

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 820 827**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.05.2016 PCT/US2016/031027**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2016 WO16179415**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2016 E 16723225 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 3292123**

54 Título: **Formas sólidas de un compuesto modulador de quinasas**

30 Prioridad:

06.05.2015 US 201562157902 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.04.2021

73 Titular/es:

**PLEXXIKON INC. (100.0%)
91 Bolivar Drive, Suite A
Berkeley, CA 94710, US**

72 Inventor/es:

**IBRAHIM, PRABHA, N. y
VISOR, GARY, CONRAD**

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 820 827 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formas sólidas de un compuesto modulador de quinasas

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reclama el beneficio bajo 35 u.s.c. § 119(e) a la solicitud provisional de los estados unidos núm. De serie 62/157,902 presentada el 6 de mayo de 2015.

10 Campo

La presente descripción se refiere generalmente a formas sólidas del compuesto i, denominado sal hcl [5-(5-cloro-1h-pirrolo[2,3-b] piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina, procesos para preparar las formas sólidas, y su uso en el tratamiento.

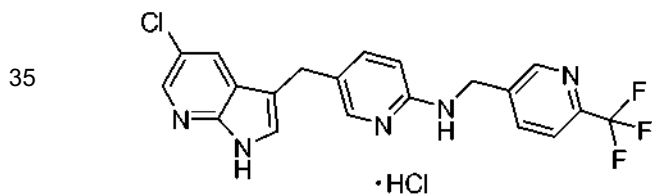
15 Antecedentes

Sigue existiendo la necesidad de desarrollar tratamientos efectivos para sujetos que padecen o están en riesgo de una enfermedad o afección mediada por c-kit y/o c-fms y/o flt3. Los compuestos adecuados, que incluyen el compuesto i y compuesto ii, para el tratamiento de tales enfermedades y afecciones se describen en la patente de estados unidos núm. 7,893,075, la publicación de estados unidos núm. 2014-0037617 y la publicación de estados unidos núm. 2013-0274259. Se hace referencia adicional al documento de patente núm. Wo2008/063888.

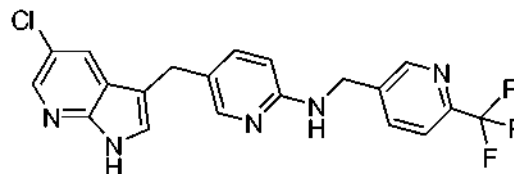
Sin embargo, el compuesto i no se conocía hasta ahora en ninguna de las formas cristalinas específicas a-d como se describe en la presente descripción. Además, el compuesto ii no se conocía hasta ahora en la forma cristalina específica como se describe en la presente descripción.

Resumen

La presente descripción satisface estas necesidades y otras al proporcionar formas sólidas del Compuesto I o Compuesto II. La presente descripción también proporciona formas cristalinas del Compuesto I o Compuesto II.



Compuesto I



Compuesto II

La presente descripción también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden las formas sólidas del Compuesto I o Compuesto II. La descripción también proporciona procesos para preparar las formas sólidas y su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por c-Kit y/o c-Fms y/o Flt3.

Así, una modalidad se dirige a una forma sólida del Compuesto I. Otra modalidad se dirige a una forma polimórfica del Compuesto I. Otra modalidad se dirige a una forma cristalina del Compuesto I. Se describen, las formas cristalinas del Compuesto I, de la Forma A del Compuesto I, de la Forma B del Compuesto I y Forma D del Compuesto I. En una modalidad, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma C del Compuesto I. Esta descripción también proporciona una forma sólida del Compuesto II. También se describe una forma cristalina del Compuesto II.

Así, se describe la sal de HCL cristalina [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-il-metil)-amina (Forma A del Compuesto I). La Forma A del Compuesto I, se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos ($\pm 0,2^\circ$): a 7,1, 22,9 y 27,6 ° 2 θ , como se determina en un difractómetro mediante el uso de radiación de Cu-K α .

La sal de HCl cristalina [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (Forma B del Compuesto I) también se describe. La Forma B del Compuesto I se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos ($\pm 0,2^\circ$): a 6,6, 23,2 y 28,1 ° 2 θ , como se determina en un difractómetro mediante el uso de radiación Cu-K α .

Una modalidad se dirige a la sal de HCL cristalina [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (Forma C del Compuesto I). La Forma C del Compuesto I se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos ($\pm 0,2^\circ$): a 7,3, 23,3 y 28,2 ° 2 θ , como se

determina en un difractómetro mediante el uso de radiación Cu-K α .

Se describe el solvato de metanol de la sal HCl cristalina [5-(5-cloro-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il] -(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (Forma D del Compuesto I). La Forma D del Compuesto I se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos ($\pm 0,2^\circ$): a 6,9, 20,9 y 26,7 ° 2 θ , como se determina en un difractómetro mediante el uso de radiación Cu-K α .

Se describe [5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina cristalina (Compuesto II). El compuesto II se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos ($\pm 0,2^\circ$): a 10,9, 19,7 y 26,4 ° 2 θ , como se determina en un difractómetro mediante el uso de radiación de Cu-K α .

Una modalidad es una composición farmacéutica que comprende la Forma C del Compuesto I y un excipiente farmacéuticamente aceptable. También se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, y Forma D del Compuesto I, Compuesto II cristalino y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otra modalidad se dirige a la Forma C del Compuesto I para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección mediada por una proteína quinasa seleccionada de c-Fms, c-Kit, Flt3 o combinaciones de estos y/o macrófagos o microglía.

Otra modalidad se dirige a una composición que comprende la Forma C del Compuesto I y un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección mediada por una proteína quinasa seleccionada de c-Fms, c-Kit, Flt3 o combinaciones de estos y/o macrófagos o microglía.

Otra modalidad se dirige a la Forma C del Compuesto I para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de tumor de células gigantes tenosinoviales (TGCT).

Otra modalidad se dirige a la Forma C del Compuesto I o una composición de este para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de sinovitis villonodular pigmentada (PVNS).

Otra modalidad se dirige a la Forma C del Compuesto I o una composición de este para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST).

Otra modalidad se dirige a la Forma C del Compuesto I o una composición de este para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de cáncer de mama.

Otra modalidad se dirige a la Forma C del Compuesto I o una composición de este para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de neurofibromas plexiformes.

Otra modalidad se dirige a la Forma C del Compuesto I o una composición de este para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de melanoma, o melanoma no resecable o metastásico con una mutación KIT.

Otra modalidad se dirige a la Forma C del Compuesto I o una composición de este para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de glioblastoma.

Otra modalidad se dirige a la Forma C del Compuesto I o una composición de este para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o tiene riesgo de leucemia mieloide aguda.

Otra modalidad se dirige a la Forma C del Compuesto I o una composición de este para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de cáncer de ovario.

Otra modalidad se dirige a preparar una cápsula que comprende la Forma C del Compuesto I, que comprende combinar la Forma C del Compuesto I con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otra modalidad se dirige a preparar una tableta que comprende la Forma C del Compuesto I que comprende combinar la Forma C del Compuesto I con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A del Compuesto I.

La Figura 2 es la curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma A del Compuesto I.

La Figura 3 es el análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma A del Compuesto I.

La Figura 4 es la curva de sorción de vapor dinámica (DVS) de la Forma A del Compuesto I.

La Figura 5 es el espectro Raman de la Forma A del Compuesto I.

La Figura 6 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma B del Compuesto I.

La Figura 7 es la curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma B del Compuesto I.

La Figura 8 es el análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma B del Compuesto I.

La Figura 9 es el espectro Raman de la Forma B del Compuesto I.

La Figura 10 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma C del Compuesto I.

La Figura 11 es la curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma C del Compuesto I.

La Figura 12 es el análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma C del Compuesto I.

La Figura 13 es la curva de sorción de vapor dinámica (DVS) de la Forma C del Compuesto I.

La Figura 14 es un espectro de resonancia magnética nuclear (^1H RMN) de las Formas A-C del Compuesto I (de arriba a abajo).

La Figura 15 es el espectro IR de la Forma A del Compuesto I.

La Figura 16 es el espectro IR de la Forma B del Compuesto I.

La Figura 17 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma D del Compuesto I.

La Figura 18 es la comparación del patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma B del Compuesto I y la Forma C del Compuesto I (de arriba a abajo).

La Figura 19 es un patrón de difracción de rayos X en polvo del compuesto I amorfo.

La Figura 20 es un patrón de difracción de rayos X en polvo del Compuesto II cristalino.

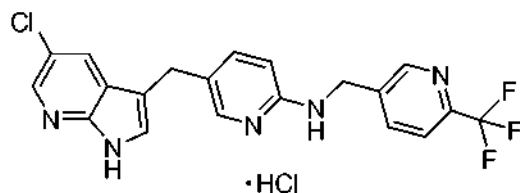
La Figura 21 es la curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del Compuesto II cristalino.

La Figura 22 es la curva de sorción de vapor dinámica (DVS) del Compuesto II cristalino.

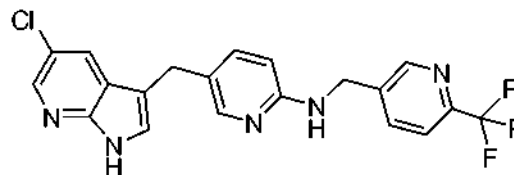
La Figura 23 es el análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma D del Compuesto I.

Descripción detallada

El compuesto denominado sal HCl de [5-(5-cloro-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (Compuesto I), o su base libre (Compuesto II), es útil en los tratamientos para sujetos que padecen o están en riesgo de una enfermedad o afección mediada por c-Kit y/o c-Fms y tiene la siguiente estructura:



Compuesto I



Compuesto II

La presente descripción se refiere a formas sólidas de los Compuestos I y II. La presente descripción también se refiere a formas polimórficas de los Compuestos I y II. La presente descripción también se refiere a diversas formas cristalinas del Compuesto I o una forma cristalina del Compuesto II y a procesos para preparar las formas cristalinas. Las formas cristalinas del Compuesto I se describen en la presente descripción como "Forma A del Compuesto I", "Forma B del Compuesto I", "Forma C del Compuesto I" y "Forma D del Compuesto I". En algunas modalidades, tales formas de Compuesto I pueden ser un solvato.

Definiciones

Como se usa en la presente descripción, las definiciones siguientes se aplican a menos que se indique claramente de cualquier otra manera.

Todos los átomos designados dentro de una fórmula descrita en la presente descripción, ya sea dentro de una estructura proporcionada, o dentro de las definiciones de variables relacionadas con la estructura, se destinan a incluir cualquier isótopo de esta, a menos que se indique claramente de cualquier otra manera. Se entiende que para cualquier átomo dado, los isótopos pueden estar presentes esencialmente en relaciones de acuerdo con su incidencia natural, o uno o más átomos particulares pueden potenciarse con respecto a uno o más isótopos mediante el uso de métodos sintéticos conocidos por un experto en la técnica. De esta forma, el hidrógeno incluye, por ejemplo, ^1H , ^2H , ^3H ; el carbono incluye, por ejemplo, ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C ; el oxígeno incluye, por ejemplo, ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O ; el nitrógeno incluye, por ejemplo, ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N ; el azufre incluye, por ejemplo, ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{37}S , ^{38}S ; el flúor incluye, por ejemplo, ^{17}F , ^{18}F , ^{19}F ; y el cloro incluye, por ejemplo, ^{35}Cl , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{38}Cl , ^{39}Cl y similares.

Ciertos compuestos contemplados para su uso de acuerdo con la presente descripción pueden existir en formas no solvatadas, así como también en formas solvatadas, lo que incluye formas hidratadas. "Hidrato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de agua con moléculas o iones del soluto. "Solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas del solvente con moléculas o iones del soluto. El solvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico o una mezcla de ambos. El solvato se destina a incluir hidrato, hemihidrato, hidrato de canal, etc. Algunos ejemplos de solventes incluyen, pero no se limitan a, metanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, y agua. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se abarcan dentro del alcance de la presente descripción. Ciertos compuestos contemplados para su uso de acuerdo con la presente descripción pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente descripción y se destinan a estar dentro del alcance de la presente descripción.

El término "desolvatada" se refiere a una forma de Compuesto I que es un solvato como se describe en la presente descripción, y del que se han eliminado parcial o completamente las moléculas de solvente. Las técnicas de desolvatación para producir formas desolvatadas incluyen, sin limitación, la exposición de una forma de Compuesto I (solvato) al vacío, someter el solvato a temperatura elevada, exponer el solvato a una corriente de gas, tal como aire o nitrógeno, o cualquier combinación de estos. Así, una forma de Compuesto I desolvatada puede ser anhidra, es decir, completamente sin moléculas de solvente, o parcialmente solvatada en donde las moléculas de solvente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas.

Como se usa en la presente descripción, el término "forma sólida" se refiere a un tipo de material en estado sólido que incluye formas amorfas y cristalinas. El término "forma cristalina" se refiere a polimorfos, así como a solvatos, hidratos, etc. El término "polimorfo" se refiere a una estructura cristalina particular que tiene propiedades físicas particulares tales como difracción de rayos X, punto de fusión, y similares.

El término "cristal condicional" se refiere a mesofase o cristal líquido, y es un estado de la materia que se encuentra entre un cristal y un líquido. Es un cristal en el que el orden posicional y conformacional en el empaque de macromoléculas dispuestas en paralelo se pierde en algún grado. Las partículas de cristal condicional pueden parecer cristales sólidos, pero pueden fluir como un líquido cuando se presionan estos cristales.

Como se usa en la presente descripción, los términos "trata", "tratar", "terapia", "terapias", y términos similares se refieren a la administración de material, por ejemplo, uno o más compuestos como se describe en la presente descripción en una cantidad eficaz para prevenir, aliviar, o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o afección, es decir, indicación y/o prolongar la supervivencia del sujeto que está siendo tratado.

El Compuesto I y el Compuesto II son inhibidores de las proteínas quinasas Fms, Kit y Flt3. Los ensayos de quinasas que pueden medir los valores de IC_{50} para estos objetivos se describen en las publicaciones de los Estados Unidos núms. US 2007/0032519, US 2009/0076046 y US 2011/0112127. Los Compuestos I y II tienen valores de IC_{50} de menos de 0,05 mM para cada uno de estos tres objetivos de quinasas.

Como se usa en la presente descripción, el término "enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Fms y/o Kit y/o Flt3" se refiere a una enfermedad o afección en la que la función biológica de una proteína quinasa Fms, que incluye cualquier mutación de esta, una proteína quinasa Kit, que incluye cualquier mutación de esta, una proteína quinasa Flt3, que incluye cualquier mutación de esta o una proteína quinasa Fms y Kit, que incluye cualquiera de las mutaciones de estas, afecta el desarrollo, curso, y/o los síntomas de la enfermedad o afección, y/o en qué modulación de la proteína quinasa Fms y/o Kit y/o Flt3 altera el desarrollo, el curso, y/o los síntomas de la enfermedad o afección. Una enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Fms y/o Kit y/o Flt3 incluye una enfermedad o afección para la cual la modulación proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en donde el tratamiento con inhibidor(es) de la proteína quinasa Fms y/o Kit y/o Flt3, que incluye uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia

como se describe en la presente descripción proporciona un beneficio terapéutico para el sujeto que padece o está en riesgo de la enfermedad o afección.

Como se usa en la presente descripción, los términos "enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Fms", "enfermedad o afección mediada por c-Fms" y similares se refieren a una enfermedad o afección en la que la función biológica de una proteína quinasa Fms, que incluye cualquier mutación de esta, afecta el desarrollo, el curso, y/o los síntomas de la enfermedad o afección, y/o en la que la modulación de la proteína quinasa Fms altera el desarrollo, el curso, o los síntomas de la enfermedad o afección. La enfermedad o afección mediada por la proteína quinasa Fms incluye una enfermedad o afección para la cual la inhibición de Fms proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en donde el tratamiento con inhibidor(es) de Fms, que incluye uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción proporciona un beneficio terapéutico para el sujeto que padece o está en riesgo de la enfermedad o afección.

Como se usa en la presente descripción, los términos "enfermedad o afección mediada por la proteína quinasa Kit", "enfermedad o afección mediada por c-Kit", y similares se refieren a una enfermedad o afección en la que la función biológica de una proteína quinasa Kit, que incluyen cualquiera de sus mutaciones, afecta el desarrollo, el curso, y/o los síntomas de la enfermedad o afección, y/o la modulación de la proteína quinasa Kit altera el desarrollo, el curso, y/o los síntomas de la enfermedad o afección. La enfermedad o afección mediada por la proteína quinasa Kit incluye una enfermedad o afección para la cual la inhibición de Kit proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en donde el tratamiento con inhibidores de Kit, que incluye uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción proporciona un beneficio terapéutico para el sujeto que padece o está en riesgo de la enfermedad o afección.

Como se usa en la presente descripción, el término "composición" se refiere a una preparación farmacéutica adecuada para la administración a un sujeto destinado para propósitos terapéuticos que contiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo, que incluye cualquier forma sólida de este. La composición puede incluir al menos un componente farmacéuticamente aceptable para proporcionar una formulación mejorada del compuesto, tal como un portador o excipiente adecuado.

Como se usa en la presente descripción, el término "sujeto" se refiere a un organismo vivo que se trata con compuestos como se describe en la presente descripción, que incluye, pero no se limita a, cualquier mamífero, tal como un ser humano, otros primates, animales deportivos, animales de interés comercial tal como ganado, animales de granja como caballos o mascotas como perros y gatos.

El término "aceptable farmacéuticamente" indica que el material indicado no tiene propiedades que pudieran provocar que un médico prudente evite razonablemente la administración del material a un paciente, al tomar en consideración la enfermedad o las afecciones a tratar y la vía de administración respectiva. Por ejemplo, se requiere comúnmente que dicho material sea esencialmente estéril, por ejemplo, para inyectables.

En el presente contexto, el término "terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" indica que los materiales o cantidad del material es eficaz para prevenir, aliviar, o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o afección médica, y/o para prolongar la supervivencia del sujeto que se trata. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del compuesto, el trastorno o afección y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero a tratar. Por ejemplo, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para efectuar un resultado clínico beneficioso o deseado. Las cantidades eficaces pueden proporcionarse de una vez en una sola administración o en cantidades fraccionarias que proporcionan la cantidad eficaz en varias administraciones. La determinación precisa de lo que se consideraría una cantidad eficaz puede basarse en factores individuales para cada sujeto, que incluyen su tamaño, edad, lesión, y/o enfermedad o lesión que se está tratando, y la cantidad de tiempo desde que se produjo la lesión o comenzó la enfermedad. Un experto en la técnica podrá determinar la cantidad eficaz para un sujeto determinado basándose en estas consideraciones que son rutinarias en la técnica.

Como se usa en la presente descripción, el término "modular" o "modula" se refiere al efecto de alterar una actividad biológica, especialmente una actividad biológica asociada con una biomolécula particular tal como una proteína quinasa. Por ejemplo, un inhibidor de una biomolécula particular modula la actividad de esa biomolécula, por ejemplo, una enzima, mediante la disminución de la actividad de la biomolécula, tal como un enzima. Tal actividad se indica típicamente en términos de una concentración inhibidora (IC_{50}) del compuesto para un inhibidor, con respecto a, por ejemplo, una enzima.

Como se usa en la presente descripción, la frase "sustancialmente como se muestra en la Figura", tal como se aplica a los termogramas DSC, significa que incluye una variación de ± 3 °Celsius y, tal como se aplica al análisis termogravimétrico (TGA) significa que incluye una variación de ± 2 % en pérdida de peso.

Como se usa en la presente descripción, la frase "picos principales" en el patrón XRPD se refiere a un subconjunto de toda la lista de picos observados. Los picos principales se seleccionan de los picos observados mediante la identificación de picos de ángulo bajo, preferentemente no superpuestos, con intensidad fuerte.

5 En el contexto del uso, prueba o tamizaje de compuestos que son o pueden ser moduladores, el término "poner en contacto" significa que se provoca que el(los) compuesto(s) esté(n) lo suficientemente cerca de una molécula, complejo, célula, tejido, organismo u otro material especificado de manera que pueden producirse interacciones de unión potenciales y/o reacción química entre el compuesto y otro material especificado.

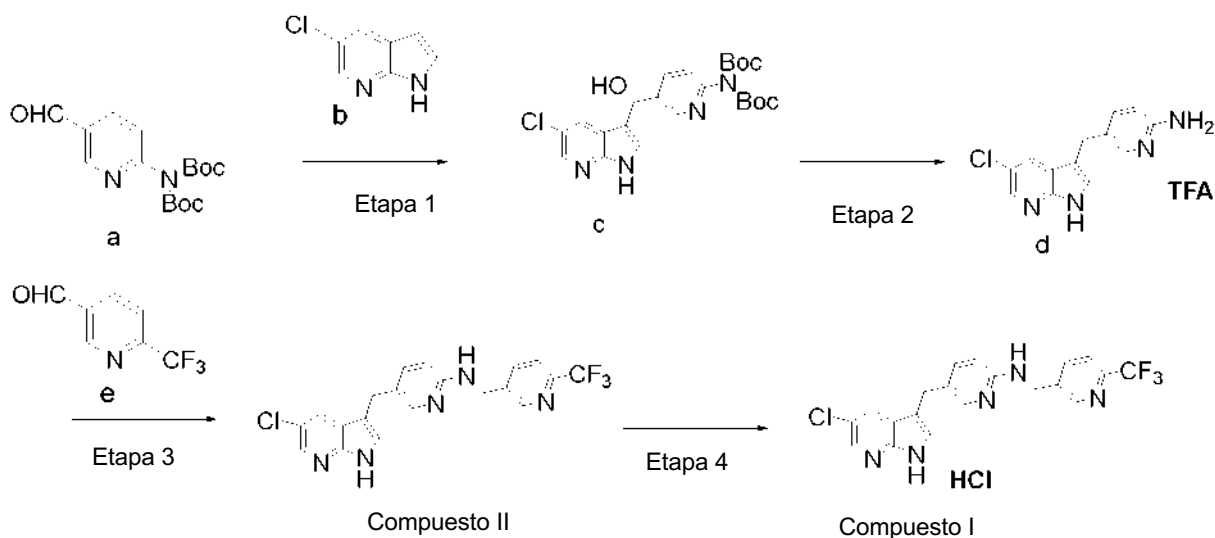
10 Además, las abreviaturas como se usan en la presente descripción tienen los significados respectivos de la manera siguiente:

D	Días
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSC	calorimetría diferencial de barrido
DVS	sorción dinámica de vapor
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	Etanol
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
IPA	Isopropanol
IR	Espectro infrarrojo
kV	Kilovoltio
mA	Miliamperio
MeOH	Metanol
Pks	Picos
RH	humedad relativa
RT	temperatura ambiente
TGA	análisis termogravimétrico
μL	Microlitro
μm	Micrómetro
μM	Micromolar
v/v	volumen a volumen
XRPD	Difracción de rayos X en polvo

Compuestos I y II

Los compuestos I y II se sintetizaron de acuerdo con el siguiente procedimiento sintético del Esquema I:

Esquema I



Etapa 1: Conversión de (a) a (c)

El reactor se cargó con alcohol isopropílico, y la cámara se enjuagó con nitrógeno. El formiato de terc-butil[(tert-butoxi)-N-(5-formil-(2-piridil))carbonilamino] (a) se disolvió en alcohol isopropílico con agitación, y la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 0-5 °C. Se añadieron 5-cloro-7-azaindol (b), carbonato de potasio, y bisulfato de tetrabutylamonio uno por uno al reactor, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. El progreso de la reacción se controló analizando la mezcla de reacción por HPLC. Cuando el contenido de (a) fue del 2 % o menos, la reacción se enfrió a aproximadamente 5-10 °C, y se añadió agua purificada para precipitar el crudo de formiato terc-butil[(tert-butoxi)-N-{5-[(5-cloropirrol[2,3-b]piridina-3-il)hidroximetil]-(2-piridil)}carbonilamino] (c). El precipitado se filtró, se lavó con agua purificada, se secó, y se probó la pureza. Si la pureza fue ≥ 90 %, no se realizó ningún tratamiento adicional. Si la pureza fue <90 %, el producto bruto se agitó con acetato de etilo caliente durante aproximadamente 1 hora, se enfrió a aproximadamente 0-5 °C, y se filtró. Los sólidos filtrados se lavaron con acetato de etilo y se secaron.

Etapas 2: Conversión de (c) a (d)

El reactor se cargó con acetonitrilo, y la cámara se enjuagó con nitrógeno. El compuesto (c) se disolvió en acetonitrilo con agitación, y la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 0-5 °C. Se añadieron trietilsilano y ácido trifluoroacético al reactor, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas y después se sometió a reflujo durante aproximadamente 8 horas. El progreso de la reacción se controló analizando la mezcla de reacción por HPLC. Cuando el contenido (c) fue $\leq 1,0$ %, la sal de ácido trifluoroacético 5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina crudo (d) se precipitó mediante la concentración del volumen, añadiendo agua, y volviendo a concentrar. La suspensión se agitó durante 1 a 1,5 horas a aproximadamente 60-65 °C, se enfrió a aproximadamente 0-5 °C, y se filtró, y los sólidos resultantes se lavaron con agua purificada. Los sólidos se agitaron después con acetato de etilo durante aproximadamente 3 horas, se filtraron, se lavaron con acetato de etilo y se secaron.

Etapas 3: Conversión de (d) al Compuesto II (base libre)

El reactor se cargó con acetonitrilo, y la cámara se enjuagó con nitrógeno. El compuesto (d) y el 6-trifluorometil-piridin-3-carboxaldehído (e) se disolvieron en acetonitrilo con agitación, y la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 0-5 °C. Se añadió ácido trifluoroacético al reactor, y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 6 horas a aproximadamente 10 °C. Después se añadió trietilsilano al reactor, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante aproximadamente 24 horas. El progreso de la reacción se controló analizando la mezcla de reacción por HPLC. Cuando el contenido del Compuesto II fue $\leq 1,0$ %, la reacción se trabajó hasta concentrar el volumen, añadir agua, y volver a concentrar. Después se añadió hidróxido de amonio para elevar el pH del líquido para que esté entre 8 y 9 y precipitar el Compuesto II bruto. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua purificada y se secaron.

Etapas 4: Conversión del Compuesto II al Compuesto I.

El reactor se cargó con acetato de etilo y la cámara se enjuagó con nitrógeno. El compuesto II se calentó con acetato de etilo a aproximadamente 55 °C durante 7 a 8 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante aproximadamente 16 horas, se filtró, y se secó. El compuesto II se hizo reaccionar con 1,25 equivalentes de ácido clorhídrico en metanol a <30 °C, después se calentó a reflujo durante aproximadamente 1 hora, se filtró y después se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y los sólidos se sometieron a reflujo en metil terc-butil éter, se enfriaron a temperatura ambiente, se filtraron, y se secaron para aislar el Compuesto I.

Formas cristalinas del Compuesto I

Como se describe generalmente anteriormente, la presente descripción proporciona formas cristalinas del Compuesto I, y una forma cristalina de su base libre, el Compuesto II, que se describen en la presente descripción.

Esta descripción proporciona un proceso para preparar la Forma A del Compuesto I que comprende recrystallizar el Compuesto I a partir de una mezcla de metanol y agua.

La forma A del Compuesto I se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende picos ($\pm 0,2^\circ$) a $7,1$, $22,9$ y $27,6^\circ 2\theta$, como se determina en un difractómetro mediante el uso de radiación Cu-K α . El difractograma comprende picos adicionales ($\pm 0,2^\circ$) a $21,7$ y $23,7^\circ 2\theta$. La Forma A también se caracteriza por su difractograma completo de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la Figura 1. Los picos principales en el patrón XRPD se muestran en la Tabla 1 a continuación. Esta descripción proporciona la Forma A del Compuesto I que comprende dos o más picos ($\pm 0,2^\circ$) enumerados en la Tabla 1 a continuación como se determina en un difractómetro mediante el uso de radiación Cu-K α .

Tabla 1. Picos principales en el patrón XRPD para la Forma A del Compuesto I

$^{\circ}2\theta (\pm 0,2^{\circ})$	espacio d [Å]
7,14	$12,368 \pm 0,346$
13,65	$6,482 \pm 0,095$
14,32	$6,179 \pm 0,086$
15,08	$5,870 \pm 0,077$
16,52	$5,363 \pm 0,064$
16,78	$5,278 \pm 0,062$
20,16	$4,402 \pm 0,043$
20,81	$4,265 \pm 0,041$
21,72	$4,089 \pm 0,037$
22,04	$4,030 \pm 0,036$
22,34	$3,977 \pm 0,035$
22,59	$3,933 \pm 0,034$
22,89	$3,882 \pm 0,033$
23,74	$3,745 \pm 0,031$
24,80	$3,587 \pm 0,028$
25,81	$3,450 \pm 0,026$
26,16	$3,404 \pm 0,026$
27,55	$3,235 \pm 0,023$
29,17	$3,059 \pm 0,021$

La Forma A también se caracteriza por su curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma que comprende una señal máxima a aproximadamente 231 °C con una temperatura de inicio a aproximadamente 222 °C. En otro ejemplo de referencia, la curva DSC es sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

La Forma A también se caracteriza por el análisis termogravimétrico (TGA) que comprende un termograma sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

La Forma A también se caracteriza por una curva de sorción de vapor dinámica (DVS) sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

La Forma A también se caracteriza por un espectro Raman sustancialmente como se muestra en la Figura 5.

La Forma A del Compuesto I también se caracteriza por su espectro IR como se muestra en la Figura 15.

Esta descripción proporciona un proceso de preparación de la Forma B del Compuesto I, que comprende poner en contacto el Compuesto II (base libre) con ácido clorhídrico. La Forma B del Compuesto I se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende picos ($\pm 0,2^{\circ}$) a 6,6, 23,2 y 28,1 $^{\circ}2\theta$, como se determina en un difractómetro mediante el uso de radiación Cu-K α . El difractograma comprende picos adicionales ($\pm 0,2^{\circ}$) a 22,3 y 26,7 $^{\circ}2\theta$. La Forma B también se caracteriza por su difractograma completo de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la Figura 6. Los picos principales en el patrón XRPD se muestran en la Tabla 2 a continuación. Esta descripción proporciona la Forma B del Compuesto I que comprende dos o más picos ($\pm 0,2^{\circ}$) enumerados en la Tabla 2 a continuación como se determina en un difractómetro mediante el uso de radiación Cu-K α .

Tabla 2. Picos principales en el patrón XRPD para la Forma B del Compuesto I

2θ ($\pm 0,2^\circ$)	espacio d [Å]
6,63	13,320 $\pm$ 0,401
7,15	12,360 $\pm$ 0,345
8,37	10,560 $\pm$ 0,252
13,66	6,477 $\pm$ 0,094
14,34	6,170 $\pm$ 0,086
15,10	5,862 $\pm$ 0,077
16,54	5,356 $\pm$ 0,064
17,45	5,078 $\pm$ 0,058
20,19	4,395 $\pm$ 0,043
20,83	4,261 $\pm$ 0,040
21,27	4,175 $\pm$ 0,039
21,59	4,113 $\pm$ 0,038
21,86	4,063 $\pm$ 0,037
22,34	3,975 $\pm$ 0,035
22,59	3,934 $\pm$ 0,034
23,17	3,836 $\pm$ 0,033
23,76	3,741 $\pm$ 0,031
23,96	3,712 $\pm$ 0,031
25,98	3,427 $\pm$ 0,026
26,22	3,397 $\pm$ 0,025
26,46	3,365 $\pm$ 0,025
26,67	3,340 $\pm$ 0,025
28,14	3,168 $\pm$ 0,022
28,72	3,106 $\pm$ 0,021
29,92	2,984 $\pm$ 0,019

La Forma B también se caracteriza por su curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende endotermas que comprenden máximos de señal a aproximadamente 127 °C y 233 °C (con una temperatura de inicio de aproximadamente 226 °C). En otro ejemplo de referencia, la curva DSC es sustancialmente como se muestra en la Figura 7.

La Forma B también se caracteriza por el análisis termogravimétrico (TGA) que comprende un termograma sustancialmente como se muestra en la Figura 8.

La Forma B también se caracteriza por un espectro Raman sustancialmente como se muestra en la Figura 9.

La Forma B del Compuesto I también se caracteriza por su espectro IR como se muestra en la Figura 16.

En otra modalidad, esta descripción proporciona un proceso de preparación de la Forma C del Compuesto I que comprende la recristalización de la Forma A del Compuesto I a partir de un solvente seleccionado de acetona, 1,4-dioxano, etanol, metanol, y una mezcla de isopropanol y agua. En otra modalidad, esta descripción proporciona un proceso de preparación de la Forma C del Compuesto I que comprende recristalizar la Forma A del Compuesto I a partir de etanol.

La Forma C del Compuesto I se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende picos ($\pm 0,2^\circ$) a 7,3, 23,3 y 28,2 °2 θ , como se determina en un difractómetro mediante el uso de radiación Cu-K α . El difractograma comprende picos adicionales ($\pm 0,2^\circ$) a 16,6 y 20,9 °2 θ . La Forma C también se caracteriza por su difractograma

completo de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la Figura 10. Los picos principales en el patrón XRPD se muestran en la Tabla 3 a continuación. En una modalidad, esta descripción proporciona la Forma C del Compuesto I que comprende dos o más picos ($\pm 0,2^\circ$) enumerados en la Tabla 3 a continuación como se determina en un difractómetro mediante el uso de radiación Cu-K α .

Tabla 3. Picos principales en el patrón XRPD para la Forma C del Compuesto I

"2θ ($\pm 0,2^\circ$)	espacio d [Å]
7,3	12,176 $\pm$ 0,335
8,5	10,422 $\pm$ 0,245
13,8	6,427 $\pm$ 0,093
14,4	6,127 $\pm$ 0,084
15,2	5,820 $\pm$ 0,076
16,6	5,321 $\pm$ 0,063
16,9	5,240 $\pm$ 0,062
20,3	4,372 $\pm$ 0,043
20,9	4,239 $\pm$ 0,040
21,3	4,159 $\pm$ 0,039
22,4	3,968 $\pm$ 0,035
23,3	3,816 $\pm$ 0,032
26,7	3,331 $\pm$ 0,024
28,2	3,160 $\pm$ 0,022

En algunas modalidades, la Forma C también se caracteriza por su curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma que comprende una señal máxima a aproximadamente 234 °C con una temperatura de inicio de aproximadamente 227 °C. En otra modalidad, la curva de DSC es sustancialmente como se muestra en la Figura 11.

En algunas modalidades, la Forma C también se caracteriza por el análisis termogravimétrico (TGA) que comprende un termograma sustancialmente como se muestra en la Figura 12.

En algunas modalidades, la Forma C también se caracteriza por una curva de sorción de vapor dinámica (DVS) sustancialmente como se muestra en la Figura 13.

En algunas modalidades, las Formas A-C del Compuesto I (de arriba a abajo) también se caracterizan por sus espectros de resonancia magnética nuclear (^1H RMN) como se muestra en la Figura 14.

Esta descripción proporciona un proceso para preparar la Forma D del Compuesto I que comprende la recristalización de la Forma A del Compuesto I a partir de una mezcla de acetona y metanol.

La Forma D del Compuesto I se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende picos ($\pm 0,2^\circ$) a 6,9, 20,9 y 26,7 °2 θ , como se determina en un difractómetro mediante el uso de radiación Cu-K α . El difractograma comprende picos adicionales ($\pm 0,2^\circ$) a 12,9 y 24,0 °2 θ . La Forma D también se caracteriza por su difractograma completo de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la Figura 17. Los picos principales en el patrón XRPD se muestran en la Tabla 4 a continuación. Esta descripción proporciona la Forma D del Compuesto I que comprende dos o más picos ($\pm 0,2^\circ$) enumerados en la Tabla 4 a continuación como se determina en un difractómetro mediante el uso de radiación de Cu-K α .

La Forma D también se caracteriza por el análisis termogravimétrico (TGA) que comprende un termograma sustancialmente como se muestra en la Figura 23.

Tabla 4. Picos principales en el patrón XRPD para la Forma D del compuesto I

"2θ ($\pm 0,2^\circ$)	espacio d [$\text{\AA}$]
6,90	12,809 $\pm$ 0,371
12,91	6,854 $\pm$ 0,106
16,21	5,463 $\pm$ 0,067
19,52	4,545 $\pm$ 0,046
20,91	4,245 $\pm$ 0,040
22,07	4,024 $\pm$ 0,036
23,96	3,710 $\pm$ 0,031
25,22	3,529 $\pm$ 0,028
26,73	3,332 $\pm$ 0,024
28,62	3,117 $\pm$ 0,021

Forma cristalina del compuesto II

El compuesto II se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende picos ($\pm 0,2^\circ$) a 10,9, 19,7 y 26,4 $^\circ 2\theta$, como se determina en un difractómetro mediante el uso de radiación de Cu-K α . El difractograma comprende picos adicionales ($\pm 0,2^\circ$) a 20,8 y 25,3 $^\circ 2\theta$. La base libre también se caracteriza por su difractograma completo de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la Figura 20. Los picos principales en el patrón XRPD se muestran en la Tabla 5 a continuación. Esta descripción proporciona un Compuesto II cristalino que comprende dos o más picos ($\pm 0,2^\circ$) enumerados en la Tabla 5 a continuación como se determina en un difractómetro mediante el uso de radiación Cu-K α .

Tabla 5. Picos principales en el patrón XRPD para el Compuesto II

"2θ ($\pm 0,2^\circ$)	espacio d [$\text{\AA}$]
10,9	8,128 $\pm$ 0,149
13,6	6,500 $\pm$ 0,095
15,1	5,854 $\pm$ 0,077
17,6	5,043 $\pm$ 0,057
19,7	4,499 $\pm$ 0,045
20,2	4,391 $\pm$ 0,043
20,4	4,354 $\pm$ 0,042
20,8	4,259 $\pm$ 0,040
21,8	4,066 $\pm$ 0,037
22,7	3,912 $\pm$ 0,034
23,3	3,816 $\pm$ 0,032
23,9	3,719 $\pm$ 0,031
24,3	3,667 $\pm$ 0,030
25,3	3,515 $\pm$ 0,027
26,4	3,374 $\pm$ 0,025
27,5	3,243 $\pm$ 0,023
27,7	3,214 $\pm$ 0,023
28,1	3,178 $\pm$ 0,022
28,5	3,133 $\pm$ 0,022

Caracterización de las Formas cristalinas A-D del Compuesto I y del Compuesto II cristalino

Forma A del Compuesto I

- 5 La Forma A es no solvatada. La Forma A se obtuvo como se describe en el Ejemplo 1 y se utilizó como material fuente para el tamizaje polimórfico. La Forma A también se obtuvo de la desolvatación de la Forma D, que es un solvato de metanol, bajo condiciones de calentamiento moderado.

- 10 La solubilidad aproximada de la Forma A se calculó en una variedad de solventes mediante el uso del Método de adición de solvente discutido en los Ejemplos y los resultados son como se muestran a continuación.

Solubilidad aproximada de la Forma A del Compuesto I.

Solvente	Solubilidad (mg/mL) ¹
Acetona	<2
Acetonitrilo (ACN)	<2
Diclorometano (DCM)	<2
1,4-dioxano	<2
Dimetilformamida (DMF)	> 145
Dimetilsulfóxido (DMSO)	> 153
Etanol (EtOH)	5
Acetato de etilo (EtOAc)	<2
Heptano	<2
Alcohol isopropílico (IPA)	2
Metanol (MeOH)	31
Metil terc-butil éter (MTBE)	<2
Tetrahidrofurano (THF)	<2
Tolueno	<2
Agua	<2
¹ Las solubilidades se calculan en función del solvente total usado para dar una solución; las solubilidades reales pueden ser mayores debido al volumen de las porciones de solvente utilizadas o una velocidad de disolución lenta. Las solubilidades se redondean al mg/mL más cercano.	

- 35 Los termogramas de la Forma A se muestran en la Figura 2 y la Figura 3. La curva DSC exhibe una fusión y una endoterma de descomposición concurrente con una temperatura de inicio a 222 °C (señal máxima a 231 °C). También se observa una endoterma menor a aproximadamente 76 °C. Es probable que este evento se relacione con una transición de fase basada en la estabilidad física y los datos de microscopía de fase activa. La curva TG exhibe una pérdida de peso insignificante de hasta 150 °C, lo que sugiere que no está solvatada. La pérdida de peso por encima de esta temperatura se debe a la descomposición.

- 40 Estos eventos térmicos se investigaron por microscopía de etapa caliente. El material exhibe birrefringencia y extinción, típico del material cristalino. Se observó un cambio en la birrefringencia cerca de 65 °C (consistente con la endoterma menor en el DSC anterior) seguido de dos comienzos de fusión distintos (184 y 196 °C). Estos eventos sugieren que se produjo una transformación de fase parcial al calentar, resultando en una mezcla de dos formas, cada una con una fusión distinta.

- 45 Se investigó la estabilidad física de la Forma A para respaldar las observaciones de microscopía de fase caliente y los resultados se muestran en la tabla a continuación.

Condiciones	Descripción	Resultado de XRPD
80 °C/7d (< 100 mg)	Sólido Blanco	C
80 °C/4d (> 100 mg)	Sólido blanquecino	A
80 °C/4d (8d consecutivos, > 100 mg)	Sólido blanquecino	A
RT/ 85 % HR/14d	Sólido Blanco	A + menor C
40 °C/75 % HR/14d	Sólido Blanco	A+C

- Una pequeña muestra de la Forma A (<100 mg) se convierte a la Forma C (forma no solvatada) tras la exposición a 80 °C durante 7 días. Se obtuvo una conversión parcial a la Forma C cuando la Forma A se expuso a humedad elevada. Además, se obtuvo la conversión completa a la Forma C cuando la Forma A se suspendió en etanol durante 21 días. Esto indica que la Forma A es físicamente metaestable (en las condiciones investigadas) y se someterá a una

transición de fase a la Forma C.

La isoterma DVS sugiere que la Forma A es higroscópica (Figura 4). Durante la etapa de sorción, el material exhibe un aumento de peso de 0,6 % de 5 % a 75 % de HR y un 1,7 % de peso adicional por encima de 75 % de HR. Se observó histéresis menor tras la desorción. La muestra resultante fue la Forma A, por XRPD.

El espectro de ^1H RMN es consistente con la estructura del Compuesto I (Figura 14, parte superior). Los picos de aproximadamente 2,5 y 3,6 ppm se asignan a DMSO deuterado (debido a protones residuales en el solvente de NMR) y agua, respectivamente.

Los espectros Raman e IR (Figura 5 y Figura 15, respectivamente) de la Forma A se obtuvieron para compararlos con los de la Forma B. Los espectros de cada uno exhiben una línea base plana con bandas generalmente bien resueltas y afiladas. Las diferencias dentro de los espectros Raman entre las formas fueron insignificantes. Sin embargo, existen diferencias en intensidades y posiciones de banda entre los espectros IR, lo que indica que existen diferencias químicas y/o físicas entre las formas. Se observaron varias diferencias obvias de IR en las intensidades y posiciones de la banda a aproximadamente $3500 - 2600\text{ cm}^{-1}$, 1645 cm^{-1} , y 1110 cm^{-1} .

Por lo tanto, la Forma A no está solvatada. Es higroscópica por encima del 75 % de HR. La Forma A es físicamente metaestable (en las condiciones investigadas) y puede convertirse a la Forma C.

Forma B del Compuesto I

La Forma B se obtuvo como se describe en el Ejemplo 2 y se utilizó para una comparación analítica con otras formas.

El XRPD de la Forma B contiene todas las reflexiones de rayos X observadas en el patrón de la Forma C, así como reflexiones adicionales. Una comparación de ambos patrones se muestra en la Figura 18. Esto sugiere que la Forma B es una mezcla de dos fases compuesta de la Forma C (forma no solvatada) y una forma hidratada basada en la caracterización que se describe a continuación.

Los termogramas de la Forma B se muestran en la Figura 7 y la Figura 8. La curva DSC exhibe una amplia endoterma de desolvatación (con hombro) con una señal máxima a $127\text{ }^{\circ}\text{C}$. Este evento se asocia con una pérdida de peso TG de aproximadamente 6,0 % (hasta $150\text{ }^{\circ}\text{C}$). Asumiendo que esto se debe a la volatilización del agua (la RMN no identificó otros solventes), la pérdida de peso corresponde a 1,5 moles de agua por cada mol del Compuesto I. El análisis de Karl Fischer indica que el material contiene 3,45 % de agua en peso. (La discrepancia en el contenido de agua entre las técnicas puede deberse a pérdidas durante el almacenamiento a temperatura ambiente. Si bien esta explicación no se ha confirmado, el análisis KF se realizó 14 días después del análisis TG.) En la curva DSC, también se observan una exoterma y endoterma menores a $187\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $203\text{ }^{\circ}\text{C}$, respectivamente. Es probable que estos eventos se relacionen con una transición de fase, basada en la estabilidad física y los datos de microscopía de fase activa (ver a continuación). Una endoterma aguda con una temperatura de inicio de $226\text{ }^{\circ}\text{C}$ (señal máxima a $233\text{ }^{\circ}\text{C}$) se debe a la fusión y la descomposición concurrente. TG observa importantes pérdidas de peso por descomposición a esta temperatura.

Estos eventos térmicos se investigaron por microscopía de etapa caliente. El material exhibe birrefringencia y extinción. Se observó una pérdida de birrefringencia y una transición de sólido a líquido entre aproximadamente $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y aproximadamente $130\text{ }^{\circ}\text{C}$, consistente con el evento de desolvatación descrito por los termogramas TG y DSC anteriores. La recristalización se observó cerca de $142\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se siguió por una fusión entre aproximadamente $192\text{ }^{\circ}\text{C}$ y aproximadamente $200\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Se investigó la estabilidad física de la Forma B para apoyar las observaciones de microscopía de fase caliente. La desolvatación/conversión a la Forma C (forma no solvatada) se obtuvo exponiendo la Forma B a aproximadamente $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 5 minutos.

El espectro de ^1H RMN es consistente con la estructura del Compuesto I (Figura 14, en el medio). No se identificaron picos menores a aproximadamente 7,1, 7,25 y 7,38 ppm. Los picos de aproximadamente 2,5 y 4,1 ppm se asignan a DMSO deuterado (debido a protones residuales en el solvente de NMR) y agua, respectivamente.

Los espectros Raman e IR (Figura 9 y Figura 16, respectivamente) de la Forma B se obtuvieron para compararlos con los de la Forma A (no solvatada). Los espectros para cada uno exhiben una línea base plana con bandas generalmente bien resueltas y afiladas. Las diferencias dentro de los espectros Raman entre las formas fueron insignificantes. Sin embargo, existen diferencias en intensidades y posiciones de banda entre los espectros IR, lo que indica que existen diferencias químicas y/o físicas entre las formas. Se observaron varias diferencias obvias de IR en las intensidades y posiciones de la banda a aproximadamente $3500 - 2600\text{ cm}^{-1}$, 1645 cm^{-1} , y 1110 cm^{-1} .

Por lo tanto, basado en XRPD, la Forma B es una mezcla de dos fases compuesta de la Forma C y una forma hidratada no identificada. La desolvatación/conversión de la Forma B a la Forma C se obtuvo exponiendo el material a aproximadamente $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 5 minutos.

Forma C del Compuesto I

La Forma C es no solvatada. La Forma C se obtuvo de una amplia variedad de experimentos como se discutió en el Ejemplo 3 y, en consecuencia, fue la forma más frecuentemente observada. Se cristalizó directamente en etanol mediante un experimento de enfriamiento intensivo, se obtuvo de la conversión térmica de la Forma A, y a través de la desolvatación de la Forma B o la Forma D.

Los termogramas de la Forma C se muestran en la Figura 11 y la Figura 12. La curva DSC exhibe una endoterma aguda, indicativa de una fusión, con una temperatura de inicio de aproximadamente 227 °C (señal máxima a 234 °C). La curva TG exhibe una pérdida de peso insignificante hasta la endoterma de fusión, lo que sugiere que el material no se solvata. Una pérdida de peso significativa a esta temperatura y por encima indica que la descomposición ocurre simultáneamente con la masa fundida.

La isoterma DVS sugiere que la Forma C es menos higroscópica que la Forma A (Figura 13). Durante la etapa de sorción, el material exhibe un aumento de peso de solo 0,96 % de 5 % a 95 % de HR. Se observó histéresis menor tras la desorción. La muestra resultante permaneció sin cambios por XRPD.

La Forma C es más estable físicamente que la Forma A. Como se discutió anteriormente, la Forma C se obtuvo mediante la conversión de la Forma A por exposición a temperatura o humedad elevadas. Además, se obtuvo una conversión completa a la Forma C cuando la Forma A se suspendió en etanol durante 21 días (Ejemplo 3). Esto indica que la Forma A es físicamente metaestable y sufrirá una transición de fase de estado sólido a la Forma C.

El espectro de ¹H RMN es consistente con la estructura del Compuesto I (Figura 14, parte inferior). Los picos de aproximadamente 2,5 y 3,6 ppm se asignan a DMSO deuterado (debido a protones residuales en el solvente de NMR) y agua, respectivamente.

Por lo tanto, la Forma C es una forma no solvatada que se funde simultáneamente con la descomposición a aproximadamente 227 °C. Es menos higroscópica que la Forma A. La Forma C es la forma no solvatada físicamente estable.

Forma D del Compuesto I

La Forma D parece ser un solvato de metanol. Se cristalizó directamente en (88:12) acetona/MeOH mediante un experimento de enfriamiento lento (Ejemplo 3). También se obtuvo exponiendo la Forma A al vapor de metanol.

El escaneo DSC de la Forma D muestra una amplia endoterma con un pico máximo a aproximadamente 70 °C que sugiere la pérdida de componentes volátiles. La Forma D también exhibió aproximadamente 5,3% de pérdida de peso tras el equilibrio a 5% de HR, confirmando que el material contenía al menos esa cantidad de volátil que se elimina fácilmente en condiciones de baja HR. Durante las fases de sorción/desorción del experimento, la muestra exhibió una ganancia de peso insignificante (0,9 %)/pérdida (0,9 %), similar a la isoterma observada para la Forma C. La curva TG exhibe una pérdida de peso de aproximadamente 6 % hasta 73 °C.

Se investigó la estabilidad física de la Forma D. La forma se somete a desolvatación a la Forma A tras la exposición a 80 °C durante 15 minutos. El material después se convirtió en la Forma C tras una exposición continua a 80 °C durante 2 días.

Por lo tanto, basado en el método de preparación y los datos de caracterización previos, la Forma D parece ser un solvato de metanol. La forma se desolvata a las Formas A o C tras la exposición a temperaturas elevadas.

Compuesto I amorfo

El compuesto I amorfo se aisló por evaporación rotatoria a partir de trifluoroetanol. Se obtuvo disolviendo 20 mg de la Forma A del Compuesto I en 100 µL de trifluoroetanol y la evaporación rotatoria a 60 °C durante 7 minutos proporcionó la forma amorfa como un sólido blanco. El XRPD indica material amorfo (Figura 19).

Compuesto II

El compuesto II se preparó mediante el método sintético anterior y se caracterizaron los cristales resultantes.

El termograma DSC de base libre se muestra en la Figura 21. La curva DSC muestra una pequeña endoterma a aproximadamente 124 °C con una endoterma más grande a aproximadamente 192 °C que es consistente con la fusión de la muestra.

Los resultados de DVS indican una pérdida de peso de 0,3-0,4 % después del equilibrio a 5 % de HR (Figura 22). Los resultados para la base libre muestran que la mayoría del peso ganado (~ 21,6 %) es de 45 % a 95 % de HR. La muestra posteriormente pierde todo el peso ganado durante la fase de desorción. La base libre parece ser

higroscópica.

Se hicieron observaciones de microscopía de luz. La base libre exhibe birrefringencia con extinción cuando se gira la platina del microscopio. Además, exhibe flujo cuando se aplica presión al vidrio de cubierta, lo que sugiere que el material es una mesofase o un cristal condís. Las imágenes de la base libre muestran partículas micáceas en lámina.

Sales del Compuesto II

Además de la sal de hidrócloruro (Compuesto I), pueden prepararse otras sales para la base libre (Compuesto II). La sal puede seleccionarse de acetato, besilato, bromuro, calcio, citrato, decanoato/caprato, dimeglumina, dipropionato, fumarato, lactato, maleato, meglumina, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, potasio, sodio, succinato, sulfato, tartrato y trometamol. La sal también puede seleccionarse de acetónida, aspartato, axetilo, benzoato, butóxido, butirato, camsilato, carbonato, cipionato, dimetilsulfóxido, disoproxilo, edisilato, enantato, epolamina, erbumina, estolato, etabonato, etexilato, etanolato, etilsuccinato, fenofibrato, fosamil, furoato, gluconato, hexacetónida, hipurato, bromuro/bromhidrato, yoduro, isetionato, lisina, magnesio, malato, medoxomilo, metilbromuro, napsilato, olamina, oleato, oxalato, oxiquinolína, palmitato, pentanoato, peróxido, pivalato, pivoxilo, polacrilex, polistirex, polilisina, poliestireno, probutato, proxetilo, sacarato, estearato, subcitrato, subsalicilato, sulfadiazina, sulfonato, tosilato, triflato, valerato, xinafoato, y zinc. Cada una de las sales mencionadas anteriormente se prepara por métodos conocidos por un experto en la técnica.

Composiciones

En una modalidad, esta descripción proporciona una composición que comprende la Forma C del Compuesto I y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, esta descripción proporciona una composición que comprende la Forma C del Compuesto I y uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I y Forma D del Compuesto I como se describe en la presente descripción.

En otra modalidad, la composición comprende la Forma A del Compuesto I y la Forma C del Compuesto I. En otra modalidad, la composición comprende la Forma A del Compuesto I y al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, o 95 % p/p de la Forma C del Compuesto I. Aun en otra modalidad, la composición comprende la Forma A del compuesto I y al menos 50 % p/p de la Forma C del Compuesto I.

En otra modalidad, la composición comprende la Forma B del Compuesto I y la Forma C del Compuesto I. En otra modalidad, la composición comprende la Forma B del Compuesto I y al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, o 95 % p/p de la Forma C del Compuesto I. Aun en otra modalidad, la composición comprende la Forma B del Compuesto I y al menos 50 % p/p de la Forma C del Compuesto I.

Formulaciones y Administración

Los compuestos se usarán típicamente en terapia para sujetos humanos. Sin embargo, también pueden usarse para tratar indicaciones similares o idénticas en otros sujetos animales. Los compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse por diferentes vías, que incluyen inyección (es decir, parenteral, que incluye intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, e intramuscular), oral, transdérmica, transmucosal, rectal, o inhalante. Tales formas de dosificación deberían permitir que el compuesto llegue a las células objetivo. Otros factores son bien conocidos en la técnica e incluyen consideraciones tales como la toxicidad y las formas de dosificación que retardan que el compuesto o la composición ejerzan sus efectos. Las técnicas y formulaciones generalmente pueden encontrarse en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21 ra edición, Lippincott, Williams y Wilkins, Filadelfia, PA, 2005.

En algunas modalidades, las composiciones usadas en los métodos de la presente descripción comprenderán portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como cargas, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, agentes formadores de complejos, solubilizantes, y tensioactivos, que pueden elegirse para facilitar la administración del compuesto por una ruta particular. Los ejemplos de portadores incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares tal como lactosa, glucosa o sacarosa, tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, lípidos, liposomas, nanopartículas, y similares. Los portadores también incluyen líquidos fisiológicamente compatibles como solventes o para suspensiones, que incluyen, por ejemplo, soluciones estériles de agua para inyección (WFI), solución salina, solución de dextrosa, solución de Hank, solución de Ringer, aceites vegetales, aceites minerales, aceites animales, polietilenglicoles, parafina líquida, y similares. Los excipientes también pueden incluir, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, gel de sílice, talco, silicato de magnesio, silicato de calcio, aluminosilicato de sodio, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, celulosa macrocristalina, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, benzoato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, ácido esteárico, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearilfumarato de sodio, siloide, stearowet C, óxido

de magnesio, almidón, almidón glicolato de sodio, monoestearato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de semilla de ricino, aceite mineral, polietilenglicol (por ejemplo, PEG 4000-8000), polioxietilenglicol, poloxámeros, povidona, crospovidona, croscarmelosa de sodio, ácido alginico, caseína, copolímero de divinilbenceno y ácido metacrílico, docusato de sodio, ciclodextrinas (por ejemplo, 2-hidroxiopropil-delta-ciclodextrina), polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 80), cetrimida, TPGS (succinato de d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000), lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio, éteres de polietilenglicol, éster de ácido di-graso de polietilenglicoles, o un éster de ácido graso de polioxialquilen sorbitano (por ejemplo, éster de polioxietilensorbitano Tween®), ésteres de ácido graso polioxietilensorbitano, éster de ácido graso de sorbitán, por ejemplo, un éster de ácido graso de sorbitán a partir de un ácido graso tal como ácido oleico, esteárico o palmítico, manitol, xilitol, sorbitol, maltosa, lactosa, monohidrato de lactosa o lactosa secada por pulverización, sacarosa, fructosa, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, dextratos, dextrano, dextrina, dextrosa, acetato de celulosa, maltodextrina, simeticona, polidextrose, quitosano, gelatina, HPMC (hidroxipropilmetilcelulosas), HPC (hidroxipropilcelulosa), hidroxietilcelulosa, y similares.

En algunas modalidades, puede usarse la administración oral. Las preparaciones farmacéuticas para su uso oral pueden formularse en formas de dosificación oral convencionales, tales como cápsulas, tabletas, y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires, y gotas concentradas. Los compuestos descritos en la presente descripción pueden combinarse con excipientes sólidos, opcionalmente triturando una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener, por ejemplo, tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas duras, cápsulas blandas, soluciones (por ejemplo, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas) y similares. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, glucosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio (CMC), y/o polivinilpirrolidona (PVP: povidona); excipientes oleosos, que incluyen aceites vegetales y animales, tal como el aceite de girasol, el aceite de oliva, o el aceite de hígado de bacalao. Las formulaciones de dosificación oral también pueden contener agentes desintegrantes, tal como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido alginico, o una sal de esta tal como alginato de sodio; un lubricante, tal como talco o estearato de magnesio; un plastificante, tal como glicerol o sorbitol; un edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa, o aspartamo; un saborizante natural o artificial, tal como menta, aceite de gaultheria, o saborizante de cereza; o colorantes o pigmentos, que pueden usarse para la identificación o caracterización de diferentes dosis o combinaciones. También se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse soluciones de azúcar concentradas, que opcionalmente pueden contener, por ejemplo, goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes.

En algunas modalidades, la formulación comprende una tableta o una cápsula. En una modalidad, esta descripción proporciona una tableta que comprende un compuesto de esta descripción y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, el compuesto es la Forma C del Compuesto I. En otra modalidad, esta descripción proporciona una cápsula que comprende un compuesto de esta descripción y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad adicional, el compuesto es la Forma C del Compuesto I.

En una modalidad, esta descripción proporciona una tableta que comprende la Forma C del Compuesto I y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la tableta comprende al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, o 95 % p/p de la Forma C del Compuesto I.

En una modalidad, esta descripción proporciona una cápsula que comprende la Forma C del Compuesto I y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la cápsula comprende al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, o 95 % p/p de la Forma C del Compuesto I.

En otra modalidad, esta descripción proporciona un proceso para hacer una tableta o una cápsula que comprende combinar un compuesto de esta descripción y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, esta descripción proporciona un proceso para hacer una tableta que comprende la Forma C del Compuesto I combinando la Forma C del Compuesto I con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, esta descripción proporciona un proceso para hacer una cápsula que comprende la Forma C del Compuesto I combinando la Forma C del Compuesto I con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina ("cápsulas de gel"), así como cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tal como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos.

En algunas modalidades, puede usarse inyección (administración parenteral), por ejemplo, intramuscular, intravenosa,

intraperitoneal, y/o subcutánea. Los compuestos descritos en la presente descripción para inyección pueden formularse en soluciones líquidas estériles, preferentemente en tampones o soluciones fisiológicamente compatibles, tales como solución salina, solución de Hank, o solución de Ringer. Las dispersiones también pueden prepararse en soluciones no acuosas, tales como glicerol, propilenglicol, etanol, polietilenglicoles líquidos, triacetina, y aceites vegetales. Las soluciones también pueden contener un conservante, tal como metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. Además, los compuestos pueden formularse en forma sólida, que incluyen, por ejemplo, formas liofilizadas, y volverse a disolver o suspenderse antes de su uso.

En algunas modalidades, puede usarse la administración transmucosal, tópica o transdérmica. En tales formulaciones de compuestos descritos en la presente descripción, se usan penetrantes apropiados para la barrera a permear. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosal, sales biliares y derivados de ácido fusídico. Además, pueden usarse detergentes para facilitar la permeación. La administración transmucosal, por ejemplo, puede ser a través de aerosoles nasales o supositorios (rectales o vaginales). Las composiciones de compuestos descritos en la presente descripción para administración tópica pueden formularse como aceites, cremas, lociones, pomadas y similares mediante la elección de portadores apropiados conocidos en la técnica. Los portadores adecuados incluyen aceites vegetales o minerales, vaselina blanca (parafina blanda blanca), grasas o aceites de cadena ramificada, grasas animales y alcohol de alto peso molecular (mayor que C₁₂). En algunas modalidades, los portadores se seleccionan de modo que el ingrediente activo sea soluble. También pueden incluirse emulsionantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes, así como agentes que imparten color o fragancia, si se desea. Las cremas para aplicación tópica se formulan preferentemente a partir de una mezcla de aceite mineral, cera de abejas autoemulsionante y agua en la que se mezcla el ingrediente activo, disuelto en una pequeña cantidad de solvente (por ejemplo, un aceite). Además, la administración por medios transdérmicos puede comprender un parche o apósito transdérmico tal como un vendaje impregnado con un ingrediente activo y opcionalmente uno o más portadores o diluyentes conocidos en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

En algunas Modalidades, los compuestos se administran como inhalantes. Los compuestos descritos en la presente descripción pueden formularse como polvo seco o una solución, suspensión o aerosol adecuado. Los polvos y las soluciones pueden formularse con aditivos adecuados conocidos en la técnica. Por ejemplo, los polvos pueden incluir una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón, y las soluciones pueden comprender propilenglicol, agua estéril, etanol, cloruro de sodio y otros aditivos, tales como ácido, álcali y sales tampón. Tales soluciones o suspensiones pueden administrarse por inhalación por pulverización, bomba, atomizador, o nebulizador, y similares. Los compuestos descritos en la presente descripción también pueden usarse en combinación con otras terapias inhaladas, por ejemplo corticosteroides tales como propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, budesonida, y furoato de mometasona; agonistas beta tales como albuterol, salmeterol, y formoterol; agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio o tiotropio; vasodilatadores tales como treprostinal e iloprost; enzimas tal como ADNasa; proteínas terapéuticas; anticuerpos de inmunoglobulina; un oligonucleótido, tal como ADN o ARN monocatenarios o bicatenarios, ARNip; antibióticos tales como tobramicina; antagonistas del receptor muscarínico; antagonistas de leucotrienos; antagonistas de citoquinas; inhibidores de proteasa; cromolina sódico; nedocril sódico; y cromoglicato de sodio.

Las cantidades de diversos compuestos a administrar pueden determinarse mediante procedimientos estándar que tienen en cuenta factores tales como la actividad del compuesto (in vitro, por ejemplo, la IC₅₀ del compuesto frente al objetivo, o la actividad in vivo en modelos de eficacia en animales), resultados farmacocinéticos en modelos animales (por ejemplo, vida media biológica o biodisponibilidad), la edad, el tamaño, y el peso del sujeto y el trastorno asociado con el sujeto. Los expertos en la técnica conocen bien la importancia de estos y otros factores. Generalmente, una dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg, también de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg del sujeto que se trata. Típicamente, se usa una dosis de aproximadamente 600 a 1200 mg/día. Pueden usarse dosis múltiples.

Los compuestos descritos en la presente descripción también pueden usarse en combinación con otras terapias para tratar la misma enfermedad. Tal uso combinado incluye la administración de los compuestos y una o más otras terapias en diferentes momentos, o la coadministración del compuesto y una o más otras terapias. En algunas modalidades, la dosificación puede modificarse para uno o más de los compuestos de la presente descripción u otras terapias usadas en combinación, por ejemplo, reducción de la cantidad dosificada en relación con un compuesto o terapia usada sola, por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden usarse en combinación con otro agente o fármaco quimioterapéutico o un inhibidor de quinasa para tratar la misma enfermedad. Tal combinación puede ser una composición de dosis fija o administrarse en diferentes momentos, o la coadministración del compuesto y otro agente, fármaco o inhibidor de quinasa simultáneamente o por separado. En algunas modalidades, la dosificación puede modificarse para uno o más de los compuestos de la descripción u otro agente, fármaco o inhibidor de quinasa usado en combinación, por ejemplo, reducción o aumento en la cantidad dosificada en relación con un compuesto usado solo para mejorar la seguridad y/o eficacia, por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Se entiende que el uso en combinación incluye el uso con otras terapias, fármacos, procedimientos médicos, etc., donde la otra terapia o procedimiento puede administrarse en diferentes momentos (por ejemplo, en un corto tiempo, tal como en horas (por ejemplo, 1, 2, 3, 4-24 horas), o en un tiempo más largo (por ejemplo, 1-2 días, 2-4 días, 4-7 días, 1-4 semanas)) que un compuesto descrito en la presente descripción, o al mismo tiempo que un compuesto descrito en la presente descripción. El uso en combinación también incluye el uso con una terapia o procedimiento médico que se administra una vez o con poca frecuencia, tal como una cirugía, junto con un compuesto descrito en la presente descripción administrado dentro de un tiempo corto o más largo antes o después de la otra terapia o procedimiento. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el suministro de un compuesto descrito en la presente descripción y uno o más de otras terapias de fármacos suministradas por una ruta de administración diferente o por la misma ruta de administración. El uso en combinación para cualquier ruta de administración incluye la administración de un compuesto descrito en la presente descripción y uno o más de las terapias de fármacos suministrados por la misma ruta de administración juntos en cualquier formulación, que incluyen las formulaciones donde los dos compuestos están químicamente unidos de tal manera que mantienen su actividad terapéutica cuando se administran. En un aspecto, la otra terapia de fármacos puede coadministrarse con un compuesto descrito en la presente descripción. El uso en combinación por coadministración incluye la administración de coformulaciones o formulaciones de compuestos unidos químicamente, o la administración de dos o más compuestos en formulaciones separadas dentro de un corto tiempo entre sí (por ejemplo, en una hora, 2 horas, 3 horas, hasta 24 horas), administrados por las mismas o diferentes rutas. La coadministración de formulaciones separadas incluye la coadministración mediante administración a través de un dispositivo, por ejemplo, el mismo dispositivo inhalante, la misma jeringa, etc., o la administración desde dispositivos separados en un corto tiempo entre sí. Las coformulaciones de un compuesto descrito en la presente descripción y una o más terapias de fármacos adicionales administradas por la misma ruta incluyen la preparación de los materiales juntos de manera que puedan administrarse mediante un dispositivo, incluidos los compuestos separados combinados en una formulación, o compuestos que se modifican de modo que se unan químicamente, pero aún mantengan su actividad biológica. Tales compuestos unidos químicamente pueden tener un enlace que se mantiene sustancialmente *in vivo*, o el enlace puede romperse *in vivo*, separando los dos componentes activos.

Compuestos para su uso en el tratamiento

La descripción proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita, administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II, como se describe en la presente descripción, o una composición de estos. Los ejemplos de referencia de formas cristalinas que pueden usarse como compuestos para su uso en el tratamiento descrito en la presente descripción incluyen la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma D del Compuesto I, y el Compuesto II cristalino. En una modalidad, el compuesto para uso es la Forma C del Compuesto I.

La descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita, administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o Compuesto II sólido o cristalino como descrito en la presente descripción, un profármaco de dicho compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, o una formulación farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco en combinación con una o más otras terapias adecuadas para la enfermedad o afección.

En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección mediada por c-Fms, c-Kit, Flt3, infiltración o activación de macrófagos y/o microglías o combinaciones de este. El método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más polimorfos sólidos, cristalinos o del Compuesto I o Compuesto II sólido o cristalino como se describe en la presente descripción, o una composición como se describe en la presente descripción. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I, o Compuesto II cristalino. En una modalidad, el compuesto para su uso es la Forma C del Compuesto I. El método incluye administrar al sujeto una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I, o Compuesto II cristalino y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el compuesto para uso es la Forma C del Compuesto I.

El método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o Compuesto II sólido o cristalino como se describe en la presente descripción en combinación con una o más de otras terapias adecuadas para la enfermedad o afección. En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece de una enfermedad o afección mediada por macrófagos asociados a tumores (TAM). En ciertas modalidades, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o afección, tal como un tumor, donde los macrófagos asociados con el tumor juegan un papel en la proliferación, supervivencia, y metástasis del tumor. En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o afección, donde la reducción/agotamiento de macrófagos o microglía proporciona un beneficio. En ciertos casos, la enfermedad o afección es como se describe en la presente descripción. El método

incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o Compuesto II sólido o cristalino como se describe en la presente descripción y un agente o un fármaco como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar a un sujeto que padece tumores que expresan de manera aberrante o de cualquier otra manera Fms, CSF1R, CSF1 o IL-34, o que activan mutaciones o translocaciones de cualquiera de los anteriores.

Las enfermedades tratables con uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o Compuesto II sólido o cristalino como se describe en la presente descripción o composiciones como se describe en la presente descripción son enfermedades mediadas por c-Fms seleccionadas del grupo que consiste en trastornos inmunes, que incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE) y rechazo de trasplantes; ablación de células madre y mielopreparación para trasplante de células madre; enfermedades inflamatorias que incluyen, pero no se limitan a, osteoartritis, síndrome inflamatorio intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico (síndrome de activación de macrófagos), reticulohistiocitosis multicéntrica, y aterosclerosis; trastornos metabólicos, que incluyen, pero no se limitan a, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, hiperglucemia, obesidad, y lipólisis; trastornos de la estructura ósea, mineralización y formación y resorción ósea, que incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis, mayor riesgo de fractura, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteólisis mediada por infección (por ejemplo, osteomielitis), osteólisis periprotésica o mediada por partículas de desgaste, y metástasis de cáncer a hueso; enfermedades renales y genitourinarias, que incluyen, pero no se limitan a, endometriosis, nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica), necrosis tubular, complicaciones renales asociadas a la diabetes (por ejemplo, nefropatía diabética), e hipertrofia renal; trastornos del sistema nervioso central, que incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson; dolor inflamatorio y crónico, que incluye, pero no se limitan a, dolor óseo; y cánceres, que incluyen, pero no se limitan a, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia monocítica, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, glioblastoma multiforme, tauopatías, metástasis de tumores a otros tejidos, y otras enfermedades mieloproliferativas crónicas tales como la mielofibrosis. En algunas modalidades, la AML se asocia con mutaciones de tirosina quinasa 3 (Flt3) de tipo Fms que son mutaciones de duplicación en tándem interno (ITD). En algunas modalidades, las enfermedades mediadas por c-Fms incluyen tumores que expresan de manera aberrante o de cualquier otra manera Fms, CSF1R, CSF1 o IL-34, o que activan mutaciones o translocaciones de cualquiera de los anteriores.

En otras modalidades, la enfermedad o afección se media por c-Fms y c-Kit y se selecciona del grupo que consiste en tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer testicular, tumores del estroma gastrointestinal, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, carcinomas del tracto genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma in situ, neoplasia de células de Schwann, tumores malignos de células de nervios periféricos, tumores malignos de la vaina del nervio periférico, feocromocitomas neurofibromas cutáneos y plexiformes, neurofibromatosis, neurofibromatosis-1 (NF1) tumor leiomioadenomatoides, leiomiomasarcoma, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mieloma múltiple, mastocitosis, melanoma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, tumores de mastocitos caninos, metástasis de cáncer a hueso u otros tejidos, enfermedades mieloproliferativa crónica tales como mielofibrosis, hipertrofia renal, asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, osteoartritis, síndrome inflamatorio intestinal, rechazo de trasplante, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico (síndrome de activación de macrófagos), reticulohistiocitosis multicéntrica, aterosclerosis, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, hiperglucemia, obesidad, lipólisis, hipereosinofilia, osteoporosis, mayor riesgo de fractura, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteólisis mediada por infección (por ejemplo osteomielitis), osteólisis periprotésica o mediada por partículas de desgaste, endometriosis, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor inflamatorio, dolor crónico, y dolor óseo.

La enfermedad o afección tratable con uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o Compuesto II sólido o cristalino o composiciones como se describe en la presente descripción se selecciona de alopecia, calvicie, cicatrización de heridas y alopecia androgenética (AGA), epilepsia, lesión cerebral traumática, tauopatías, enfermedad de Erdheim Chester, histiocitosis de células de Langerhans, leucemia de células pilosas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, clerodermia, enfermedad del ojo anterior, enfermedad del ojo posterior, enfermedad de almacenamiento lisosómico, ablación de células madre y mielopreparación para trasplante de células madre, esclerosis múltiple progresiva primaria, síndrome de dolor regional complejo, distrofia simpática refleja, distrofia muscular, distrofia muscular de duchenne, causalgia, neuroinflamación, trastornos neuroinflamatorios, olvido benigno, HIV, demencia de tipo binswager, demencia con cuerpos de lewy, prosencefalia, microencefalia, parálisis cerebral, hidrocefalia congénita, hidropesía abdominal, parálisis supranuclear progresiva, glaucoma, trastornos de adicción, dependencias, alcoholismo, temblores, enfermedad de Wilson, demencias vasculares, demencia por infarto múltiple, demencia frontotemporal, pseudodemencia, cáncer de vejiga, cáncer de uréter, cáncer de uretra, cáncer de uraco, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, Sarcoma de Ewing, cáncer gástrico, glioma, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, carcinoma laríngeo, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, cáncer de páncreas, cáncer de recto, cáncer renal, carcinoma de células escamosas, linfoma de células T, cáncer de tiroides, leucemia monocítica, feocromocitoma, tumores malignos

de células de nervios periféricos, tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibromas cutáneos y plexiformes, tumor leiomioadenomatoides, fibromas, fibromas uterinos, leiomiosarcoma, cáncer papilar de tiroides, cáncer anaplásico de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, carcinoma de células de hurthle, cáncer de tiroides, angiosarcomas, liposarcomas, ascitis, ascitis maligna, mesotelioma, tumores de las glándulas salivales, carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival, carcinoma de células acínicas de la glándula salival, tumores del estroma gastrointestinal (GIST, que incluye, sin limitación, 1^{ra} línea, 2^{da} línea y GIST neoadyuvante), tumores que causan derrames en espacios potenciales del cuerpo, derrames pleurales, derrames pericárdicos, derrames peritoneales también conocidos como ascitis, tumores de células gigantes (GCT), GCT de hueso, sinovitis villonodular pigmentada (PVNS), tumor de células gigantes tenosinoviales (TGCT), TCGT de la vaina del tendón (TGCT-TS), otros sarcomas; angiogénesis tumoral y crecimiento tumoral paracrino; y tumores que expresan de manera aberrante o de cualquier otra manera Fms, CSF1R, CSF1 o IL-34, o que activan mutaciones o translocaciones de cualquiera de los anteriores.

En las modalidades y aspectos descritos en esta descripción, los cristales o polimorfos del Compuesto I pretenden incluir la Forma C del Compuesto I.

La enfermedad o afección tratable con uno o más compuestos sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o Compuesto II sólido o cristalino o composiciones como se describe en la presente descripción se selecciona de esclerosis múltiple progresiva primaria, tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibromas plexiformes, mesotelioma, demencia de infarto múltiple, demencia fronto temporal, carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival, tumores del estroma gastrointestinal (GIST, que incluye, entre otros, 1^{ra} línea, 2^{da} línea y GIST neoadyuvante), sinovitis villonodular pigmentada (PVNS) o tumor de células gigantes tenosinoviales (TGCT).

La descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de tumor de células gigantes tenosinoviales (TGCT) que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto II cristalino o una composición que comprende Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I, o Compuesto II cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable. La descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de sinovitis villonodular pigmentada (PVNS) que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto II cristalino o una composición que comprende la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto II cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable. La descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST) que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto II cristalino o una composición que comprende Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto II cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable. La descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de neurofibromas plexiformes, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o el Compuesto II cristalino o una composición que comprende la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o el Compuesto II cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST) que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma C del Compuesto I, y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de neurofibromas plexiformes que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma C del Compuesto I, o una composición que comprende la Forma C del Compuesto I, y un portador farmacéuticamente aceptable.

La descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de tumores sólidos que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto II cristalino o una composición que comprende la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I, o Compuesto II cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente administrando adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de paclitaxel. En algunas modalidades, el tumor sólido es cáncer de ovario epitelial avanzado, metastásico o no resecable, cáncer peritoneal primario o cáncer de trompa de Falopio. En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de cáncer de ovario epitelial avanzado, metastásico o no resecable, cáncer peritoneal primario, o cáncer de trompa de Falopio, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma C del Compuesto I, o una composición que comprende la Forma C del Compuesto I, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En aspectos que involucran compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más

sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o el Compuesto II sólido o cristalino descritos en la presente descripción, la descripción proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por Kit en un sujeto que lo necesite (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales de deporte, animales de interés comercial tales como ganado, animales de granja tales como caballos o mascotas como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por una actividad anormal de Kit (por ejemplo, actividad de quinasa). En algunas modalidades, los métodos pueden implicar administrar al sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección mediada por c-Kit una cantidad eficaz de uno o más compuesto(s) como se describe en la presente descripción. En una modalidad, la enfermedad mediada por Kit se selecciona del grupo que consiste en tumores malignos, que incluyen, pero no se limitan a, tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer testicular, cáncer de páncreas, cáncer de mama, carcinoma de células de Merkel, carcinomas del tracto genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma in situ, tumores del estroma gastrointestinal (GIST, que incluye, sin limitación, 1^{ra} línea, 2^{da} línea y GIST neoadyuvante), angiogénesis tumoral, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, neurofibromatosis (que incluye la neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, mastocitosis, melanoma y tumores de mastocitos caninos; enfermedad cardiovascular, que incluye pero no se limita a aterosclerosis, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial pulmonar y fibrosis pulmonar; indicaciones inflamatorias y autoinmunes, que incluyen, pero no se limitan a, alergia, anafilaxia, asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, rechazo de trasplante, hipereosinofilia, urticaria y dermatitis; indicaciones gastrointestinales, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), esofagitis, y úlceras del tracto gastrointestinal; indicaciones oftálmicas, que incluyen pero no se limitan a uveítis y retinitis; e indicaciones neurológicas, que incluyen, pero no se limitan a, migraña y tumores que expresan de manera aberrante o de cualquier otra manera Kit, SCFR, SCF o mutaciones activadoras o translocaciones de cualquiera de los anteriores.

En aspectos que involucran compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o Compuesto II sólido o cristalino como se describe en la presente descripción, la descripción proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por Fms en un sujeto que lo necesita (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales de deporte, animales de interés comercial tal como ganado, animales de granja tal como caballos, o mascotas tales como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por actividad anormal de Fms (por ejemplo, actividad quinasa). En algunas modalidades, los métodos pueden implicar administrar al sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección mediada por Fms una cantidad eficaz de uno o más compuesto(s) como se describe en la presente descripción. En una modalidad, la enfermedad mediada por Fms se selecciona del grupo que consiste en indicaciones inflamatorias y autoinmunes, que incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, dermatitis, espondilitis anquilosante, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis sistémica, artritis juvenil idiopática, polimialgia reumática, enfermedad de Sjogren, histiocitosis de células de Langerhan (LCH), enfermedad de Still, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico (SLE), púrpura trombocitopénica inmune (ITP), mielopreparación para el trasplante autólogo, rechazo al trasplante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico (síndrome de activación de macrófagos), reticulohistiocitosis multicéntrica, y aterosclerosis; trastornos metabólicos, que incluyen, pero no se limitan a, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, hiperglucemia, obesidad y lipólisis; trastornos de la estructura ósea, mineralización y formación y resorción ósea, que incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis, osteodistrofia, mayor riesgo de fractura, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteólisis mediada por infección (por ejemplo, osteomielitis), y osteólisis periprotésica o mediada por partículas de desgaste; enfermedades renales y genitourinarias, que incluyen, pero no se limitan a, endometriosis, nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica), necrosis tubular, complicaciones renales asociadas a la diabetes (por ejemplo, nefropatía diabética), e hipertrofia renal; trastornos del sistema nervioso, que incluyen, pero no se limitan a, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), miastenia grave, polineuropatía desmielinizante crónica, otros trastornos desmielinizantes, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer y Parkinson enfermedad; dolor, que incluye, pero no se limita a, dolor crónico, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor óseo; tumores malignos, que incluyen, pero no se limitan a, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, neuroblastoma, sarcoma, osteosarcoma, tumores de células gigantes, (por ejemplo, tumor de células gigantes de hueso, tumor de células gigantes de la vaina del tendón (TGCT)), sinovitis villonodular pigmentada (PVNS), angiogénesis tumoral, melanoma, glioblastoma multiforme, un subconjunto de glioblastoma, subconjunto proneural de glioblastoma, glioma, otros tumores del sistema nervioso central, metástasis de tumores a otros tejidos, metástasis óseas osteolíticas y otras enfermedades mieloproliferativas crónicas como la mielofibrosis; vasculitis, que incluye pero no se limita a enfermedad vascular del colágeno, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar, vasculitis de Churg-Strauss, arteritis temporal, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu; indicaciones oftálmicas, que incluyen, pero no se limitan a, uveítis, escleritis, retinitis, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización coroidea, retinopatía diabética; trastornos hereditarios, que incluyen, pero no se limitan a, querubismo, neurofibromatosis; indicaciones de enfermedades infecciosas, que incluyen pero no se limitan a infecciones asociadas con virus de inmunodeficiencia humana, virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, anaplasmosis granulocítica humana; trastornos de almacenamiento lisosómico, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Niemann-Pick;

indicaciones gastrointestinales, que incluyen pero no se limitan a cirrosis hepática; indicaciones pulmonares, que incluyen pero no se limitan a fibrosis pulmonar, lesión pulmonar aguda (por ejemplo, inducida por ventilador, inducida por humo o toxina); indicaciones quirúrgicas, que incluyen, pero no se limitan a, cirugía de derivación (cardiopulmonar), cirugía vascular e injertos vasculares; y tumores que expresan de manera aberrante o de cualquier otra manera Fms, CSF1R, CSF1 o IL-34, o que activan mutaciones o translocaciones de cualquiera de los anteriores.

En otra modalidad de esta descripción, la enfermedad mediada por CSF1R (Fms) que puede tratarse por cualquiera de los compuestos en esta descripción es la epilepsia.

En otra modalidad de esta descripción, la enfermedad mediada por CSF1R (Fms) que puede tratarse por cualquiera de los compuestos en esta descripción es una lesión cerebral traumática.

En otra modalidad de esta descripción, la enfermedad mediada por CSF1R (Fms) que puede tratarse por cualquiera de los compuestos en esta descripción, en combinación con dovitinib o vatalanib, es el glioblastoma (GBM).

En otra modalidad de esta descripción, la enfermedad mediada por CSF1R (Fms) que puede tratarse por cualquiera de los compuestos en esta descripción incluye tauopatías.

En otra modalidad de esta descripción, la enfermedad mediada por CSF1R (Fms) que puede tratarse por cualquiera de los compuestos en esta descripción incluye la reducción de reservorios virales en pacientes.

En otra modalidad de esta descripción, la enfermedad mediada por CSF1R (Fms) que puede tratarse por cualquiera de los compuestos en esta descripción incluye la enfermedad de Erdheim Chester/histocitosis de células de Langerhans, leucemia de células pilosas, y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

En otra modalidad de esta descripción, la enfermedad que puede tratarse por cualquiera de los compuestos en esta descripción es la esclerodermia. En esta modalidad, el compuesto de esta descripción se administra por vía tópica, y puede administrarse en una formulación tópica tal como un gel, crema o aerosol como ejemplos no limitantes.

En otra modalidad de esta descripción, la enfermedad mediada por CSF1R (Fms) que puede tratarse por cualquiera de los compuestos en esta descripción es la enfermedad del ojo anterior o la enfermedad del ojo posterior. Los ejemplos de estas enfermedades oculares incluyen enfermedades de la córnea, la conjuntiva, la esclera, y las glándulas lagrimales.

En aspectos que involucran compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o Compuesto II sólido o cristalino como se describe en la presente descripción, la descripción proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar una enfermedad o afección mediado por Fms y Kit en un sujeto que lo necesite (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales de deporte, animales de interés comercial como ganado, animales de granja como caballos o mascotas como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por actividad anormal de Fms y actividad de Kit (por ejemplo, actividad de quinasas). En algunas modalidades, los métodos pueden implicar administrar al sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección mediada por Fms y Kit una cantidad eficaz de uno o más compuestos como se describe en la presente descripción. En una modalidad, la afección mediada por Fms y Kit se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, dermatitis, alergia, anafilaxia, asma, rinitis alérgica, espondilitis anquilosante, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis sistémica, artritis juvenil idiopática, polimialgia reumática, enfermedad de Sjogren, histiocitosis de células de Langerhan, enfermedad de Still, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica inmune, mielopreparación para trasplante autólogo, rechazo de trasplante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico, reticulohistocitosis multicéntrica, hipereosinofilia, y urticaria diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, hiperglucemia, obesidad, y lipólisis, osteoporosis, osteodistrofia, mayor riesgo de fractura, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteolitis mediada por infección, y osteólisis periprotésica o mediada por partículas de desgaste, endometriosis, nefritis, necrosis tubular, complicaciones renales asociadas a diabetes, e hipertrofia renal, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia gravis, polineuropatía desmielinizante crónica, otros trastornos desmielinizantes, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, dolor agudo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor crónico, migraña, mieloma múltiple, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, tumores de mastocitos, tumores de mastocitos caninos, cáncer de pulmón, cáncer testicular, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma de células de Merkel, carcinomas del tracto genital femenino, carcinoma colorrectal, carcinoma in situ, tumores del estroma gastrointestinal, angiogénesis tumoral, astrocitoma, neuroblastoma, sarcoma, osteosarcoma, sarcomas de origen neuroectodérmico, tumor de células gigantes de hueso, tumor de células gigantes de la vaina de tendón, sinovitis villonodular pigmentada, melanoma, glioblastoma, glioblastoma multiforme, glioma, otros tumores del sistema nervioso central, neurofibromatosis (que incluye neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis), mastocitosis, metástasis de tumores a otros tejidos, metástasis óseas osteolíticas, y otras enfermedades crónicas mieloproliferativas tales como mielofibrosis, enfermedad vascular del colágeno, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar, vasculitis de Churg-Strauss, arteritis

temporal, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, uveítis, escleritis, retinitis, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, querubismo, neurofibromatosis, infecciones asociadas con el virus de inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, anaplasmosis granulocítica humana, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Niemann-Pick, cirrosis hepática, enfermedad por reflujo gastroesofágico, esofagitis, y úlceras del tracto gastrointestinal, fibrosis pulmonar, lesión pulmonar aguda, cirugía de derivación, cirugía vascular, e injertos vasculares, aterosclerosis, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, e hipertensión arterial pulmonar.

En aspectos que involucran compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o Compuesto II sólido o cristalino como se describe en la presente descripción, la descripción proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar una enfermedad o afección mediado por Fms y Flt-3 en un sujeto que lo necesita (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales de deporte, animales de interés comercial como el ganado, animales de granja tal como los caballos o mascotas tales como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por actividad anormal de Fms y actividad de Flt-3 (por ejemplo, actividad de quinasa). En algunas modalidades, los métodos pueden implicar administrar al sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección mediada por Fms y Flt-3 una cantidad eficaz de uno o más compuestos como se describe en la presente descripción. En una modalidad, la afección mediada por Fms y Flt-3 es la leucemia mieloide aguda.

En aspectos que involucran compuestos para su uso en métodos para el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, los métodos pueden implicar la administración de una cantidad eficaz de uno o más compuesto(s) o una o más composiciones como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, a un sujeto que lo necesite que padece o esté en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteólisis periprotésica, escleritis sistémica, trastornos desmielinizantes, escleritis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth, escleritis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, trombocitopenia inmune, púrpura trombocitopénica inmune, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, mielopreparación para trasplante autólogo, rechazo de trasplante, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, hipertrofia renal, diabetes tipo I, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, leucemia mieloide aguda, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de mama metastásico, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, gliomas, glioblastomas, neurofibromatosis, metástasis óseas osteolíticas, metástasis cerebrales, tumores del estroma gastrointestinal, y tumores de células gigantes.

En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de trastornos de almacenamiento lisosómico. Ejemplos no limitantes de trastornos de almacenamiento lisosómico incluyen mucopolidosis, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de Batten, beta-manosidosis, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, enfermedad de Gaucher, gangliosidosis (por ejemplo, Gangliosidosis GM1 y Gangliosidosis GM2 variante AB), enfermedad de Krabbe, leucodistrofia metacromática, trastornos de mucopolisacaridosis (por ejemplo, MPS 1 - síndrome de Hurler, MPS II - síndrome de Hunter, MPS III - Sanfilippo (A, B, C, D), MPS IVA - Morquio, MPS IX - hialuronidasa, deficiencia, MPS VI - Maroteaux-Lamy, o MPS VII - Síndrome de Sly), mucopolidosis tipo I (Sialidosis), mucopolidosis tipo II (enfermedad de células I); mucopolidosis tipo III (polidistrofia Pseudo-Hurler), mucopolidosis tipo IV, deficiencia de sulfatasa múltiple, Niemann-Pick tipos A, B, C, enfermedad de Pompe (enfermedad de almacenamiento de glucógeno), picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler, enfermedad de Salla/almacenamiento de ácido siálico, enfermedad de Tay-Sachs, y Wolman.

Además de cualquiera de los aspectos y modalidades a los que se hace referencia en la presente descripción, un compuesto como se describe en la presente descripción también inhibe los efectos de una mutación de la quinasa (por ejemplo, mutante Fms, mutante Kit, mutante Flt-3, por ejemplo, duplicaciones en tándem interno (ITD)), que incluye, pero no se limita a, una mutación relacionada con un estado de enfermedad, tal como un cáncer.

En aspectos que involucran compuestos para su uso en métodos para el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, los métodos implican administrar una cantidad eficaz de uno o más compuesto(s) como se describe en la presente descripción o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, a un sujeto que lo necesite que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo consistente en ablación de células madre y mielopreparación para trasplante de células madre, leucemia monocítica, escleritis múltiple progresiva primaria, síndrome de dolor regional complejo, distrofia simpática refleja, distrofia muscular, distrofia muscular de duchenne, causalgia, tumores malignos de células de nervios periféricos, tumores malignos de la vaina del nervio periférico, feocromocitomas cutáneos y neurofibromas plexiformes,

neuroinflamaciones, olvido benigno, HIV, demencia de tipo binswager, demencia con cuerpos de lewy, prosencefalia, microencefalia, parálisis cerebral, hidrocefalia congénita, temblores, enfermedad de Wilson, demencias vasculares/demencia por infarto múltiple, tipo fronto temporal, pseudodemencia, cáncer papilar de tiroides, cáncer anaplásico tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, carcinoma de células de hurthle, cáncer de tiroides, ascitis, ascitis maligna, hidropesía abdominal, parálisis supranuclear progresiva, glaucoma, mesotelioma, tumores de las glándulas salivales, carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival, carcinoma de células acínicas de la glándula salival y otros), tumores del estroma gastrointestinal (GIST, que incluye, sin limitación, 1^{ra} línea, 2^{da} línea y GIST neoadyuvante), tumores que causan derrames en espacios potenciales del cuerpo, derrames pleurales, derrames pericárdicos, derrames peritoneales también conocidos como ascitis, tumores de células gigantes (GCT), GCT de hueso, sinovitis villonodular pigmentada (PVNS), tumor de células gigantes tenosinoviales (TGCT), TCGT de la vaina del tendón (TGCT-TS), otros sarcomas, angiogénesis tumoral y crecimiento tumoral paracrino; y tumores que expresan de manera aberrante o de cualquier otra manera Fms, CSF1R, CSF1 o IL-34, o que activan mutaciones o translocaciones de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un inhibidor de Kit.

En aspectos que involucran compuestos para su uso en métodos para el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, los métodos pueden implicar administrar una cantidad eficaz de uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, a un sujeto que lo necesite que padece o esté en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en alopecia, calvicie, cicatrización de heridas, alopecia androgenética (AGA), epilepsia, lesión cerebral traumática, tauopatías, enfermedad de Erdheim Chester, histiocitosis de células de Langerhans, leucemia de células pilosas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, clerodermia, enfermedad del ojo anterior, enfermedad del ojo posterior, enfermedad de almacenamiento lisosómico, ablación de células madre y mielopreparación para trasplante de células madre, esclerosis múltiple progresiva primaria, síndrome de dolor regional complejo, distrofia simpática refleja, distrofia muscular, distrofia muscular de duchenne, causalgia, neuroinflamación, trastornos neuroinflamatorios, olvido benigno, HIV, demencia de tipo binswager, demencia con cuerpos de lewy, prosencefalia, microencefalia, parálisis cerebral, hidrocefalia congénita, hidropesía abdominal, parálisis supranuclear progresiva, glaucoma, trastornos de adicción, dependencias, alcoholismo, temblores, enfermedad de Wilson, demencias vasculares, demencia por infarto múltiple, demencia fronto temporal, pseudodemencia, cáncer de vejiga, cáncer de uréter, cáncer de uretra, cáncer de uraco, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer gástrico, glioma, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, carcinoma laríngeo, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, cáncer pancreático, cáncer rectal, cáncer renal, carcinoma de células escamosas, linfoma de células T, cáncer de tiroides, leucemia monocítica, feocromocitoma, tumores malignos de células de nervios periféricos, tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibromas cutáneos y plexiformes, tumor leiomiadenomatoide, fibromas, fibromas uterinos, leiomiomasarcoma, cáncer papilar de tiroides, cáncer anaplásico de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, carcinoma de células de hurthle, cáncer de tiroides, angiosarcomas, liposarcomas, ascitis, ascitis maligna, mesotelioma, tumores de las glándulas salivales, carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival, carcinoma de células acínicas de la glándula salival, tumores del estroma gastrointestinal (GIST, que incluye, sin limitación, 1^{ra} línea, 2^{da} línea y GIST neoadyuvante), tumores que causan derrames en espacios potenciales del cuerpo, derrames pleurales, derrames pericárdicos, derrames peritoneales también conocidos como ascitis, tumores de células gigantes (GCT), GCT de hueso, sinovitis villonodular pigmentada (PVNS), tumor de células gigantes tenosinoviales (TGCT), TCGT de la vaina del tendón (TGCT-TS), y otros sarcomas; angiogénesis tumoral y crecimiento tumoral paracrino y tumores que expresan de manera aberrante o de cualquier otra manera Fms, CSF1R, CSF1 o IL-34, o que activan mutaciones o translocaciones de cualquiera de los anteriores.

En aspectos que involucran compuestos para su uso en métodos para el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, los métodos pueden implicar administrar una cantidad eficaz de uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, a un sujeto que lo necesite que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en alopecia, calvicie, cicatrización de heridas, alopecia androgenética (AGA), epilepsia, lesión cerebral traumática, tauopatías, enfermedad de Erdheim Chester, histiocitosis de células de Langerhans, leucemia de células pilosas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, clerodermia, enfermedad del ojo anterior, enfermedad del ojo posterior, enfermedad de almacenamiento lisosómico, ablación de células madre y mielopreparación para el trasplante de células madre, esclerosis múltiple progresiva primaria, síndrome de dolor regional complejo, distrofia simpática refleja, distrofia muscular, distrofia muscular de Duchenne, causalgia, neuroinflamación, trastornos neuroinflamatorios, olvido benigno, HIV, demencia tipo binswager, demencia con cuerpos de lewy, prosencefalia, microencefalia, parálisis cerebral, hidrocefalia congénita, hidropesía abdominal, parálisis supranuclear progresiva, glaucoma, trastornos de adicción, dependencias, alcoholismo, temblores, enfermedad de Wilson, demencias vasculares, demencia por infarto múltiple, demencia fronto temporal, pseudodemencia, cáncer de vejiga, cáncer de uréter, cáncer de uretra, cáncer de uraco, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago,

sarcoma de Ewing, cáncer gástrico, glioma, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, carcinoma laríngeo, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, cáncer pancreático, cáncer rectal, cáncer renal, carcinoma de células escamosas, linfoma de células t, cáncer de tiroides, leucemia monocítica, feocromocitoma, tumores malignos de células de nervios periféricos, tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibromas cutáneos y plexiformes, tumor leiomioadenomatoides, fibromas, fibromas uterinos, leiomiosarcoma, cáncer papilar de tiroides, cáncer anaplásico de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, carcinoma de células de hurthle, cáncer de tiroides, angiosarcomas, liposarcomas, ascitis, ascitis maligna, mesotelioma, tumores de las glándulas salivales, carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival, carcinoma de células acínicas de la glándula salival, tumores del estroma gastrointestinal (GIST, que incluye, sin limitación, 1^{ra} línea, 2^{da} línea y GIST neoadyuvante), tumores que causan derrames en espacios potenciales del cuerpo, derrames pleurales, derrames pericárdicos, derrames peritoneales también conocidos como ascitis, tumores de células gigantes (GCT), GCT de hueso, sinovitis villonodular pigmentada (PVNS), tumor de células gigantes tenosinoviales (TGCT), TCGT de la vaina del tendón (TGCT-TS), otros sarcomas; angiogénesis tumoral y crecimiento tumoral paracrina y tumores que expresan de manera aberrante o de cualquier otra manera Fms, CSF1R, CSF1 o IL-34, o que activan mutaciones o translocaciones de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un inhibidor dual de Fms/Kit.

En aspectos que involucran compuestos para su uso en métodos para el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, los métodos pueden implicar administrar una cantidad eficaz uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, a un sujeto que lo necesite que padece o esté en riesgo de leucemia mieloide aguda, en donde el compuesto es un inhibidor dual de Fms/Flt-3.

En otro aspecto, la descripción proporciona kits que incluyen uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o Compuesto II sólido o cristalino o composición de estos como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, el compuesto o composición se empaqueta, por ejemplo, en un vial, frasco, matraz, que puede empaquetarse adicionalmente, por ejemplo, dentro de una caja, sobre, o bolsa; el compuesto o composición se aprueba por la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos o una agencia reguladora similar para la administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano; el compuesto o composición se aprueba para la administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, para una enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Fms y/o kit; el kit de la descripción incluye instrucciones escritas de uso y/u otra indicación de que el compuesto o composición es adecuado o aprobado para la administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, para una enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Fms y/o kit; y el compuesto o composición se empaqueta en forma de dosis unitaria o de dosis única, por ejemplo, píldoras, cápsulas de dosis única, o similares.

Aun en otro aspecto, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, puede usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Kit como se describe en la presente descripción, una enfermedad o afección mediada por Fms como se describe en la presente descripción, una enfermedad o afección mediada por Fms y mediada por Kit como se describe en la presente descripción, una enfermedad o afección mediada por Flt3 como se describe en la presente descripción o una enfermedad o afección mediada por Fms y mediada por Flt3 como se describe en la presente descripción, en donde las quinasas Kit, Fms o Flt3 pueden incluir cualquier mutación de estas. En otras modalidades, la descripción proporciona uno o más compuestos o composiciones como se describe en la presente descripción para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Fms y mediada por Kit como se describe en la presente descripción. Aun en otras modalidades, la descripción proporciona uno o más compuestos o composiciones como se describe en la presente descripción para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Kit como se describe en la presente descripción. Todavía en otras modalidades, la descripción proporciona uno o más compuestos o composiciones como se describe en la presente descripción para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Fms como se describe en la presente descripción.

Uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en alopecia, calvicie, cicatrización de heridas, alopecia androgenética (AGA), epilepsia, lesión cerebral traumática, tauopatías, enfermedad de Erdheim Chester, histiocitosis de células de Langerhans, leucemia de células pilosas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, clerodermia, enfermedad del ojo anterior, enfermedad del ojo posterior, enfermedad de almacenamiento lisosómico, ablación de células madre y mielopreparación para trasplante de células madre, esclerosis múltiple progresiva primaria, síndrome de dolor regional complejo, distrofia simpática refleja, distrofia muscular, distrofia muscular de duchenne, causalgia, neuroinflamación, trastornos neuroinflamatorios, olvido benigno, HIV, demencia de tipo binswager, demencia con cuerpos de lewy, prosencefalia, microencefalia, parálisis cerebral, hidrocefalia congénita, hidropesía abdominal, hidropesía abdominal, parálisis

- supranuclear progresiva, glaucoma, trastornos de adicción, dependencias, alcoholismo, temblores, enfermedad de Wilson, demencias vasculares, demencia por infarto múltiple, demencia fronto temporal, pseudodemencia, cáncer de vejiga, cáncer de uréter, cáncer de uretra, cáncer de uraco, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer gástrico, glioma, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, carcinoma laríngeo, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, cáncer pancreático, cáncer rectal, cáncer renal, carcinoma de células escamosas, linfoma de células T, cáncer de tiroides, leucemia monocítica, feocromocitoma, tumores malignos de células de nervios periféricos, tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibromas cutáneos y plexiformes, tumor leiomiadenomatoide, fibromas, fibromas uterinos, leiomiosarcoma, cáncer papilar de tiroides, cáncer anaplásico de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, carcinoma de células de hurthle, cáncer de tiroides, angiosarcomas, liposarcomas, ascitis, ascitis maligna, mesotelioma, tumores de las glándulas salivales, carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival, carcinoma de células acínicas de la glándula salival, tumores del estroma gastrointestinal (GIST, que incluye, sin limitación, 1^{ra} línea, 2^{da} línea y GIST neoadyuvante), tumores que causan derrames en espacios potenciales del cuerpo, derrames pleurales, derrames pericárdicos, derrames peritoneales también conocidos como ascitis, tumores de células gigantes (GCT), GCT de hueso, sinovitis villonodular pigmentada (PVNS), tumor de células gigantes tenosinoviales (TGCT), TCGT de la vaina del tendón (TGCT-TS), otros sarcomas; angiogénesis tumoral y crecimiento tumoral paracrino; y tumores que expresan de manera aberrante o de cualquier otra manera Fms, CSF1R, CSF1 o IL-34, o que activan mutaciones o translocaciones de cualquiera de los anteriores.
- Uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, que son inhibidores de Kit, pueden usarse opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de neuroinflamaciones, olvidos benignos, HIV, demencia de tipo binswager, demencia con cuerpos de lewy, prosencefalia, microencefalia, parálisis cerebral, hidrocefalia congénita, temblores, enfermedad de Wilson, demencias vasculares/demencia por infarto múltiple, tipo fronto temporal, pseudodemencia, cáncer papilar de tiroides, cáncer anaplásico de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, carcinoma de células de hurthle, cáncer de tiroides, ascitis y ascitis maligna.
- Uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, que son inhibidores de Fms, pueden usarse opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de neuroinflamaciones, olvidos benignos, HIV, demencia de tipo binswager, demencia con cuerpos de lewy, prosencefalia, microencefalia, parálisis cerebral, hidrocefalia congénita, temblores, enfermedad de Wilson, demencias vasculares/demencia por infarto múltiple, tipo fronto temporal, pseudodemencia, cáncer papilar de tiroides, cáncer anaplásico de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, carcinoma de células de hurthle, cáncer de tiroides, ascitis, y ascitis maligna.
- Uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, que son inhibidores de Fms que cruzan efectivamente la barrera hematoencefálica, pueden usarse opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de esclerosis múltiple, glioblastoma, enfermedad de Alzheimer, o enfermedad de Parkinson.
- Uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, que son inhibidores de Fms que no cruzan efectivamente la barrera hematoencefálica, pueden usarse opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, o hipertrofia renal.
- Uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, que son inhibidores duales de Fms/Kit, pueden usarse opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, cáncer de próstata, mieloma múltiple, melanoma, leucemia mieloide aguda, metástasis cerebrales, neurofibromatosis, tumores del estroma gastrointestinal, artritis reumatoide, o esclerosis múltiple.
- Uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, que son inhibidores duales de Fms/Kit, pueden usarse opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de neuroinflamaciones, olvidos benignos, HIV, demencia de tipo binswager, demencia con cuerpos de lewy, prosencefalia, microencefalia, parálisis cerebral, hidrocefalia congénita, esclerosis múltiple progresiva primaria,

síndrome de dolor regional complejo, distrofia simpática refleja, distrofia muscular, distrofia muscular de duchenne, causalgia, temblores, enfermedad de Wilson, demencias vasculares/demencia por infarto múltiple, tipo fronto temporal, pseudodemencia, cáncer papilar de tiroides, cáncer anaplásico de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, carcinoma de células de hurthle, cáncer de tiroides, ascitis, y ascitis maligna.

Uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, que son inhibidores duales de Fms/Flt-3, pueden usarse opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico agente o terapia como se describe en la presente descripción, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. La descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de leucemia mieloide aguda que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto II cristalino o una composición que comprende la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto II cristalino y un portador farmacéuticamente aceptable.

Uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por kit como se describe en la presente descripción, una enfermedad o afección mediada por Fms como se describe en la presente descripción, una enfermedad o afección mediada por Fms y mediada por Kit como se describe en la presente descripción, una enfermedad o afección mediada por Flt3 como se describe en la presente descripción o una enfermedad o afección mediada por Fms y mediada por Flt3 como se describe en la presente descripción, en donde las quinasas Kit, Fms o Flt3 pueden incluir cualquier mutación de estas. En otras modalidades, la descripción proporciona uno o más compuestos o composiciones como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Fms y mediada por Kit como se describe en la presente descripción. En aun otras modalidades, la descripción proporciona uno o más compuestos o composiciones como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Kit como se describe en la presente descripción. Todavía en otras modalidades, la descripción proporciona uno o más compuestos o composiciones como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Fms como se describe en la presente descripción.

Uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en alopecia, calvicie, cicatrización de heridas, alopecia androgenética (AGA), epilepsia, lesión cerebral traumática, taupatías, enfermedad de Erdheim Chester, histiocitosis de células de Langerhans, leucemia de células pilosas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, esclerodermia, enfermedad del ojo anterior, enfermedad del ojo posterior, enfermedad de almacenamiento lisosómico, ablación de células madre y mielopreparación para el trasplante de células madre, esclerosis múltiple progresiva primaria, síndrome de dolor regional complejo, distrofia simpática refleja, distrofia muscular, distrofia muscular de duchenne, causalgia, neuroinflamación, trastornos neuroinflamatorios, olvido benigno, HIV, demencia de tipo Binswanger, demencia con cuerpos de Lewy, prosencefalia, microencefalia, parálisis cerebral, hidrocefalia congénita, hidropesía abdominal, parálisis supranuclear progresiva, glaucoma, trastornos por adicción, dependencias, alcoholismo, temblores, enfermedad de Wilson, demencias vasculares, demencia por infarto múltiple, demencia frontal temporal, pseudodemencia, cáncer de vejiga, cáncer de uréter, cáncer de úter, cáncer de uraco, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer gástrico, glioma, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, carcinoma laríngeo, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, cáncer pancreático, cáncer rectal, cáncer renal, carcinoma de células escamosas, linfoma de células T, cáncer de tiroides, leucemia monocítica, feocromocitoma, tumores malignos de células de nervios periféricos, tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibromas cutáneos y plexiformes, tumor leiomiadenomatoide, fibromas, fibromas uterinos, leiomiomasarcoma, cáncer papilar de tiroides, cáncer anaplásico de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, carcinoma de células de hurthle, cáncer de tiroides, angiosarcomas, liposarcomas, ascitis, ascitis maligna, mesotelioma, tumores de las glándulas salivales, carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival, carcinoma de células acínicas de la glándula salival, tumores de estroma gastrointestinal (GIST, que incluye, sin limitación, 1^{ra} línea, 2^{da} línea y GIST neoadyuvante), tumores que causan derrames en espacios potenciales del cuerpo, derrames pleurales, derrames pericárdicos, derrames peritoneales también conocidos como ascitis, tumores de células gigantes (GCT), GCT de hueso, sinovitis villonodular pigmentada (PVNS), tumor de células gigantes tenosinoviales (TGCT), TCGT de la vaina del tendón (TGCT-TS), otros sarcomas, angiogénesis tumoral y crecimiento tumoral paracrino. Uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y

opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción pueden usarse para el tratamiento de tumores que se expresan de manera aberrante o de cualquier otra forma Fms, CSF1R, CSF1 o IL-34, o que activan mutaciones o translocaciones de cualquiera de los anteriores. Uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse en el tratamiento de tumores que se expresan de manera aberrante o de cualquier otra manera Kit, SCFR, SCF o mutaciones activadoras o translocaciones de cualquiera de los anteriores. Uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción pueden usarse para el tratamiento de tumores que expresan de manera aberrante o de cualquier otra manera Flt3, ligando de Flt3 o mutaciones activadoras o translocaciones de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para regular/modular los macrófagos asociados a tumores (TAM), por ejemplo, agotando, inhibiendo o reduciendo TAM o bloqueando la proliferación, migración o activación de TAM en un sujeto. El método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción. En ciertas modalidades, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar un cáncer mediado o modulado por TAM. El método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción. En otras modalidades, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para inhibir los macrófagos infiltrantes. Los métodos incluyen administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción.

En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para inhibir, reducir o bloquear la proliferación, migración o activación de microglía en un sujeto. El método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción o una composición de este como se describe en la presente descripción. En una modalidad, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para agotar y/o eliminar la microglía en un sujeto. El método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción.

En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para inhibir, reducir o bloquear la proliferación, migración o activación de los monocitos en un sujeto. En ciertos casos, los monocitos son monocitos CD14+CD16++. En otro caso, los monocitos son monocitos CD11b+. El método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción.

En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para inhibir, reducir o bloquear la proliferación, migración o activación de mastocitos en un sujeto. El método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción.

En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para inhibir, reducir o bloquear la proliferación, migración o activación de osteoclastos en un sujeto. El método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción.

En ciertas modalidades, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar la osteólisis ósea y/o el dolor óseo. El método incluye administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente

terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción.

En ciertas modalidades, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para prevenir la destrucción ósea y articular y/o proteger los daños óseos de las células tumorales. El método incluye administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción.

En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de ablación de células madre y mielopreparación para trasplante de células madre.

En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de la leucemia monocítica.

En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda.

En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento del melanoma.

En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de tumores malignos de células de nervios periféricos.

En otro aspecto, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST).

En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de feocromocitomas cutáneos y neurofibromas plexiformes. En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción pueden usarse para el tratamiento de neurofibromas plexiformes.

En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de la neuroinflamación.

En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento del olvido benigno.

En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de la demencia tipo Binswanger.

En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de la demencia con cuerpos de Lewy.

Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento del carcinoma de células de hurthle.

- 5 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de la ascitis.
- 10 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de ascitis maligna.
- 15 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de la hidropesía abdominal.
- 20 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de la parálisis supranuclear progresiva.
- 25 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento del glaucoma.
- 30 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento del mesotelioma.
- 35 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de tumores de glándulas salivales.
- 40 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento del carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival.
- 45 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento del carcinoma de células acínicas de la glándula salival, y otros.
- 50 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal (GIST, que incluye, sin limitación, 1^{ra} línea, 2^{da} línea y GIST neoadyuvante).
- 55 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de tumores que causan derrames en espacios potenciales del cuerpo.
- 60 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de derrames pleurales.
- 65 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del

Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de derrames pericárdicos.

5 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de derrames peritoneales, también conocido como ascitis.

10 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de tumores de células gigantes (GCT).

15 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de GCT de hueso.

20 En ciertos aspectos, uno o más compuestos o una composición como se describe en la presente descripción, opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de la sinovitis villonodular pigmentada (PVNS).

25 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento del tumor de células gigantes tenosinoviales (TGCT).

30 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de TCGT de la vaina del tendón (TGCT-TS).

35 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de sarcomas.

40 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento del glioblastoma.

45 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento del cáncer de mama. En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

50 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento del cáncer de ovario. En una cierta modalidad, la Forma C del Compuesto I puede usarse para el tratamiento del cáncer de ovario.

55 En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de enfermedades por priones. Los ejemplos no limitantes de enfermedades priónicas incluyen trastornos de plegamiento y agregación de proteínas, y trastornos de acumulación/metabolismo de proteínas. Los trastornos de plegamiento de proteínas se clasifican como amiloidosis, así como otros trastornos asociados con el plegamiento anormal de proteínas. Los trastornos de acumulación/metabolismo incluyen trastornos de Gacuher, de Niemann-Pick y de almacenamiento lisosómico. Uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe

en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de enfermedades priónicas. En una cierta modalidad, la Forma C del Compuesto I, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, puede usarse para el tratamiento de enfermedades priónicas.

En ciertos aspectos, uno o más sólidos, cristalinos o polimorfos del Compuesto I o formas sólidas o cristalinas del Compuesto II como se describe en la presente descripción, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, pueden usarse para el tratamiento de trastornos de almacenamiento lisosómico. Ejemplos no limitantes de trastornos de almacenamiento lisosómico incluyen mucopolidosis, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de Batten, beta-manosidosis, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, enfermedad de Gaucher, gangliosidosis (por ejemplo, gangliosidosis GM1 y gangliosidosis GM2 variante AB), enfermedad de Krabbe, leucodistrofia metacromática, trastornos de mucopolisacaridosis (por ejemplo, MPS 1 - síndrome de Hurler, MPS II - síndrome de Hunter, MPS III - Sanfilippo (A, B, C, D), MPS IVA - Morquio, MPS IX - deficiencia de la hialuronidasa, MPS VI - Maroteaux-Lamy, o MPS VII - síndrome de Sly), mucopolidosis tipo I (Sialidosis), mucopolidosis tipo II (enfermedad de células I); mucopolidosis tipo III (polidistrofia pseudo-Hurler), mucopolidosis tipo IV, deficiencia múltiple de sulfatasa, Niemann-Pick tipos A, B, C, enfermedad de Pompe (enfermedad de almacenamiento de glucógeno), picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler, enfermedad de Salla/almacenamiento de ácido siálico, enfermedad de Tay-Sachs, y enfermedad de Wolman. En una determinada modalidad, la Forma C del Compuesto I, o una composición de este como se describe en la presente descripción, y opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico o terapia como se describe en la presente descripción, puede usarse para el tratamiento de trastornos del almacenamiento lisosómico.

Combinaciones

En un aspecto, la descripción proporciona compuestos para su uso en los métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por la proteína quinasa Fms en un sujeto animal que lo necesite, en donde el método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos como se describe en la presente descripción. El método implica administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II. El método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz del sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II como se describe en la presente descripción en combinación con uno o más terapias para la enfermedad o afección.

En otro aspecto, la descripción proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por la proteína quinasa Kit en un sujeto animal que lo necesite, en donde el método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos como se describe en la presente descripción. El método implica administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II. El método implica administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II como se describe en la presente descripción en combinación con una o más otras terapias para la enfermedad o afección.

En otro aspecto, se proporcionan composiciones que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos como se describe en la presente descripción y al menos un portador, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable, que incluye las combinaciones de dos o más compuestos como se describe en la presente descripción. La composición puede incluir además una pluralidad de diferentes compuestos farmacológicamente activos, que pueden incluir una pluralidad de compuestos como se describe en la presente descripción. En ciertas modalidades, la composición puede incluir uno o más compuestos como se describe en la presente descripción junto con uno o más compuestos que son terapéuticamente eficaces para esta indicación de enfermedad. En un aspecto, la composición incluye cualquiera de uno o más compuestos como se describe en la presente descripción junto con uno o más compuestos que son terapéuticamente eficaces para esta indicación de enfermedad, en donde los compuestos tienen un efecto sinérgico sobre la indicación de enfermedad. En una modalidad, la composición incluye uno o más compuestos eficaces para tratar el cáncer como se describe en la presente descripción y uno o más compuestos que son eficaces para tratar el mismo cáncer, en donde además los compuestos son sinérgicamente eficaces para tratar el cáncer. Los compuestos pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente.

En otro aspecto, se proporcionan compuestos para modular la actividad de una proteína quinasa Fms y/o Kit y/o Flt-3, que incluyen cualquier mutación de estas, al contactar la proteína quinasa con una cantidad eficaz de uno o más compuesto como se describe en la presente descripción.

En otro aspecto, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en el tratamiento de una

enfermedad o afección mediada por Fms y/o Kit y/o Flt-3, que incluyen cualquier mutación de estas, en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente descripción o una composición que incluye uno o más compuestos como se describe en la presente descripción. En una modalidad, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Fms y/o Kit que incluyen cualquier mutación de estas, en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto una cantidad eficaz de una composición que incluye uno o más compuestos como se describe en la presente descripción en combinación con una o más terapias adecuadas para tratar la enfermedad.

En otro aspecto, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Fms, que incluyen cualquier mutación de esta, en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente o una composición que incluyen uno o más compuestos como se describe en la presente descripción. En una modalidad, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Fms, que incluyen cualquier mutación de esta, en un sujeto que lo necesite mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente o una composición que incluye uno o más compuestos como se describe en la presente en combinación con una o más de otras terapias adecuadas para tratar la enfermedad.

En otro aspecto, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Kit, que incluyen cualquier mutación de esta, en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente descripción o una composición que incluyen uno o más compuestos como se describe en la presente descripción. En una modalidad, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por Kit, que incluyen cualquier mutación de esta, en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente descripción o una composición que incluye uno o más compuestos como se describe en la presente en combinación con una o más de otras terapias adecuadas para tratar la enfermedad.

En otro aspecto, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Flt-3, que incluyen cualquiera de las mutaciones de esta, en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente descripción o una composición que incluye uno o más compuestos como se describe en la presente descripción. En una modalidad, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Flt-3, que incluyen cualquiera de las mutaciones, tal como una mutación de duplicación interna en tándem (ITD) de esta, en un sujeto que lo necesita mediante la administración a un sujeto de una cantidad eficaz de una composición que incluye uno o más compuestos como se describe en la presente descripción en combinación con una o más otras terapias adecuadas para tratar la enfermedad. En algunas modalidades, el mutante Flt3 codificado por el gen Flt3 con mutaciones ITD tiene una o más mutaciones en los residuos F691, D835, Y842 o sus combinaciones. En algunas modalidades, el mutante Flt3 tiene una o más mutaciones seleccionadas de F691L, D835V/Y, Y842C/H o sus combinaciones.

En otro aspecto, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Fms y Flt-3, que incluyen cualquiera de las mutaciones de esta, en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente descripción o una composición que incluye uno o más compuestos como se describe en la presente descripción. En una modalidad, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en métodos en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Fms y Flt-3, que incluyen cualquiera de las mutaciones de esta, en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una composición que incluye uno o más compuestos como se describe en la presente descripción en combinación con una o más terapias adecuadas para tratar la enfermedad.

En otro aspecto, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Fms y Kit, que incluyen cualquiera de las mutaciones de esta, en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente descripción o una composición que incluye uno o más compuestos como se describe en la presente descripción. En una modalidad, la presente descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Fms y Kit, que incluye cualquiera de las mutaciones de esta, en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una composición que incluye uno o más compuestos como se describe en la presente descripción en combinación con una o más terapias adecuadas para tratar la enfermedad.

La descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en un método para tratar un sujeto que padece una enfermedad o afección descrita en esta descripción, dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II o una composición que incluye uno o más compuestos como se describe en la presente

descripción, en combinación con inmunoterapia tales como i) un inhibidor de PD-L1 (como durvalumab, nivolumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab y ibritumomab tiuxetan 90 Y, ii) un inhibidor de PD-1 o iii) un inhibidor de IDO (tal como indoximod). En algunas modalidades, el método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o afección descrita en esta descripción comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de la Forma C del Compuesto I, o una composición de este, en combinación una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IDO (tal como indoximod) para tratar una enfermedad infecciosa. Los ejemplos no limitantes de enfermedades infecciosas incluyen infecciones virales como la gripe, el virus de la hepatitis C (HCV), el virus del papiloma humano (HPV), el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus de la polio, el virus de la varicela zoster, el virus coxsackie, y virus de inmunodeficiencia humana (HIV). En algunas modalidades, el método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o afección descrita en esta descripción comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de la Forma C del Compuesto I, o una composición de este, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor PD-L1 (como durvalumab, nivolumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab y ibritumomab tiuxetan 90 Y, para tratar una enfermedad relacionada con c-Kit o c-Fms como se describe en esta descripción.

Los compuestos I y II pueden agotar la microglía que puede inhibir la propagación de tau. Los inhibidores de exosomas detienen la propagación de tau. En algunas modalidades, los compuestos o composiciones son para su uso en un método para tratar un sujeto que padece una enfermedad o afección descrita en esta descripción que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de la Forma C del Compuesto I, o una composición de este, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de exosoma en donde la enfermedad o afección se modula mediante propagación de Tau. Los ejemplos no limitantes de enfermedades o afecciones moduladas por la propagación de Tau incluyen la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la demencia.

La descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en un método para tratar un sujeto que padece una enfermedad o afección descrita en esta descripción, dicho método que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II o una composición que incluye uno o más compuestos como se describe en la presente descripción, en combinación con un inhibidor de proteína quinasa c-Kit o un inhibidor mutante de proteína quinasa c-Kit. En otra modalidad, el inhibidor mutante de la proteína quinasa c-Kit se selecciona de (2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-(3-piridil)metanol, (2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-(3-piridil)metanona, N-(3-carbamoylfenil)-2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxamida, 2-fenil-N-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxamida, 4-bromo-N-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, 3-[(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il) carbamoylamino]propanoato de etilo, 3,4-dimetil-N-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, 4-metil-3-fenil-N-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, 3-ciclopropil-N-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, 5-fluoro-N-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida, N-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)pirimidina-4-carboxamida, 3-fluoro-N-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridina-2-carboxamida, 3,5-dimetil-N-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)isoxazol-4-carboxamida, N-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridazina-3-carboxamida, N-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2H-triazol-4-carboxamida, 3-metil-N-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-carboxamida, 4,5-dimetil-N-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)isoxazol-3-carboxamida o N-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-4-sulfonamida. En otra modalidad, la Forma C del Compuesto I, se combina con cualquiera de los inhibidores mutantes de c-Kit descritos en esta solicitud para tratar GIST, que incluye, sin limitación, 1^{ra} línea, 2^{da} línea y GIST neoadyuvante.

En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto o una composición que incluye uno o más compuestos como se describe en la presente descripción, en combinación con una o más de otras terapias o procedimientos médicos eficaces para tratar el cáncer. Otras terapias o procedimientos médicos incluyen la terapia anticancerígena adecuada (por ejemplo, terapia de fármacos, terapia de vacunas, terapia génica, terapia fotodinámica) o procedimiento médico (por ejemplo, cirugía, tratamiento de radiación, calentamiento por hipertermia, trasplante de médula ósea o de células madre). En una modalidad, una o más terapias o procedimientos médicos contra el cáncer adecuados se seleccionan del tratamiento con un agente quimioterapéutico (por ejemplo, fármaco quimioterapéutico), tratamiento por radiación (por ejemplo, rayos x, rayos γ, o haz de electrones, protones, neutrones o de partículas α), calentamiento por hipertermia (por ejemplo, microondas, ultrasonido, ablación por radiofrecuencia), terapia de vacunas (por ejemplo, vacuna de carcinoma hepatocelular del gen de AFP, vacuna de vector adenoviral AFP, AG-858, vacuna alogénica de cáncer de mama de secreción de GM-CSF, vacunas peptídicas de células dendríticas), terapia génica (por ejemplo, vector Ad5CMV-p53, adenovector que codifica MDA7, factor de necrosis tumoral 5 alfa de adenovirus), terapia fotodinámica (por ejemplo, ácido aminolevulínico, motexafin lutetio), terapia oncolítica viral o bacteriana, cirugía, o trasplante de médula ósea y células madre. En ciertas modalidades, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente descripción ya sea por separado o simultáneamente. En una modalidad, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente descripción seguido de un tratamiento de radiación (por ejemplo, rayos x, rayos γ, o haz de electrones, protones, neutrones o de partículas α). En otra modalidad, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita al aplicar un tratamiento de radiación (por

ejemplo, rayos x, rayos γ , o haz de electrones, protones, neutrones o de partículas α) al sujeto seguido de la administración de una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente descripción al sujeto. Aún en otra modalidad, la descripción proporciona compuestos para su uso en un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita al administrar un compuesto como se describe en la presente descripción y una terapia de radiación (por ejemplo, rayos x, rayos γ , o haz de electrones, protones, neutrones o partículas α) al sujeto simultáneamente.

En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en un método para tratar el glioblastoma en un sujeto. El método para tratar el glioblastoma en un sujeto comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II o una composición que comprende la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el método para tratar el glioblastoma en un sujeto comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PD-1 o un inhibidor de PD-L1 al sujeto. En algunas modalidades, el método para tratar el glioblastoma en un sujeto comprende además administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma C del Compuesto I, o una composición que comprende la Forma C del Compuesto I, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PD-1 o un inhibidor de PD-L1. En algunas modalidades, el método para tratar el glioblastoma en un sujeto comprende además aplicar una terapia de radiación al sujeto que puede ocurrir antes o después de administrar al sujeto un compuesto o una composición como se describe en la presente descripción. En un caso, el tratamiento tiene una dosis única de radiación ionizante de 12 Gy. En otro caso, un compuesto o una composición como se describe en la presente descripción se administra al sujeto a una dosis de aproximadamente 600 a 1200 mg/día. En algunas modalidades, tales métodos comprenden además administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de temozolomida. En otros casos, el método incluye aplicar un tratamiento de radiación ionizante al sujeto seguido de la administración al sujeto de temozolomida (comercializado como Temodar®) y un compuesto o una composición como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, el método para tratar el glioblastoma en un sujeto comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma C del Compuesto I, o una composición que comprende la Forma C del Compuesto I, y un excipiente farmacéuticamente aceptable en combinación con (1) la aplicación de la radiación terapéutica y (2) la administración una cantidad terapéuticamente eficaz de temozolamida.

En otro aspecto, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto o una composición que incluye uno o más compuestos como se describe en la presente descripción, en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos adecuados. Los compuestos pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente. En algunas modalidades, el cáncer es cualquier cáncer mediado por una proteína quinasa seleccionada de c-Fms, c-Kit, Flt3 o sus combinaciones y/o macrófagos o microglía o un cáncer como se describe en la presente descripción. En una modalidad, uno o más de otros agentes quimioterapéuticos se seleccionan de un agente alquilante, que incluye, pero no se limita a, adozelesina, altretamina, bendamustina, bizelesina, busulfano, carboplatino, carboquona, carmofur, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, etoglucid, fotemustina, hepsulfam, ifosfamida, improsulfan, irofulven, lomustina, manosulfán, mecloretamina, melfalán, mitobronitol, nedaplatin, nimustina, oxaliplatino, pipisulfán, prednimustina, procarbazona, ranimustina, satraplatino, semustina, estreptozocina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, triaziquona, trietilenomelamina, tetranitrato de triplatino, trofosfamida, y uramustina; un antibiótico, que incluye, pero no se limita a, aclarubicina, amrubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, elsamitricina, epirubicina, idarubicina, menogaril, mitomicina, neocarzinostatina, pentostatina, pirarubicina, plicamicina, valrubicina y zorubicina; un antimetabolito, que incluye, pero no se limita a, aminopterina, azacitidina, azatioprina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, raltitrexed, tegafur-uracilo, tioguanina, trimetoprima, trimetrexato y vidarabina; una inmunoterapia, una terapia de anticuerpos, que incluye, pero no se limita a, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, brentuximab, tositumomab, trastuzumab, ibritumomab tiuxetan 90 Y, ipilimumab, tremelimumab y anticuerpos anti-CTLA-4; una hormona o antagonista hormonal, que incluye, pero no se limita a, anastrozol, andrógenos, buserelina, dietilestilbestrol, exemestano, flutamida, fulvestrant, goserelina, idoxifeno, letrozol, leuprolida, magestrol, raloxifeno, tamoxifeno y toremifeno; un taxano, que incluye, pero no se limita a, DJ-927, docetaxel, TPI 287, larotaxel, ortataxel, paclitaxel, DHA-paclitaxel y tesetaxel; un retinoide, que incluye, pero no se limita a, alitretinoína, bexaroteno, fenretinida, isotretinoína y tretinoína; un alcaloide, que incluye, pero no se limita a, demecolcina, homoharringtonina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina y vinorelbina; un agente antiangiogénico, que incluye, pero no se limita a, AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomida y talidomida; un inhibidor de topoisomerasa, que incluye, pero no se limita a, amsacrina, belotecan, edotecarin, etopósido, fosfato de etopósido, exatecan, irinotecan (además el metabolito activo SN-38 (7-etil-10-hidroxi-camptotecina)), lucantona, mitoxantrona, pixantrona, rubitecan, tenipósido, topotecan y 9-aminocamptotecina; un inhibidor de quinasa, que incluye, pero no se limita a, axitinib (AG 013736), dasatinib (BMS 354825), erlotinib, gefitinib, flavopiridol, mesilato de imatinib, lapatinib, difosfato de motesanib (AMG 706), nilotinib (AMN107), seliciclib, soranefib, malato de sunitinib, AEE-788, BMS-599626, UCN-01 (7-hidroxi-staurosporina), vemurafenib, dabrafenib, selumetinib y vatalanib; un inhibidor de transducción de señales dirigida que incluye, pero no se limita a, bortezomib, geldanamicina y rapamicina; un modificador de respuesta biológica, que incluye, pero no se limita a, imiquimod, interferón- α e interleucina-2; y otros quimioterapéuticos, que incluyen, pero no se limitan a 3-AP (3-amino-2-carboxialdehído

tiosemicarbazona), altrasentan, aminoglutetimida, anagrelida, asparaginasa, briostatina-1, cilengitida, elesclomol, mesilato de eribulina (E7389), ixabepilona, lonidamina, masaprocol, mitoguanazona, oblimersen, sulindac, testolactona, tiazofurina, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, temsirolimus, everolimus, deforolimus), inhibidores de PI3K (por ejemplo, BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), inhibidores de Cdk4 (por ejemplo, PD-332991), inhibidores de Akt, inhibidores de Hsp90 (por ejemplo, geldanamicina, radicicol, tanespimicina), inhibidores de farnesiltransferasa (por ejemplo, tipifarnib) e inhibidores de aromataza (anastrozol letrozol exemestano). En algunas modalidades, el método para tratar un cáncer implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición que incluye cualquier compuesto como se describe en la presente descripción en combinación con un agente quimioterapéutico seleccionado de capecitabina, 5-fluorouracilo, carboplatino, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatino, paclitaxel, SN-38, temozolomida, vinblastina, bevacizumab, cetuximab, interferón- α , interleucina-2, o erlotinib. En otra modalidad, el agente quimioterapéutico es un inhibidor de Mek. Los inhibidores ilustrativos de Mek incluyen, pero no se limitan a, AS703026, AZD6244 (Selumetinib), AZD8330, BIX 02188, CI-1040 (PD184352), GSK1120212 (JTP-74057), PD0325901, PD318088, binimetinib, PD98059, RDEA119 (BAY 869766), TAK-733 y U0126-EtOH. En otra modalidad, el agente quimioterapéutico es un inhibidor de tirosina quinasa. Los inhibidores ilustrativos de tirosina quinasa incluyen, pero no se limitan a, AEE788, AG-1478 (Tirfostina AG-1478), AG-490, Apatinib (YN968D1), AV-412, AV-951 (Tivozanib), Axitinib, AZD8931, BIBF1120 (Vargatef), BIBW2992 (Afatinib), BMS794833, BMS-599626, Brivanib (BMS-540215), Alaninato de brivanib (BMS-582664), Cediranib (AZD2171), Ácido crisofánico (Crisofanol), Crenolanib (CP-868569), CUDC-101, CYC116, Ácido diláctico de dovitinib (TKI258 Ácido diláctico), E7080, Clorhidrato de erlotinib (Tarceva, CP-358774, OSI-774, NSC-718781), Foretinib (GSK1363089, XL880), Gefitinib (ZD-1839 o Iressa), Imatinib (Gleevec), Mesilato de imatinib, Ki8751, KRN 633, Lapatinib (Tykerb), Linifanib (ABT-869), Masitinib (Masivet, AB1010), MGCD-265, Motesanib (AMG-706), MP-470, Mubritinib (TAK 165), Neratinib (HKI-272), NVP-BHG712, OSI-420 (Desmetil Erlotinib, CP-473420), OSI-930, Pazopanib HCl, PD-153035 HCl, PD173074, Pelitinib (EKB-569), PF299804, Ponatinib (AP24534), PP121, RAF265 (CHIR-265), derivado de Raf265, Regorafenib (BAY 73-4506), Tosilato de sorafenib (Nexavar), Malato de sunitinib (Sutent), Telatinib (BAY 57-9352), TSU-68 (SU6668), Vandetanib (Zactima), Diclorhidrato de vatalanib (PTK787), WZ3146, WZ4002, WZ8040, XL-184 (Cabozantinib), XL647, ARNip de EGFR, ARNip de FLT4, ARNip de KDR, Agentes antidiabéticos tales como metformina, agonistas de PPAR (rosiglitazona, pioglitazona, bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, indeglistazar), e inhibidores de DPP4 (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, dutogliptin, gemigliptin, alogliptin). En otra modalidad, el agente es un inhibidor de EGFR. Los inhibidores de EGFR ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, AEE-788, AP-26113, BIBW-2992 (Tovok), CI-1033, GW-572016, Iressa, LY2874455, RO-5323441, Tarceva (Erlotinib, OSI-774), CUDC-101 y WZ4002.

La descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en un método para tratar un sujeto que padece una enfermedad o afección descrita en esta descripción, dicho método que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II o una composición que incluye uno o más compuestos como se describe en la presente descripción, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente terapéutico, en donde el otro agente terapéutico es: i) un agente alquilante (como adozelesin, altretamina, bizelesin, busulfan, carboplatino, carboquona, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, fotemustina, hepsulfam, ifosfamida, improsulfan, irofulven, lomustino, mecloretamina, melfalán, oxaliplatino, piposulfan, semustina, estreptozocina, temozolomida, tiotepa o treosulfán); ii) un antibiótico (tales como bleomicina, dactinomycin, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, menogaril, mitomicina, mitoxantrona, neocarzinostatina, pentostatina o plicamicina); iii) un antimetabolito (por ejemplo, azacitidina, capecitabina, cladribina, clotarabina, citarabina, decitabina, flouxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, florafur, gemcitabina, hidroxiurea, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, raltitrexed, tioguanina, o trimetrexato); iv) un agente de terapia de anticuerpos seleccionado de alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, pembrolizumab, nivolumab, durvalumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab y ibritumomab tiuxetanb 90 Y; v) una hormona o un antagonista hormonal (tales como anastrozol, andrógenos, buserelina, dietilestilbestrol, exemestano, flutamida, fulvestrant, goserelina, idoxifeno, letrozol, leuprolida, magestrol, raloxifeno, tamoxifeno o toremifeno); vi) un taxano (tal como DJ-927, docetaxel, TPI 287, paclitaxel o DHA-paclitaxel); vii) un retinoide (como alitretinoína, bexaroteno, fenretinida, isotretinoína o tretinoína); viii) un alcaloide (tales como etopósido, homoharringtonina, tenipósido, vinblastina, vincristina, vindesina o vinorelbina); ix) un agente antiangiogénico (tal como AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomida o talidomida); x) un inhibidor de topoisomerasa (tales como amsacrina, edotecarin, exatecan, irinotecan (también metabolito activo SN-38 (7-etil-10-hidroxi-camptotecina)), rubitecan, topotecan o 9-aminocamptotecina); xi) un inhibidor de quinasa (tales como inhibidores de PI3K (por ejemplo, BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), inhibidores de Cdk4 (por ejemplo, PD-332991), inhibidores de Akt, un inhibidor de Mek (tales como AS703026, AZD6244 (Selumetinib), AZD8330, BIX 02188, CI-1040 (PD184352), GSK1120212 (JTP-74057), PD0325901, PD318088, binimetinib, PD98059, RDEA119 (BAY 869766), TAK-733 o U0126-EtOH), un inhibidor de EGFR, erlotinib, gefitinib, flavopiridib, soatrapainilato, imatrainpantilato de mesatiblatato, imatrapatinato, malato de sunitinib, AEE-788, AG-013736, AMG 706, AMN107, BMS-354825, BMS-599626, UCN-01 (7-hidroxistauroporina), vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, cabozantinib, selumetinib, vavitinib, vavitinib); xii) un inhibidor de la transducción de señal dirigida (tales como bortezomib, geldanamicina o rapamicina); xiii) un modificador de la respuesta biológica (tales como imiquimod, interferón alfa o interleucina-2); xiv) un agente quimioterapéutico (tales como 3-amino-2-carboxialdehído tiosemicarbazona, inhibidores de mTOR (como sirolimus, temsirolimus, everolimus, deforolimus), altrasentan, aminoglutetimida, anagrelida, asparaginasa, briostatina-1, cilengitida, elesclomol, mesilato de eribulina (E7389), ixabepilona, lonidamina, masoprocol, mitoguanazona,

oblimerse, sulindaco, testolactona o tiazofurina); xv) un inhibidor de Hsp90 (por ejemplo, geldanamicina, radicicol, tanespimicina); xvi) un inhibidor de farnesiltransferasa (por ejemplo, tipifarnib); xvii) un inhibidor de aromatas (tales como anastrozol, letrozol o exemestano); xviii) un inhibidor de IDO; xix) un inhibidor de histona acetiltransferasa (HAT); xx) inhibidor de histona desacetilasa (HDAC); xxi) un inhibidor de sirtuina (SIRT); xxii) un inhibidor de BET (como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT); o xxiii) un agente antiangiogénico (como AE-941 (GW786034, Neovastat), enzalutamida, ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomida o talidomida.

Los bromodominios (por ejemplo, proteínas BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRDT), y por ejemplo, enfermedades relacionadas con la expresión anormal de bromodominios, que incluyen trastornos proliferativos celulares, cánceres, enfermedades autoinmunes crónicas, inflamatorias, entre otros. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de BET incluyen GSK1210151A y GSK525762.

Los inhibidores de histona desacetilasa (inhibidores de HDAC) son agentes citostáticos que inhiben la proliferación de células tumorales en cultivo e in vivo al inducir la detención, diferenciación y/o apoptosis del ciclo celular. Los inhibidores de HDAC ejercen sus efectos antitumorales a través de la inducción de cambios en la expresión de oncogenes o supresores de tumores, a través de la modulación de la acetilación/desacetilación de histonas y/o proteínas no histonas como los factores de transcripción. La acetilación y desacetilación de histonas juegan papeles importantes en la modulación de la topología de la cromatina y la regulación de la transcripción génica. Ejemplos no limitantes de inhibidores de HDAC incluyen vorinostat, romidepsin, chidamida, panobinostat, belinostat, ácido valproico, mocetinostat, abexinostat, entinostat, resminostat, givinostat y quisinostat. Los inhibidores de HDAC se han usado ampliamente en psiquiatría y neurología como estabilizadores del ánimo y antiepilépticos. Un ejemplo de esto es el ácido valproico, comercializado como un medicamento con los nombres comerciales Depakene, Depakote y Divalproex. Los inhibidores de HDAC también se están usando como mitigadores para enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Huntington.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición, que incluye (i) un compuesto como se describe en la presente descripción y (ii) un agente quimioterapéutico como se describe en la presente descripción. La composición puede usarse para tratar una enfermedad o afección mediada por una proteína quinasa seleccionada de c-Fms, c-Kit, Flt3 o sus combinaciones y/o macrófagos o microglia. Las enfermedades o afecciones ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, alopecia, calvicie, cicatrización de heridas, alopecia androgenética (AGA), epilepsia, lesión cerebral traumática, taupatías, enfermedad de Erdheim Chester, histiocitosis de células de Langerhans, leucemia de células pilosas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, clerodermia, enfermedad del ojo anterior, enfermedad del ojo posterior, enfermedad de almacenamiento lisosómico, ablación de células madre y mielopreparación para trasplante de células madre, esclerosis múltiple progresiva primaria, síndrome de dolor regional complejo, distrofia simpática refleja, distrofia muscular, distrofia muscular de Duchenne, causalgia, neuroinflamación, trastornos neuroinflamatorios, olvido benigno, HIV, demencia de tipo binswanger, demencia con cuerpos de Lewy, prosencefalia, microencefalia, parálisis cerebral, hidrocefalia congénita, hidropesía abdominal, parálisis supranuclear progresiva, glaucoma, trastornos de adicción, dependencias, alcoholismo, temblores, enfermedad de Wilson, demencias vasculares, demencia por infarto múltiple, demencia fronto temporal, pseudodemencia, cáncer de vejiga, cáncer de úter, cáncer de uretra, cáncer de uraco, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer gástrico, glioma, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, carcinoma laríngeo, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, cáncer de páncreas, cáncer rectal, cáncer renal, carcinoma de células escamosas, linfoma de células T, cáncer de tiroides, leucemia monocítica, feocromocitoma, tumores malignos de células de nervios periféricos, tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibromas cutáneos y plexiformes, tumor de leiomiadenomatoide, fibromas, fibromas uterinos, leiomiomas, cáncer papilar de tiroides, cáncer anaplásico de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, carcinoma de células de hurtle, cáncer tiroideo, angiosarcomas, liposarcomas, ascitis, ascitis maligna, mesotelioma, tumores de glándulas salivales, carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival, carcinoma de células acínicas de la glándula salivaria, tumores del estroma gastrointestinal (GIST, que incluye, sin limitación, 1^{ra} línea, 2^{da} línea y GIST neoadyuvante), tumores que causan derrames en espacios potenciales del cuerpo, derrames pleurales, derrames pericárdicos, derrames peritoneales también conocidos como ascitis, gigantes tumores de células (GCT), GCT de hueso, sinovitis villonodular pigmentada (PVNS), tumor de células gigantes tenosinoviales (TGCT), TCGT de la vaina del tendón (TGCT-TS), otros sarcomas, angiogénesis tumoral o crecimiento tumoral paracrino. En algunas modalidades, las composiciones pueden usarse para tratar tumores que expresan de manera aberrante o de cualquier otra manera Fms, CSF1R, CSF1 o IL-34, o que activan mutaciones o translocaciones de cualquiera de los anteriores; o tumores que expresan de manera aberrante o de cualquier otra manera Kit, SCFR, SCF o mutaciones activadoras o translocaciones de cualquiera de los anteriores; o y tumores que expresan de manera aberrante o no Flt3, ligando Flt3 o mutaciones activadoras o translocaciones de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición que incluye un inhibidor de Raf y un compuesto descrito en la presente descripción. En ciertas modalidades, la descripción proporciona una composición que incluye vemurafenib y un compuesto o una composición como se describe en la presente descripción. En ciertas modalidades, la descripción proporciona una composición que incluye dabrafenib y un compuesto descrito en la presente descripción. En ciertas modalidades, el inhibidor de Raf es un inhibidor de B-raf como se describe en la Patente de Estados Unidos núm. 7,863,288.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición que incluye taxol y un compuesto descrito en la presente descripción.

En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en un método para tratar el mesotelioma en un sujeto. El método incluye administrar una composición que comprende taxol y un compuesto como se describe en la presente descripción. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II o una composición que comprende la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En tales modalidades, el método comprende además administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de taxol. El método incluye administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición que comprende taxol y una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II o una composición que comprende la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas modalidades, el método incluye administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición que comprende taxol y un compuesto o una composición como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, el taxol y un compuesto descrito en la presente pueden administrarse simultáneamente o por separado. En ciertas modalidades, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en un método para tratar el mesotelioma en un sujeto. El método incluye administrar al sujeto que lo necesita taxol seguido de administrar al sujeto un compuesto o una composición como se describe en la presente descripción. En ciertas modalidades, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en un método para tratar un mesotelioma en un sujeto, en donde el método incluye administrar al sujeto que lo necesita un compuesto o una composición como se describe en la presente descripción seguido de administrar taxol al sujeto.

En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en un método para tratar un melanoma o un melanoma metastásico en un sujeto. En ciertas modalidades, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en un método para tratar melanoma con una mutación KIT en un sujeto. En ciertas modalidades, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en un método para tratar melanoma con una mutación BRAF en un sujeto. El método para tratar el melanoma irresecable o metastásico con una mutación KIT en un sujeto, o el melanoma irresecable o metastásico con una mutación BRAF en un sujeto, incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II o una composición que comprende de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el método para tratar melanoma irresecable o metastásico con una mutación KIT en un sujeto incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma C del Compuesto I, o una composición que comprende de la Forma C del Compuesto I y un excipiente farmacéuticamente aceptable. El método para tratar el melanoma irresecable o metastásico con una mutación BRAF puede comprender además administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de vemurafenib. En algunas modalidades, vemurafenib y un compuesto descrito en la presente pueden administrarse simultáneamente o por separado. En ciertos casos, el melanoma está mediado por una proteína quinasa B-raf mutante. En otros casos, el melanoma está mediado por un mutante V600 B-raf. Aun en otros casos, el melanoma está mediado por un mutante B-raf V600A, V600M, V600R, V600E, V600K o V600G. En otros casos, el melanoma está mediado por un mutante V600E B-raf.

En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST). El método para tratar un sujeto que padece o está en riesgo de MPNST incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II o una composición que comprende la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En tales modalidades, el método para tratar un sujeto que padece o está en riesgo de MPNST comprende además administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de sirolimus. En ciertas modalidades, el método para tratar un sujeto que padece o está en riesgo de MPNST incluye administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición que comprende sirolimus y Forma C del Compuesto I, o una composición de este, como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, el sirolimus y un compuesto o composición descritos en la presente descripción pueden administrarse simultáneamente o por separado.

En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de cáncer de mama. En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico. El método para tratar un sujeto que padece o está en riesgo de cáncer de mama incluye la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II o una composición que

comprende la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el método para tratar un sujeto que padece o está en riesgo de cáncer de mama comprende además administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de eribulina. En algunas modalidades, el método para tratar un sujeto que padece o está en riesgo de cáncer de mama comprende además administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de paclitaxel. En ciertas modalidades, el método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de cáncer de mama incluye administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición que comprende eribulina y un compuesto o una composición como se describe en la presente descripción. En ciertas modalidades, el método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de cáncer de mama incluye administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición que comprende paclitaxel y un compuesto o una composición como se describe en la presente descripción. En ciertas modalidades, el método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de cáncer de mama metastásico incluye administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición que comprende eribulina y Forma C del Compuesto I, o una composición de este, como se describe en la presente descripción. En ciertas modalidades, el método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de cáncer de mama metastásico incluye administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición que comprende paclitaxel y Forma C del Compuesto I, o una composición de este, como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, la eribulina y un compuesto o composición descritos en la presente pueden administrarse simultáneamente o por separado. En ciertas modalidades, el método incluye administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición que comprende paclitaxel y un compuesto o una composición como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, el paclitaxel y un compuesto o composición descritos en la presente descripción pueden administrarse simultáneamente o por separado.

En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en un método para tratar un sujeto que padece o está en riesgo de cáncer de ovario. El método para tratar un sujeto que padece o está en riesgo de cáncer de ovario comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II o una composición que comprende la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto cristalino II y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el método para tratar un sujeto que padece o está en riesgo de cáncer de ovario comprende además administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de paclitaxel. En ciertas modalidades, el método para tratar un sujeto que padece o está en riesgo de cáncer de ovario incluye administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición que comprende paclitaxel y un compuesto o una composición como se describe en la presente descripción. En ciertas modalidades, el método para tratar un sujeto que padece o está en riesgo de cáncer de ovario incluye administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición que comprende paclitaxel y la Forma C del Compuesto I, o una composición de este, como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, el paclitaxel y un compuesto o composición como se describe en la presente descripción se pueden administrar al sujeto que lo necesite simultáneamente o por separado. En algunas modalidades, el paclitaxel y la Forma C del Compuesto I pueden administrarse al sujeto que lo necesite simultáneamente o por separado.

La descripción proporciona compuestos o composiciones para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de tumores sólidos, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto II cristalino o una composición que comprende la Forma A del Compuesto I, Forma B del Compuesto I, Forma C del Compuesto I, Forma D del Compuesto I o Compuesto II cristalino y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de melanoma comprende además administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de pembrolizumab. En ciertas modalidades, el método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de melanoma incluye administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición que comprende pembrolizumab y un compuesto o una composición como se describe en la presente descripción. En ciertas modalidades, el método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de melanoma incluye administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición que comprende pembrolizumab y Forma C del Compuesto I, o una composición de este, como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, el pembrolizumab y un compuesto o composición descritos en la presente descripción pueden administrarse simultáneamente o por separado.

Ensayos de actividad de quinasa

Se pueden utilizar varios ensayos diferentes para determinar la actividad quinasa para ensayar moduladores activos y/o determinar la especificidad de un modulador para una quinasa o grupo de quinasas particular, tales como los descritos en la publ. de patente de Estados Unidos Núm. 2014/0037617. Un experto en la técnica puede identificar fácilmente otros ensayos que pueden utilizarse y puede modificar un ensayo para una aplicación particular. Por ejemplo, numerosos trabajos sobre quinasas describen ensayos que pueden usarse.

Ensayos alternativos adicionales pueden emplear determinaciones de unión. Por ejemplo, este tipo de ensayo puede

formatearse o bien en un formato de transferencia de energía de resonancia fluorescente (FRET), o mediante el uso de un formato de AlphaScreen (ensayo de proximidad luminescente homogéneo amplificado) variando los reactivos de donante y aceptor que se unen a anticuerpos específicos con estreptavidina o fósforo.

5 Ejemplos

A. Métodos experimentales

Solubilidad aproximada - Método de adición de solvente

Una muestra pesada se trató con alícuotas del solvente de prueba a temperatura ambiente. La mezcla se sonicó entre adiciones para facilitar la disolución. La disolución completa del material de prueba se determinó mediante inspección visual. La solubilidad se estimó en base al solvente total usado para proporcionar la disolución completa. La solubilidad real puede ser mayor que el valor calculado debido al uso de alícuotas de solvente que eran demasiado grandes o debido a una velocidad de disolución lenta. Si se logró la disolución completa como resultado de una sola adición alícuota, la solubilidad se expresa como "mayor que".

Tamizaje de cristalización

Se emplearon técnicas de cristalización termodinámica y cinética. Estas técnicas se describen con más detalle a continuación. Una vez que se recogieron muestras sólidas de los intentos de cristalización, se examinaron bajo un microscopio para detectar birrefringencia y morfología u observarse a simple vista. Después, las muestras sólidas se analizaron mediante XRPD, y los patrones cristalinos se compararon entre sí para identificar nuevas formas cristalinas.

Solución ambiental (AS)

Las soluciones se prepararon en varios solventes a temperatura ambiente. La solución se filtró a través de un filtro de 0,2 µm. Se añadió un antisolvente hasta que se alcanzó la turbidez o hasta que se obtuvo un volumen máximo. Las soluciones se taparon y después se dejaron reposar a temperatura ambiente.

Enfriamiento Intensivo (CC)

Se prepararon soluciones saturadas en diversos solventes a temperatura elevada. Las soluciones se filtraron a través de un filtro precalentado de 0,2 µm y después se colocaron directamente en un congelador.

Evaporación Rápida (FE)

Las soluciones se prepararon en varios solventes y se sonicaron entre alícuotas para ayudar a la disolución. Una vez que la mezcla alcanzó la disolución completa, según se juzgó por observación visual, la solución se filtró a través de un filtro de 0,2 µm. La solución filtrada se dejó evaporar a temperatura ambiente en un vial sin tapar.

Molienda (Molino mezclador)

Se colocó una muestra sólida en un recipiente de molienda de cerámica con una bola de molienda. Es posible que también se haya añadido una pequeña cantidad de solvente. La muestra se molió a 30 Hz en un molino mezclador Retesh tipo MM220 durante 20 minutos. Los sólidos se aislaron y analizaron.

Evaporación Rotativa (RE)

Las soluciones preparadas en varios solventes se colocaron en el evaporador rotativo y se retiraron cuando estaban secas. Algunas muestras se secaron adicionalmente en un horno de vacío a temperatura elevada.

Enfriamiento lento (SC)

Las soluciones saturadas se prepararon en varios solventes a temperaturas elevadas y se filtraron a través de un filtro de 0,2 µm en un vial mientras todavía estaban calientes. El vial se selló y se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente (algunas muestras comenzaron directamente desde la temperatura ambiente). Se observó la presencia o ausencia de sólidos. Si no había sólidos presentes, o si la cantidad de sólidos se consideró demasiado pequeña para el análisis XRPD, el vial se colocó en un refrigerador. Nuevamente, se observó la presencia o ausencia de sólidos y, si no había ninguno, el vial se colocó en un congelador. Los sólidos que se formaron se aislaron por filtración y se dejaron secar antes del análisis.

Evaporación lenta (SE)

Las soluciones se prepararon en varios solventes y se sonicaron entre alícuotas para ayudar a la disolución. Una vez que la mezcla alcanzó la disolución completa, según se juzgó por observación visual, la solución se filtró a través de

un filtro de 0,2 µm. La solución se dejó evaporar a temperatura ambiente en un vial cubierto con papel de aluminio perforado con poros, a menos que se indique de cualquier otra manera.

Experimentos de suspensión

Las soluciones se prepararon añadiendo suficientes sólidos a un solvente dado para que el exceso de sólidos estuviera presente. La mezcla se agitó después en un vial sellado a temperatura ambiente o a una temperatura establecida.

Estrés de vapor de sólido (VS)

Se colocó una muestra sólida en un vial de vidrio pequeño y después se colocó en un vial con tapa grande que contenía solvente. Los viales se dejaron verticalmente y tranquilo a temperatura ambiente.

Experimentos de estrés

Los sólidos se estresaron bajo diferentes ambientes de temperatura y/o humedad relativa (HR) durante un período de tiempo medido. Se alcanzaron valores específicos de HR colocando la muestra dentro de cámaras selladas que contenían soluciones salinas saturadas. Las soluciones salinas se seleccionaron y prepararon siguiendo un procedimiento estándar de ASTM.

B. Técnicas instrumentales

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los parámetros de adquisición de datos se muestran en cada termograma en la sección Datos de este informe. Cada muestra se colocó en una bandeja DSC de aluminio, y el peso se registró con precisión. Se usó metal indio como patrón de calibración.

Sorción/desorción dinámica de vapor (DVS)

Los datos de sorción/desorción de humedad se recogieron en un analizador de sorción de vapor VTI SGA-100 bajo una purga de nitrógeno. Los criterios de equilibrio y el intervalo de humedad relativa (HR) utilizados para el análisis se muestran en cada registro de hoja de cálculo en la sección Datos de este informe. Los datos no se corrigieron para el contenido de humedad inicial de las muestras. Se usaron cloruro de sodio y polivinilpirrolidina como patrones de calibración.

Microscopía de calección

La microscopía de calefacción se realizó mediante el uso de una calefacción Linkam (modelo FTIR 600) montada en un microscopio Leica DM LP equipado con una cámara digital en color SPOT Insight™. Las calibraciones de temperatura se realizaron mediante el uso de estándares de punto de fusión USP. Las muestras se colocaron en un cubreobjeto, y se colocó un segundo cristal de cubreobjeto en la parte superior de la muestra. A medida que se calentó la etapa, se observó visualmente cada muestra mediante el uso de un objetivo 20x con polarizadores cruzados y un compensador rojo de primer orden. Las imágenes se capturaron mediante el uso del software SPOT (v. 4.5.9).

Análisis Coulométrico Karl-Fischer (KF)

El análisis de Coulométrico Karl Fischer (KF) para la determinación del agua se realizó mediante el uso de un titulador Karl Fischer Mettler Toledo DL39. La muestra se colocó en el recipiente de titulación KF que contiene Hydranal - Coulomat AD y se mezcló durante 60 segundos para asegurar la disolución. La muestra se tituló después por medio de un electrodo generador que produce yodo por oxidación electroquímica: $2 I^- \Rightarrow I_2 + 2 e^-$. El tamaño de la muestra se optimizó realizando un experimento de alcance. Se obtuvieron dos réplicas para asegurar la reproducibilidad. El valor informado es el promedio de las dos réplicas.

Espectroscopía Infrarroja (IR)

Los espectros IR se adquirieron en un espectrofotómetro de infrarrojos por transformada de Fourier Magna-IR 860® (FT-IR) (Thermo Nicolet) equipado con una fuente de IR media/lejana Ever-Glo, un divisor de haz de bromuro de potasio (KBr) de rango extendido, y un detector de sulfato de triglicina deuterado (DTGS). Se usó un accesorio de reflectancia total atenuada (ATR) (Thunderdome™, Thermo Spectra-Tech), con un cristal de germanio (Ge) para la adquisición de datos. Los parámetros de adquisición de datos para cada espectro se muestran sobre la imagen en la sección Datos de este informe. Se adquirió un conjunto de datos de fondo con un cristal Ge limpio. Se adquirió un espectro Log 1/R (R = reflectancia) tomando una relación de estos dos conjuntos de datos entre sí. La verificación de la longitud de onda se realizó mediante el uso de NIST SRM 1921b (poliestireno).

Resonancia magnética nuclear (NMR)

Los espectros de la fase ^1H RMN de la solución se recogieron en Spectra Data Services, Inc. Los parámetros de adquisición de espectros se imprimen en cada espectro en la sección Datos de este informe. Los espectros se referenciaron a tetrametilsilano interno a 0,0 ppm.

5 Espectroscopía Raman

Los espectros Raman se adquirieron en un módulo accesorio Raman conectado a un espectrofotómetro infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR) Magna-IR 860® (Thermo Nicolet) equipado con un detector de arseniuro de indio y galio (InGaAs). La verificación de la longitud de onda se realizó mediante el uso de azufre y ciclohexano. Cada muestra se preparó para el análisis presionando en un gránulo y colocándolo en un soporte de gránulos. Los parámetros de adquisición de datos para cada espectro se muestran sobre la imagen en la sección Datos de este informe.

Termogravimetría (TG)

Los parámetros de adquisición de datos se muestran en cada termograma en la sección Datos de este informe. La muestra se colocó en una bandeja de muestra de aluminio y se insertó en el horno TG. Se usaron níquel y Alumel™ como patrones de calibración.

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

Los patrones de XRPD de algunas formas del Compuesto I se recogieron con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD mediante el uso de la siguiente configuración experimental: 45 kV, 40 mA, $K\alpha_1 = 1,5406 \text{ \AA}$, intervalo de exploración $1,01 - 39,98^\circ 2\theta$, tamaño de etapa $0,017^\circ 2\theta$, Tiempo de recogida: 1936 s. Los patrones de XRPD de algunas otras formas del Compuesto I se recogieron con un difractómetro Intel XRG-3000 mediante el uso de la siguiente configuración experimental: 40 kV, 30 mA, tamaño de etapa $0,03^\circ 2\theta$, tiempo de recolección: 300 s.

Los datos de XRPD que se muestran en las Figuras 1, 6 y 10 se recogieron mediante el uso del difractómetro PANalytical X'Pert Pro y los datos de XRPD que se muestran en la Figura 17 se recogieron mediante el uso del Difractómetro Intel XRG-3000.

Los datos presentados contienen patrones de difracción de rayos X con tablas con listas de picos. El intervalo de datos recogidos es dependiente del instrumento. En la mayoría de las circunstancias, se seleccionaron picos dentro del intervalo de hasta aproximadamente $30^\circ 2\theta$. Algoritmos de redondeo se usaron para redondear cada pico al $0,1^\circ$ o $0,01^\circ 2\theta$ cercano, dependiendo del instrumento usado para recoger los datos y/o la resolución de los picos inherente. La ubicación de los picos a lo largo del eje x ($^\circ 2\theta$) tanto en las figuras como en las tablas se determinó mediante el uso de un software patentado (TRIADS, versión 2) y se redondeó a una o dos cifras significativas después del punto decimal basado en los criterios anteriores. Las variaciones de la posición máxima se dan dentro de $\pm 0,2^\circ 2\theta$ basado en las recomendaciones descritas en la discusión de la USP sobre la variabilidad en la difracción de rayos X en polvo (United States Pharmacopeia, USP 37, NF 32, a través de S2 <941>, 503, 12/1/2014). La exactitud y la precisión asociadas con cualquier medida particular informada en la presente descripción no se han determinado. Además, las mediciones de terceros en muestras preparadas independientemente en diferentes instrumentos pueden conducir a una variabilidad que es mayor que $\pm 0,2^\circ 2\theta$. Para los listados de espacio d, la longitud de onda usada para calcular los espacios d fue $1,5405929 \text{ \AA}$, la longitud de onda Cu- $K\alpha_1$ (Phys. Rev. A56 (6) 4554-4568 (1997). La variabilidad asociada con las estimaciones de espacio d se calculó a partir de la recomendación de USP, en cada espacio d, y se proporcionó en las tablas de datos respectivas.

Según las directrices de la USP, los hidratos y solvatos variables pueden mostrar variaciones máximas superiores a $0,2^\circ 2\theta$ y por lo tanto las variaciones máximas de $0,2^\circ 2\theta$ no son aplicables a estos materiales.

Si hay disponibles múltiples patrones de difracción, entonces es posible realizar evaluaciones de estadísticas de partículas (PS) y/u orientación preferida (PO). La reproducibilidad entre los patrones XRPD de múltiples muestras analizadas en un solo difractómetro indica que las estadísticas de partículas son adecuadas. La consistencia de la intensidad relativa entre los patrones de XRPD de múltiples difractómetros indica buenas estadísticas de orientación. Alternativamente, el patrón XRPD observado puede compararse con un patrón XRPD calculado basado en una estructura cristalina única, si está disponible. Los patrones de dispersión bidimensionales que usan detectores de área también pueden usarse para evaluar PS/PO. Si se determina que los efectos de PS y PO son insignificantes, entonces el patrón XRPD es representativo de la intensidad promedio del polvo para la muestra y los picos prominentes pueden identificarse como "Picos representativos". En general, cuantos más datos se recojan para determinar los Picos representativos, más seguro se puede estar de la clasificación de esos picos.

Los "picos característicos", en la medida en que existen, son un subconjunto de picos representativos y se usan para diferenciar un polimorfo cristalino de otro polimorfo cristalino (los polimorfos siendo formas cristalinas que tienen la misma composición química). Los picos característicos se determinan evaluando qué picos representativos, si los hay, están presentes en un polimorfo cristalino de un compuesto contra todos los otros polimorfos cristalinos conocidos de ese compuesto dentro de $\pm 0,2^\circ 2\theta$. No todos los polimorfos cristalinos de un compuesto tienen necesariamente al menos un pico característico.

Difractómetro Intel XRG-3000

Los patrones de XRPD se recogieron mediante el uso de un difractómetro Inel XRG-3000 equipado con un detector sensible a la posición curva con un intervalo de 2 θ de 120°. Antes del análisis, se analizó un estándar de silicio (NIST SRM 640c) para verificar la posición máxima del Si 111. Las muestras se prepararon para el análisis empaquetándolas en capilares de vidrio de pared delgada. Cada capilar se montó en una cabeza de goniómetro y se rotó durante la adquisición de datos.

Difractómetro PANalytical X'Pert Pro

El espécimen se analizó mediante el uso de radiación de Cu producida mediante el uso de una fuente Optix larga de foco fino. Se usó un espejo multicapa graduado elípticamente para enfocar los rayos X Cu K α de la fuente a través de la muestra y sobre el detector. La muestra se intercala entre películas de 3 micras de espesor, se analiza en geometría de transmisión y se gira para optimizar las estadísticas de orientación. Se usó una detención del haz para minimizar el fondo generado por la dispersión del aire. Se usaron rendijas de Soller para los haces incidente y difractado para minimizar la divergencia axial. Los patrones de difracción se recogieron mediante el uso de un detector sensible a la posición de exploración (X'Celerator) ubicado a 240 mm de la muestra. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640c) para verificar la posición del pico de silicio 111.

Microscopía de luz

La microscopía de luz se realizó mediante el uso de un microscopio Leica DM LP equipado con cámara a color Spot Insight (modelo 3.2.0). Se usó un objetivo de 10x, 20x o 40x con polarizadores cruzados y un compensador rojo de primer orden para ver las muestras. Las muestras se colocaron en un portaobjetos de vidrio, después se colocó un cubreobjeto sobre cada muestra. Las muestras se analizaron como un montaje seco y se suspendieron en aceite mineral. Las imágenes se adquirieron a temperatura ambiente mediante el uso del software Spot (v.4.5.9 para Windows). Se insertaron barras de micras en las imágenes como referencia para el tamaño de partícula.

Ejemplo de referencia 1: Preparación de sal HCL de [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (Forma A del Compuesto I)

La Forma A del compuesto I, se obtuvo por recristalización del compuesto I a partir de metanol y agua. El compuesto I (100 gm) se cargó en un matraz y se añadieron 800 mL de metanol. Las mezclas de reacción se calentaron a 65 °C y se añadieron 600 mL de agua como vapor constante manteniendo la temperatura a 60 °C. La solución se filtró mientras estaba caliente (60 °C) para eliminar los insolubles. Se interrumpió el calentamiento y el filtrado se enfrió a temperatura ambiente agitando durante al menos cuatro horas. Se precipitó un sólido blanco que se filtró, se lavó con agua (2 X 200 mL) y se secó a alto vacío a 60 °C para proporcionar 78 g de Forma A del Compuesto I con una pureza del 99,8 % por HPLC.

La Forma A del Compuesto I también se obtuvo de la desolvatación de la Forma D en condiciones de calentamiento moderado.

El patrón XRPD para la Forma A del Compuesto I se muestra en la Figura 1. La curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma A se muestra en la Figura 2. El análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma A que comprende un termograma se muestra en la Figura 3. La sorción de vapor dinámica (DVS) de la Forma A se muestra en la Figura 4. El espectro Raman de la Forma A se muestra en la Figura 5. El espectro de resonancia magnética nuclear (¹H RMN) de la Forma A se muestra en la Figura 14. El espectro IR de la Forma A se muestra en la Figura 15.

Ejemplo de referencia 2: Preparación de sal HCl de [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (Forma B del Compuesto I)

La Forma B del Compuesto I, se obtuvo convirtiendo la base libre del Compuesto I en sal de hidrócloruro.

El patrón XRPD para la Forma B del Compuesto I se muestra en la Figura 6. La curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma B se muestra en la Figura 7. El análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma B que comprende un termograma se muestra en la Figura 8. El espectro Raman de la Forma B se muestra en la Figura 9. El espectro de resonancia magnética nuclear (¹H RMN) de la Forma B se muestra en la Figura 14. El espectro IR de la forma B se muestra en la Figura 16.

Ejemplo 3: Preparación de sal HLC de [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (Formas C y D del Compuesto I)

Las Formas C y D del Compuesto I se obtuvieron por recristalización de la Forma A del Compuesto I a partir de una variedad de solventes en una variedad de condiciones. La siguiente tabla resume los experimentos de cristalización de la Forma A del Compuesto I.

Tabla 1. Experimentos de cristalización de la Forma A del Compuesto I

Solvente (v/v)	Condiciones ¹	Descripción ²	Resultado de XRPD ³
Acetona	VS	Sólido Blanco	C
	Suspensión (55 °C/1d)	Sólido Blanco	Amorfo + pks
1,4-dioxano	VS	Sólido Blanco	C
EtOH	SE	Sólido blanco, B, UM	C
	VS	Sólido Blanco	C
	CC (60 °C a fzs)	Sólido Blanco	C
	SC (60 °C a RT)	Sólido Blanco	C
	Suspensión (RT/21d)	Sólido Blanco	C
MeOH	SE	Sólido blanco, sin B/E, UM	A
	VS	Sólido Blanco	D
	Suspensión (RT/21d)	Sólido Blanco	C
Acetona/MeOH (88:12)	SC (60 °C a rfg)	Sólido blanco, B, agujas	D
IPA/agua (88:12)	FE	Sólido Blanco	C
	SC (60 °C a rfg)	Sólido blanco, B, agujas	C
MeOH/agua (10:90)	Suspensión (RT/21d)	Sólido Blanco	Amorfo + pks
MeOH/agua (57:43)	Suspensión (60 °C/1d)	Sólido Blanco	Desordenado
Agua	VS	Sólido Blanco	A+C

¹CC = Enfriamiento intensivo, SC = Enfriamiento lento, SE = Evaporación lenta, FE = Evaporación rápida, VS = Estrés por vapor, d = días, RT = temperatura ambiente, fzs = congelador, rfg = refrigerador, los tiempos y temperaturas son aproximados.

² B = birrefringente, B/E = birrefringencia con extinción, UM = morfología desconocida.

³ Amorfo = rayos X amorfo.

Tabla 2. Cristalización en solución ambiental de la Forma A del Compuesto I

Solvente	Antisolvente	Descripción	Resultado de XRPD
EtOH	EtOAc	Sólido Blanco	A+C
EtOH	EtOAc ¹	Sólido Blanco, no birrefringentes, agujas.	C
MeOH	EtOAc	Sólido Blanco	C

¹Preenfriado en el congelador durante aproximadamente 20 minutos.

Tabla 3. Molienda en Solvente de la Forma A del Compuesto I

Solvente	Descripción	Resultado de XRPD
EtOH	Sólido Blanco	C
MeOH	Sólido Blanco	A+C+D
IPA	Sólido Blanco	C
Agua	Sólido Blanco	A+C

El patrón XRPD para la Forma C del Compuesto I se muestra en la Figura 10. La curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma C se muestra en la Figura 11. El análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma C que comprende un termograma se muestra en la Figura 12. La sorción dinámica de vapor (DVS) de la Forma C se muestra en la Figura 13. El espectro de resonancia magnética nuclear (¹H RMN) de la Forma C se muestra en la Figura 14.

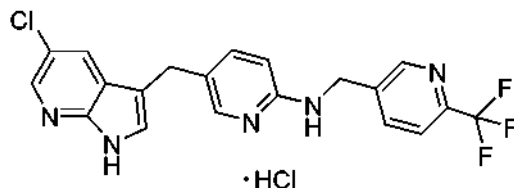
El patrón XRPD para la Forma D del Compuesto I se muestra en la Figura 17. El análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma B que comprende un termograma se muestra en la Figura 23.

Ejemplo de referencia 4: Preparación de [5-(5-cloro-1H-pirrol-2-yl)piridin-3-ilmetil]-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina cristalino (base libre del Compuesto I)

El Compuesto II se preparó como se describe anteriormente en el Esquema I.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del Compuesto I:



I

que es la Forma C del Compuesto I caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo que comprende picos ($\pm 0,2^\circ$) a 7,3, 23,3 y 28,2 $^\circ 2\theta$ como se determina en un difractómetro mediante el uso de radiación Cu-K α .

2. El Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además picos ($\pm 0,2^\circ$) a 16,6 y 20,9 $^\circ 2\theta$.
3. El Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma a 234 $^\circ\text{C}$.
4. El Compuesto I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección mediada por una proteína quinasa seleccionada de c-fms, c-kit, Flt3 o combinaciones de estas y/o mediada por macrófagos o microglía, en donde la enfermedad o afección se selecciona de cáncer de mama, melanoma no resecable o metastásico con una mutación KIT, glioblastoma, leucemia mieloide aguda, alopecia, calvicie, cicatrización de heridas y alopecia androgenética (AGA), epilepsia, lesión cerebral traumática, tauopatías, enfermedad de Erdheim Chester, histiocitosis de células de Langerhans, leucemia de células pilosas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, clerodermia, enfermedad del ojo anterior, enfermedad del ojo posterior, enfermedad de almacenamiento lisosómico, ablación de células madre y mielopreparación para trasplante de células madre, esclerosis múltiple progresiva primaria, síndrome de dolor regional complejo, distrofia simpática refleja, distrofia muscular, distrofia muscular de duchenne, causalgia, neuroinflamación, trastornos neuroinflamatorios, olvido benigno, HIV, demencia de tipo binswager, demencia con cuerpos de lewy, prosencefalia, microencefalia, parálisis cerebral, hidrocefalia congénita, hidropesía abdominal, parálisis supranuclear progresiva, glaucoma, trastornos de adicción, dependencias, alcoholismo, temblores, enfermedad de Wilson, demencias vasculares, demencia por infarto múltiple, demencia fronto temporal, pseudodemencia, cáncer de vejiga, cáncer de uréter, cáncer de uretra, cáncer de uraco, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer gástrico, glioma, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, carcinoma laríngeo, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, cáncer pancreático, cáncer rectal, cáncer renal, carcinoma de células escamosas, linfoma de células T, cáncer de tiroides, leucemia monocítica, feocromocitoma, tumores malignos de células de nervios periféricos, tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibromas cutáneos y plexiformes, tumor leiomioadenomatoides, fibromas, fibromas uterinos, leiomiosarcoma, cáncer papilar de tiroides, cáncer anaplásico de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, carcinoma de células de hurthle, angiosarcomas, liposarcomas, ascitis, ascitis maligna, mesotelioma, tumores de las glándulas salivales, carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival, carcinoma de células acínicas de la glándula salival, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores que causan derrames en espacios potenciales del cuerpo, derrames pleurales, derrames pericárdicos, derrames peritoneales también conocidos como ascitis, tumores de células gigantes (GCT), GCT de hueso, sinovitis villonodular pigmentada (PVNS), tumor de células gigantes tenosinoviales (TGCT), TCGT de la vaina del tendón (TGCT-TS), angiogénesis tumoral, crecimiento tumoral paracrino o tumores que expresan de manera aberrante o de cualquier otra manera Fms, CSF1R, CSF1 o IL-34, o que activan mutaciones o translocaciones de cualquiera de los anteriores.
5. Una composición que comprende el Compuesto I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección mediada por una proteína quinasa seleccionada de c-fms, c-kit, Flt3 o combinaciones de estos y/o mediado por macrófagos o microglía, en donde la enfermedad o afección se selecciona de cáncer de mama, melanoma no resecable o metastásico con una mutación KIT, glioblastoma, leucemia mieloide aguda, alopecia, calvicie, cicatrización de heridas y alopecia androgenética (AGA), epilepsia, lesión cerebral traumática, tauopatías, enfermedad de Erdheim Chester, histiocitosis de células de Langerhans, leucemia de células pilosas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, clerodermia, enfermedad del ojo anterior, enfermedad del ojo posterior, enfermedad de almacenamiento lisosómico, ablación de células madre y mielopreparación para trasplante de células madre, esclerosis múltiple progresiva primaria, síndrome de dolor

- regional complejo, distrofia simpática refleja, distrofia muscular, distrofia muscular, distrofia muscular de duchenne, causalgia, neuroinflamación, trastornos neuroinflamatorios, olvido benigno, HIV, demencia de tipo binswager, demencia con cuerpos de lewy, prosencefalia, microencefalia, parálisis cerebral, hidrocefalia congénita, hidropesía abdominal, parálisis supranuclear progresiva, glaucoma, trastornos de adicción, dependencias, alcoholismo, temblores, enfermedad de Wilson, demencias vasculares, demencia por infarto múltiple, demencia fronto temporal, pseudodemencia, cáncer de vejiga, cáncer de uréter, cáncer de uretra, cáncer de uraco, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer gástrico, glioma, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, carcinoma laríngeo, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, cáncer pancreático, cáncer rectal, cáncer renal, carcinoma de células escamosas, linfoma de células T, cáncer de tiroides, leucemia monocítica, feocromocitoma, tumores malignos de células de nervios periféricos, tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), neurofibromas cutáneos y plexiformes, tumor leiomiadenomatoide, fibromas, fibromas uterinos, leiomiomas, cáncer papilar de tiroides, cáncer anaplásico de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, carcinoma de células de hurthle, angiosarcomas, liposarcomas, ascitis, ascitis maligna, mesotelioma, tumores de glándulas salivales, carcinoma mucoepidermoide de la glándula salival, carcinoma de células acínicas de la glándula salival, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores que causan derrames en espacios potenciales del cuerpo, derrames pleurales, derrames pericárdicos, derrames peritoneales también conocidos como ascitis, tumores de células gigantes (GCT), GCT de hueso, sinovitis villonodular pigmentada (PVNS), tumor de células gigantes tenosinoviales (TGCT), TCGT de la vaina del tendón (TGCT-TS), angiogénesis tumoral, crecimiento tumoral paracrino o tumores que expresan de manera aberrante o de cualquier otra manera Fms, CSF1R, CSF1 o IL - 34, o que activan mutaciones o translocaciones de cualquiera de los anteriores.
6. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende además administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente terapéutico, en donde el otro agente terapéutico es: i) un agente alquilante; ii) un antibiótico; iii) un antimetabolito; iv) un agente de terapia con anticuerpos; v) una hormona o antagonista de hormona; vi) un taxano; vii) un retinoide; viii) un alcaloide; ix) un agente antiangiogénico; x) un inhibidor de topoisomerasa; xi) un inhibidor de quinasa seleccionado de un inhibidor de PI3K, inhibidores de Cdk4; un inhibidor de Akt; un inhibidor de Mek, o un inhibidor de EGFR; xii) un inhibidor de transducción de señal dirigido; xiii) un modificador de respuesta biológica; xiv) un agente quimioterapéutico; xv) un inhibidor de Hsp90; xvi) un inhibidor de farnesiltransferasa; xvii) un inhibidor de aromatasa; xviii) un inhibidor de IDO; xix) un inhibidor de histona acetiltransferasa (HAT); xx) inhibidor de histona desacetilasa (HDAC); xxi) un inhibidor de sirtuina (SIRT); xxii) un inhibidor de BET; o xxiii) un agente antiangiogénico.
7. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente terapéutico, en donde el otro agente terapéutico es: i) un agente alquilante; ii) un antibiótico; iii) un antimetabolito; iv) un agente de terapia con anticuerpos; v) una hormona o antagonista de hormona; vi) un taxano; vii) un retinoide; viii) un alcaloide; ix) un agente antiangiogénico; x) un inhibidor de topoisomerasa; xi) un inhibidor de quinasa seleccionado de un inhibidor de PI3K, inhibidores de Cdk4; un inhibidor de Akt; un inhibidor de Mek, o un inhibidor de EGFR; xii) un inhibidor de transducción de señal dirigido; xiii) un modificador de respuesta biológica; xiv) un agente quimioterapéutico; xv) un inhibidor de Hsp90; xvi) un inhibidor de farnesiltransferasa; xvii) un inhibidor de aromatasa; xviii) un inhibidor de IDO; xix) un inhibidor de histona acetiltransferasa (HAT); xx) inhibidor de histona desacetilasa (HDAC); xxi) un inhibidor de sirtuina (SIRT); xxii) un inhibidor de BET; o xxiii) un agente antiangiogénico.
8. El Compuesto I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de tumor de células gigantes tenosinoviales (TGCT).
9. El Compuesto I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de sinovitis villonodular pigmentada (PVNS).
10. El Compuesto I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST).
11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso en combinación con sirolimus.
12. El Compuesto I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de neurofibromas plexiformes.
13. El Compuesto I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de cáncer de ovario.
14. El Compuesto I para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 13, para su uso en combinación con paclitaxel.
15. El Compuesto I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de un

sujeto que padece o corre el riesgo de la enfermedad de Alzheimer.

- 5 16. El Compuesto I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de cáncer de páncreas.
17. El Compuesto I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de carcinoma colorrectal.
- 10 18. El Compuesto I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de neurofibromatosis.
19. El Compuesto I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de osteólisis ósea y/o dolor óseo.
- 15 20. El Compuesto I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de cáncer de próstata.
- 20 21. Un proceso para preparar una cápsula que comprende el Compuesto I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende combinar el Compuesto I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 22. Un proceso para preparar una tableta que comprende el Compuesto I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende combinar el Compuesto I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Figura 1

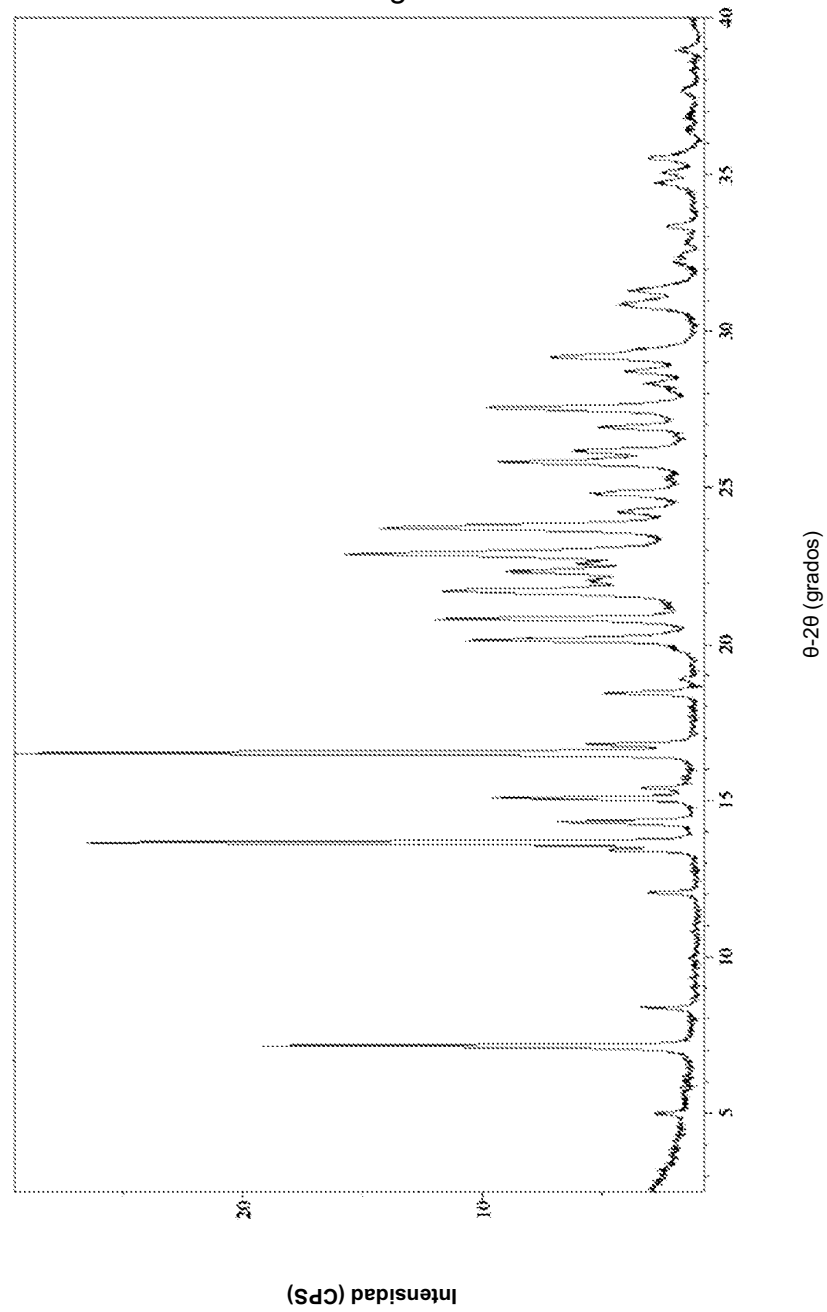


Figura 2

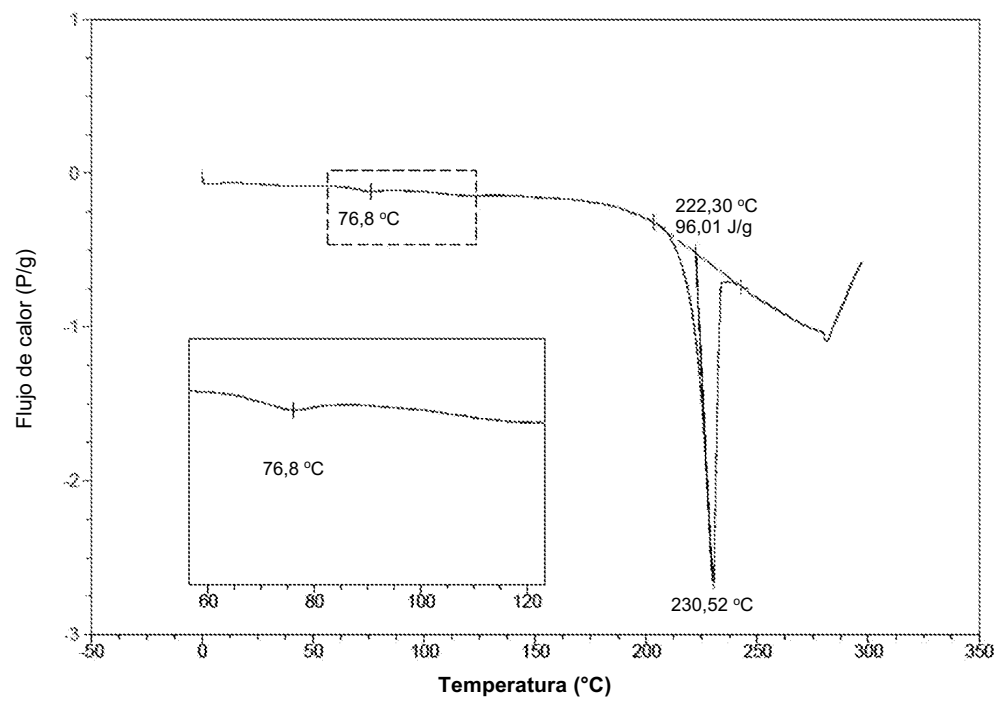


Figura 3

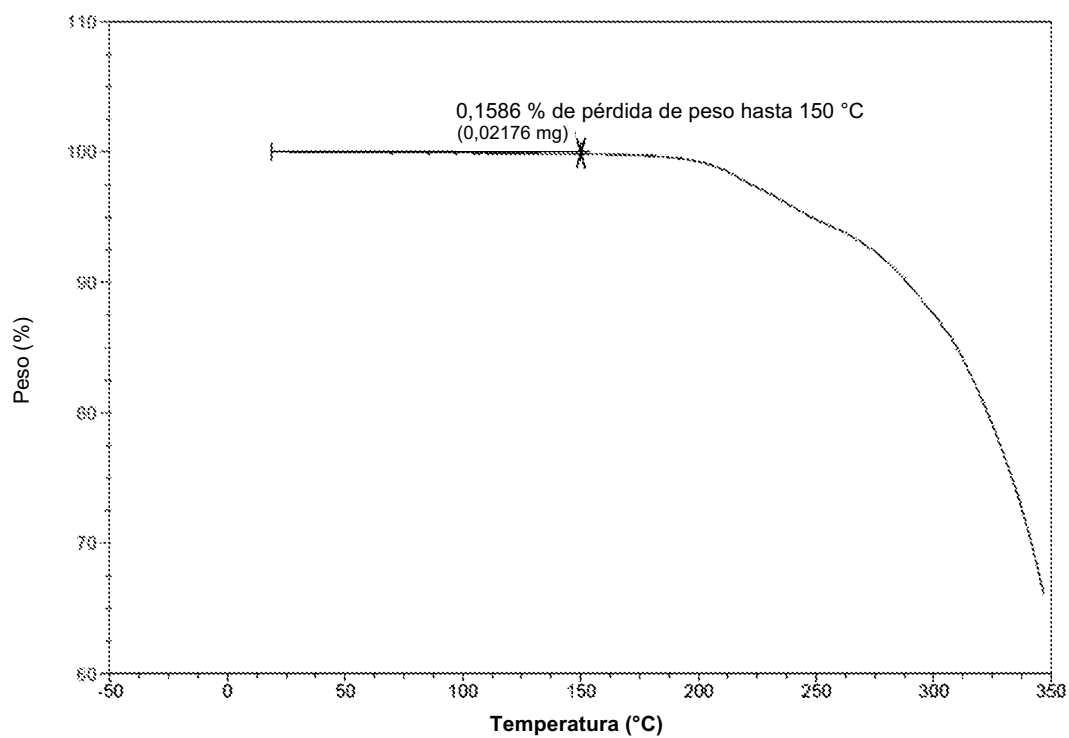


Figura 4

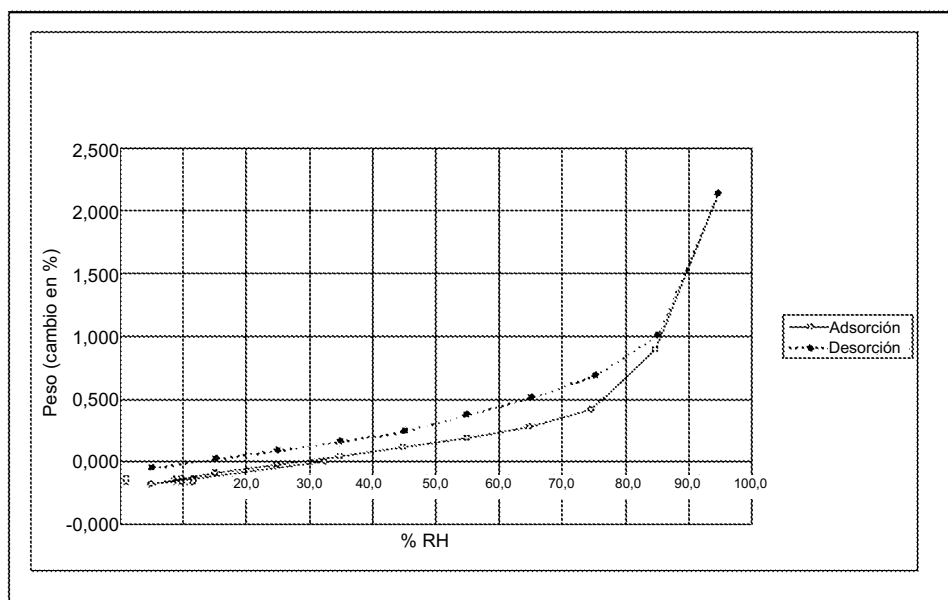


Figura 5

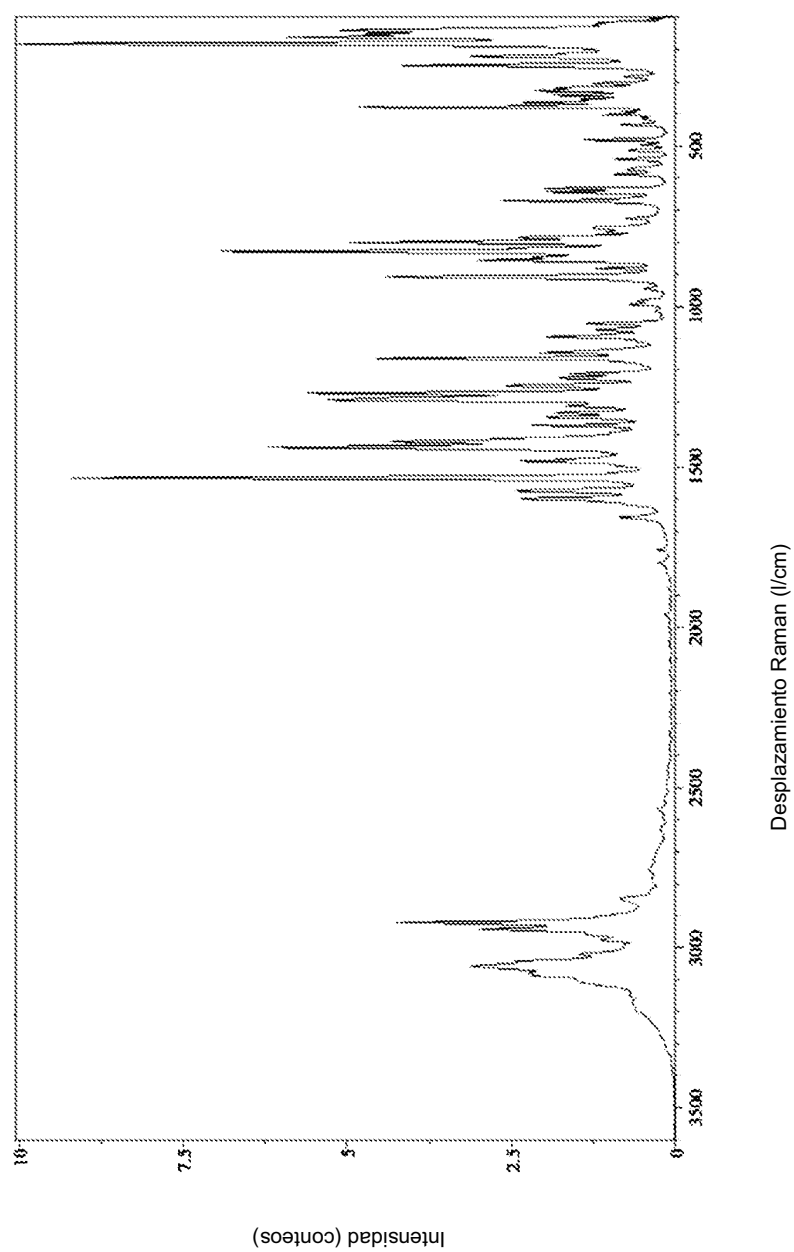


Figura 6

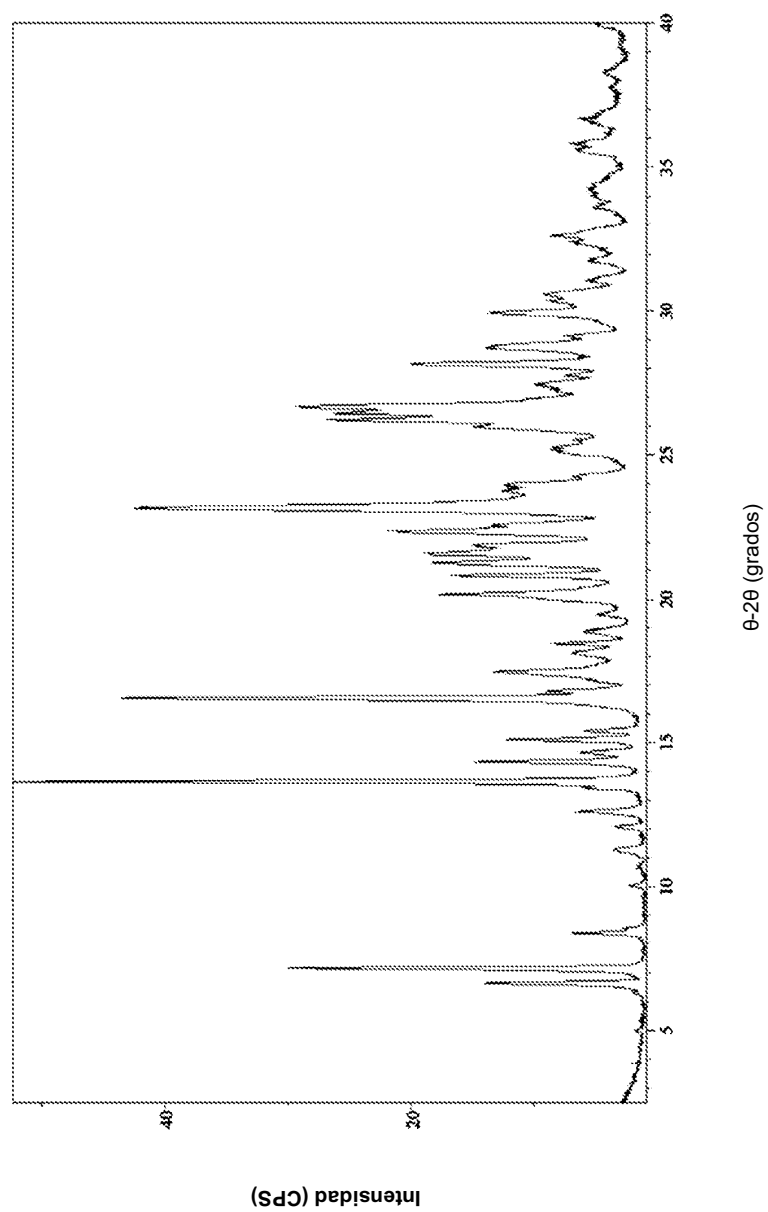


Figura 7

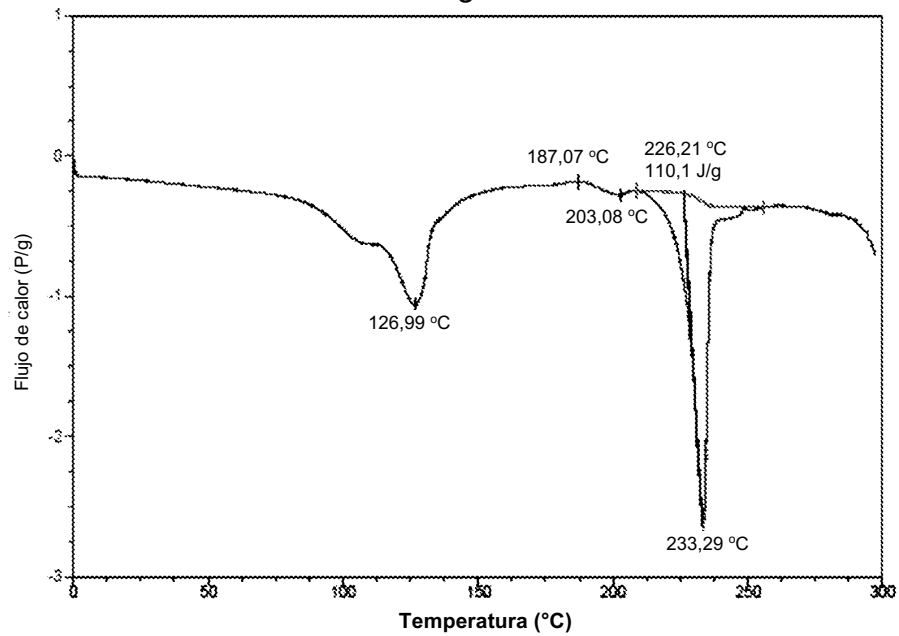


Figura 8

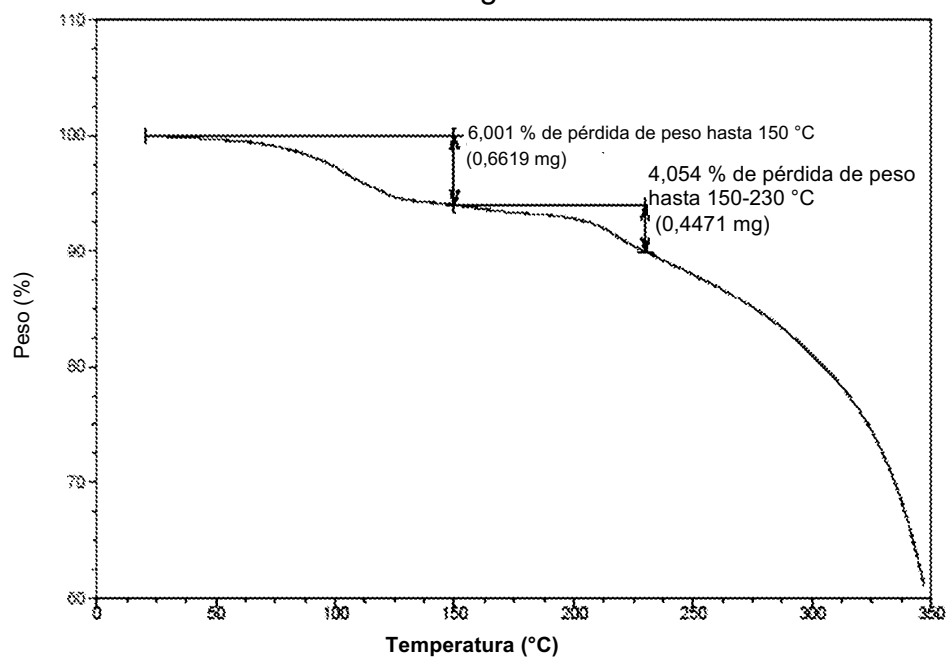


Figura 9

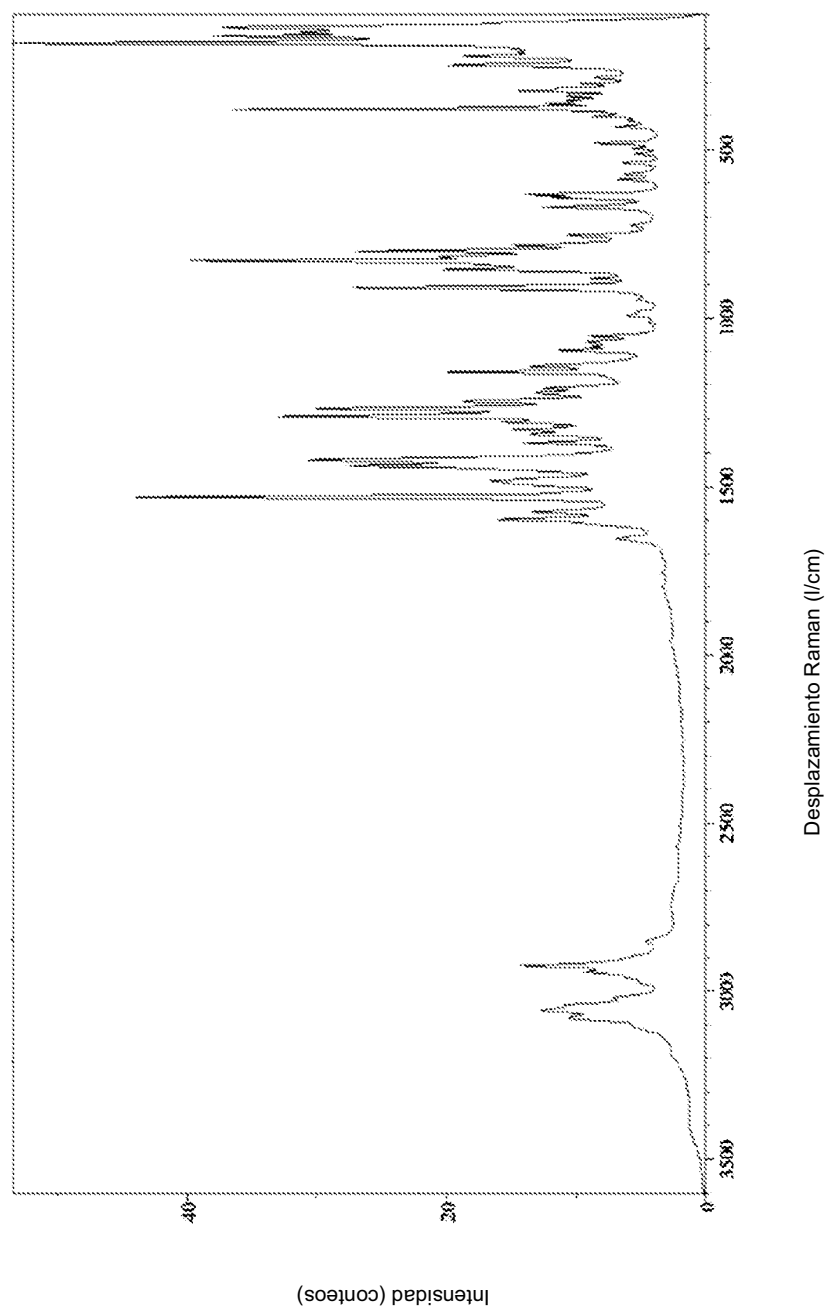


Figura 10

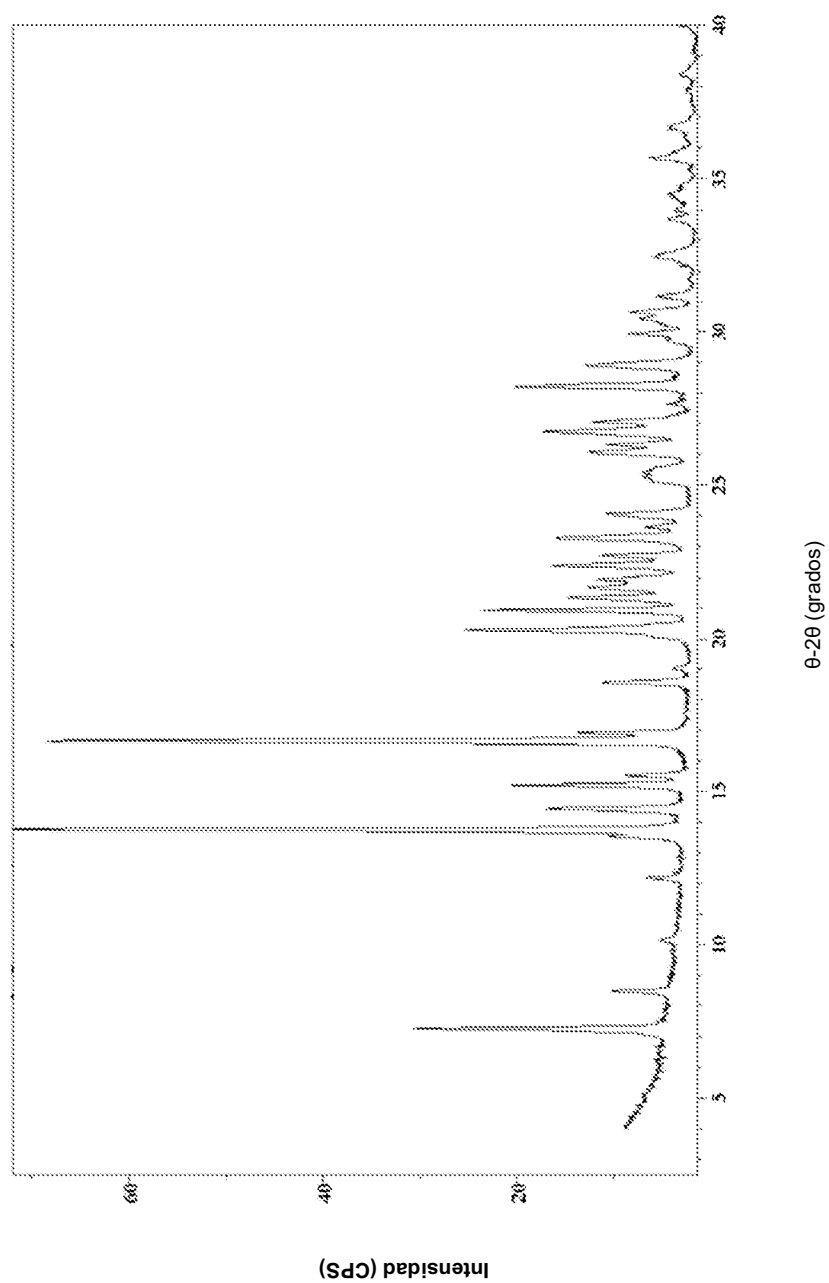


Figura 11

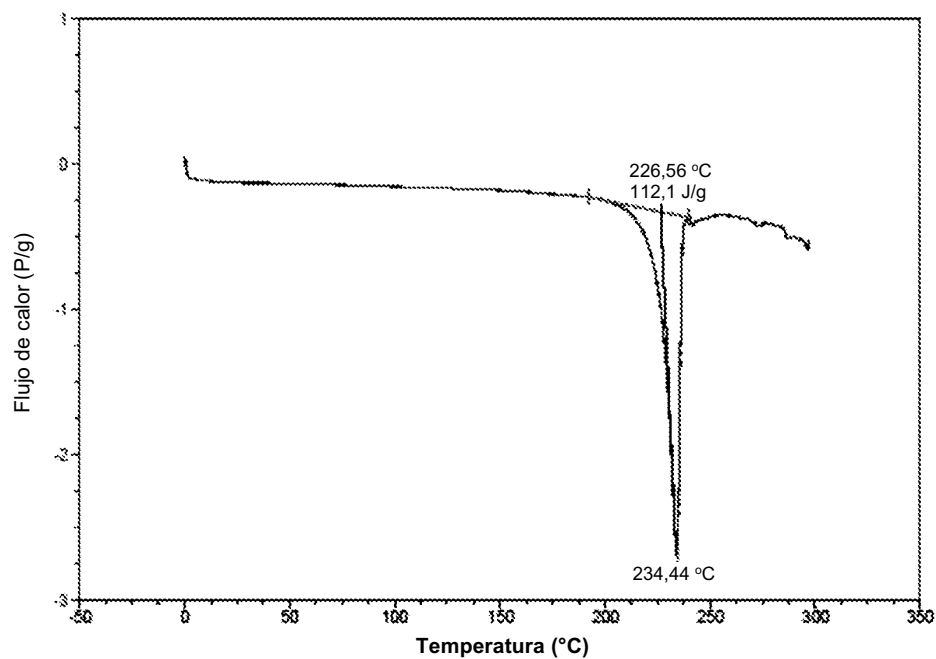


Figura 12

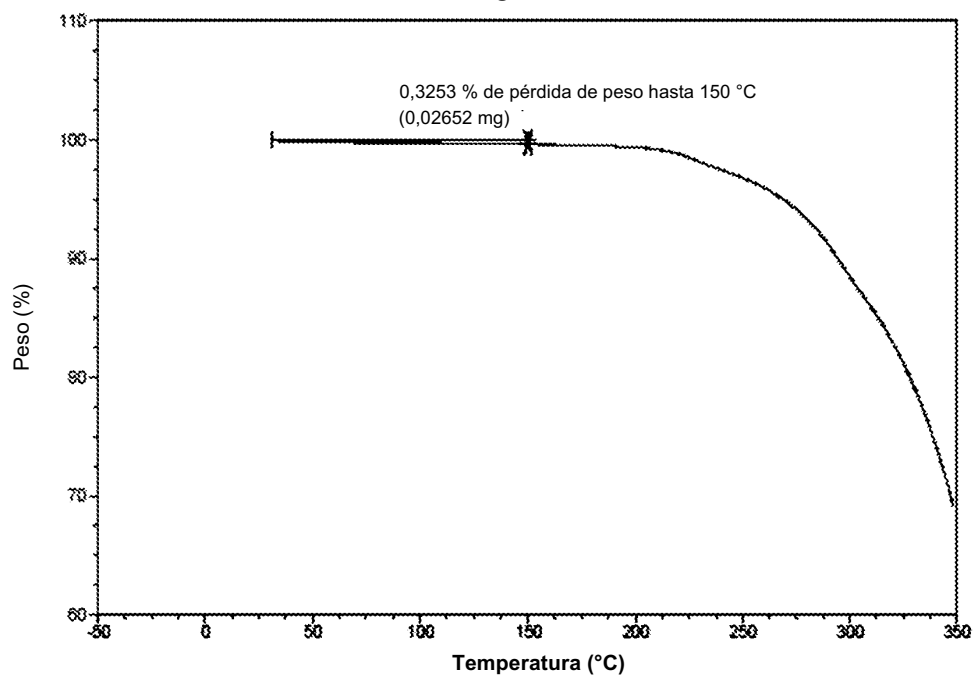


Figura 13

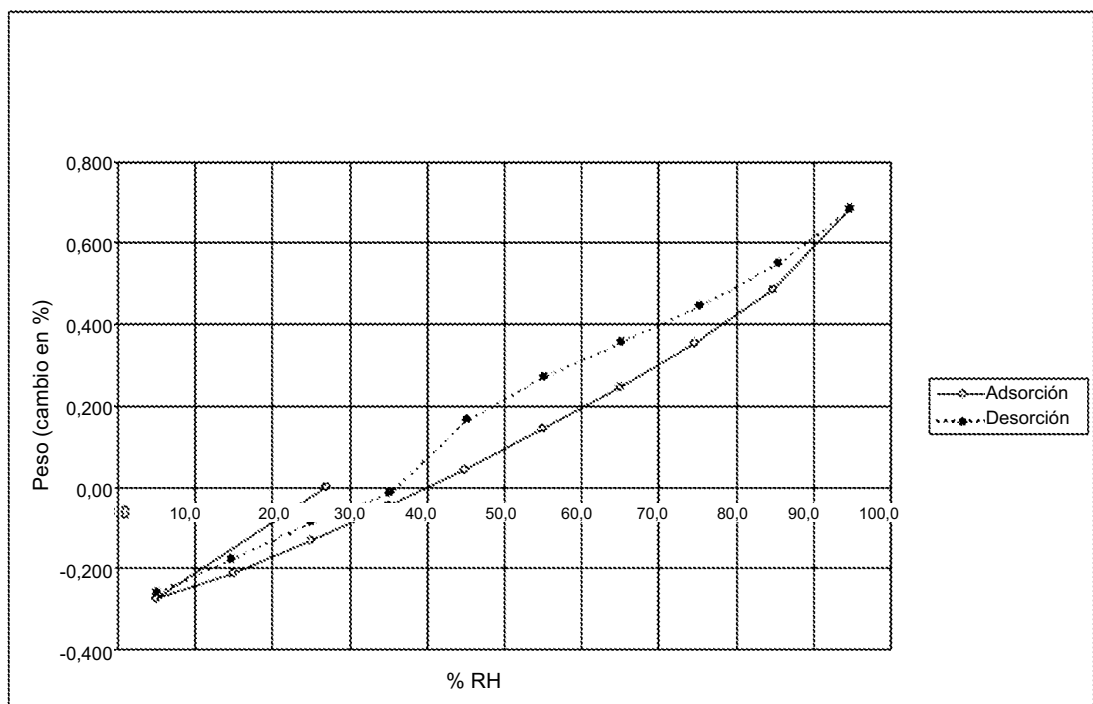


Figura 14

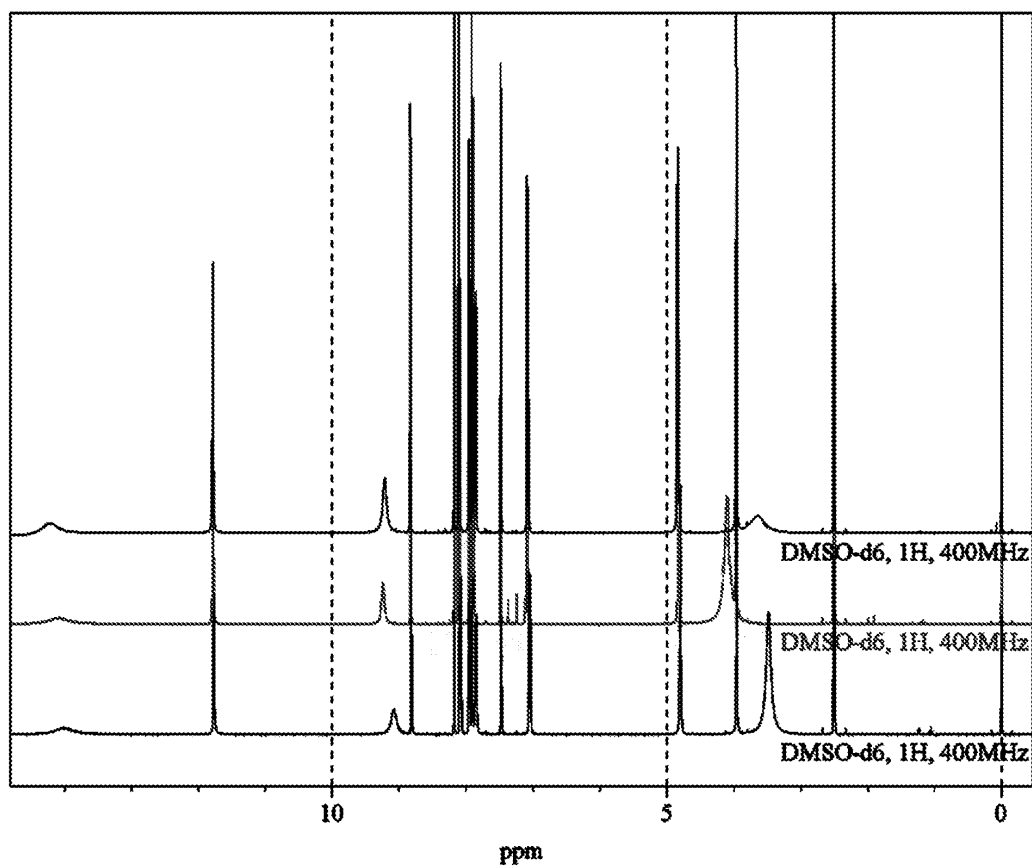


Figura 15

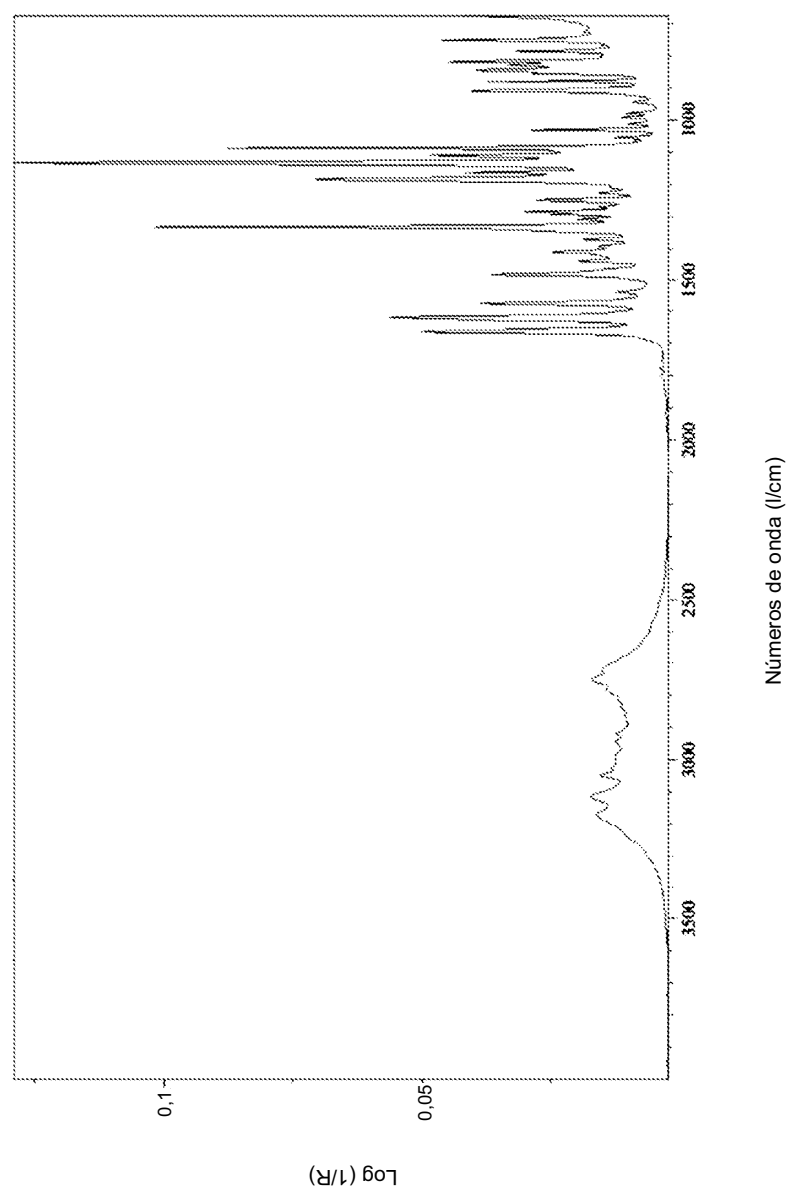


Figura 16

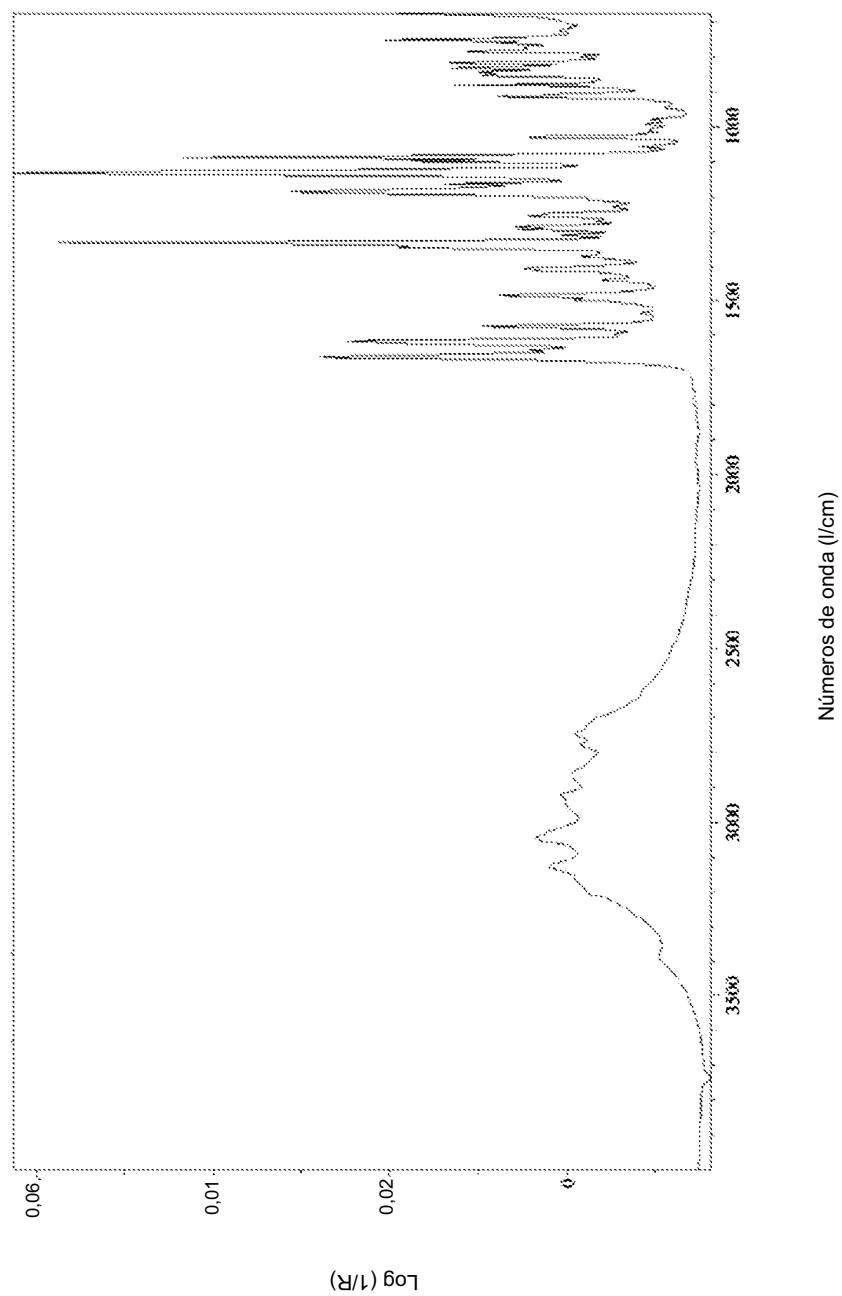


Figura 17

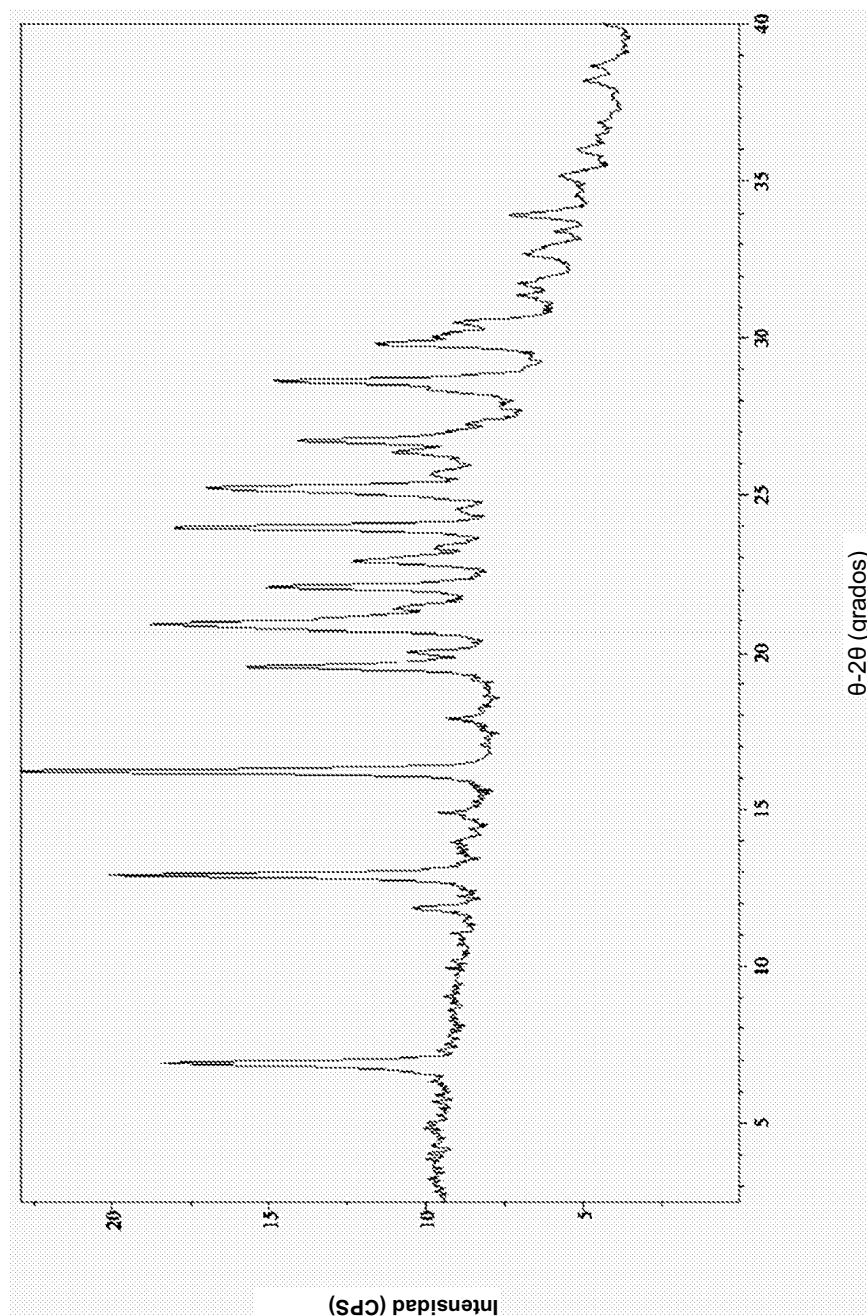


Figura 18

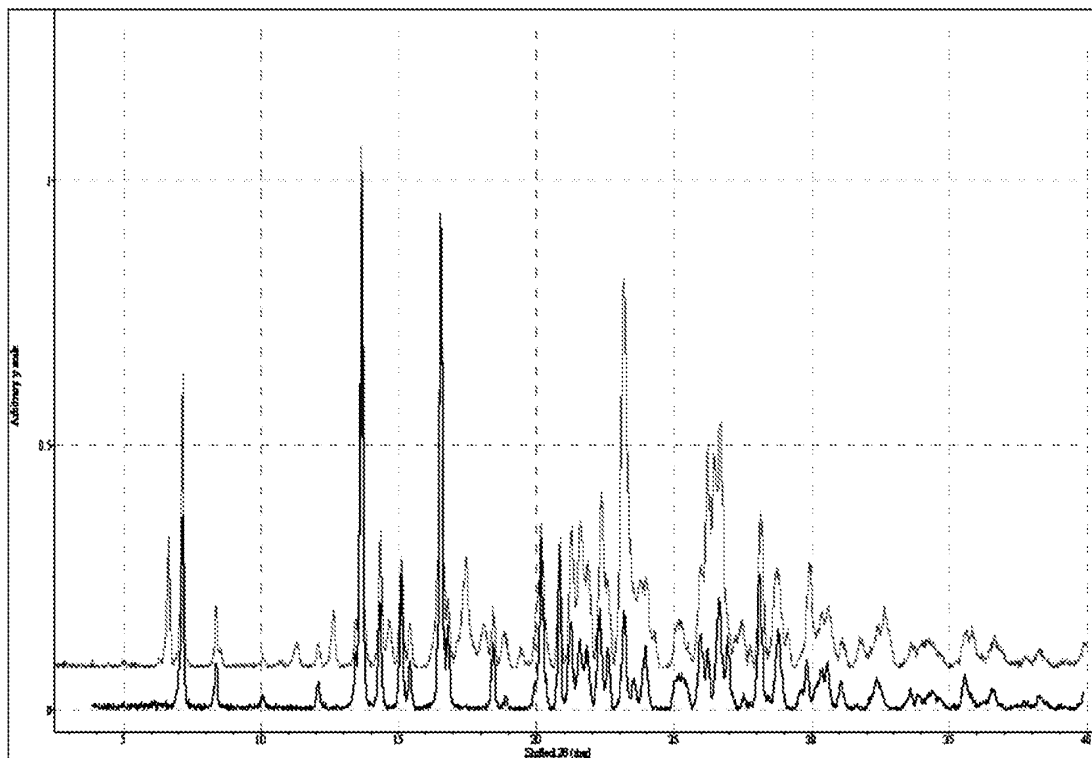


Figura 19

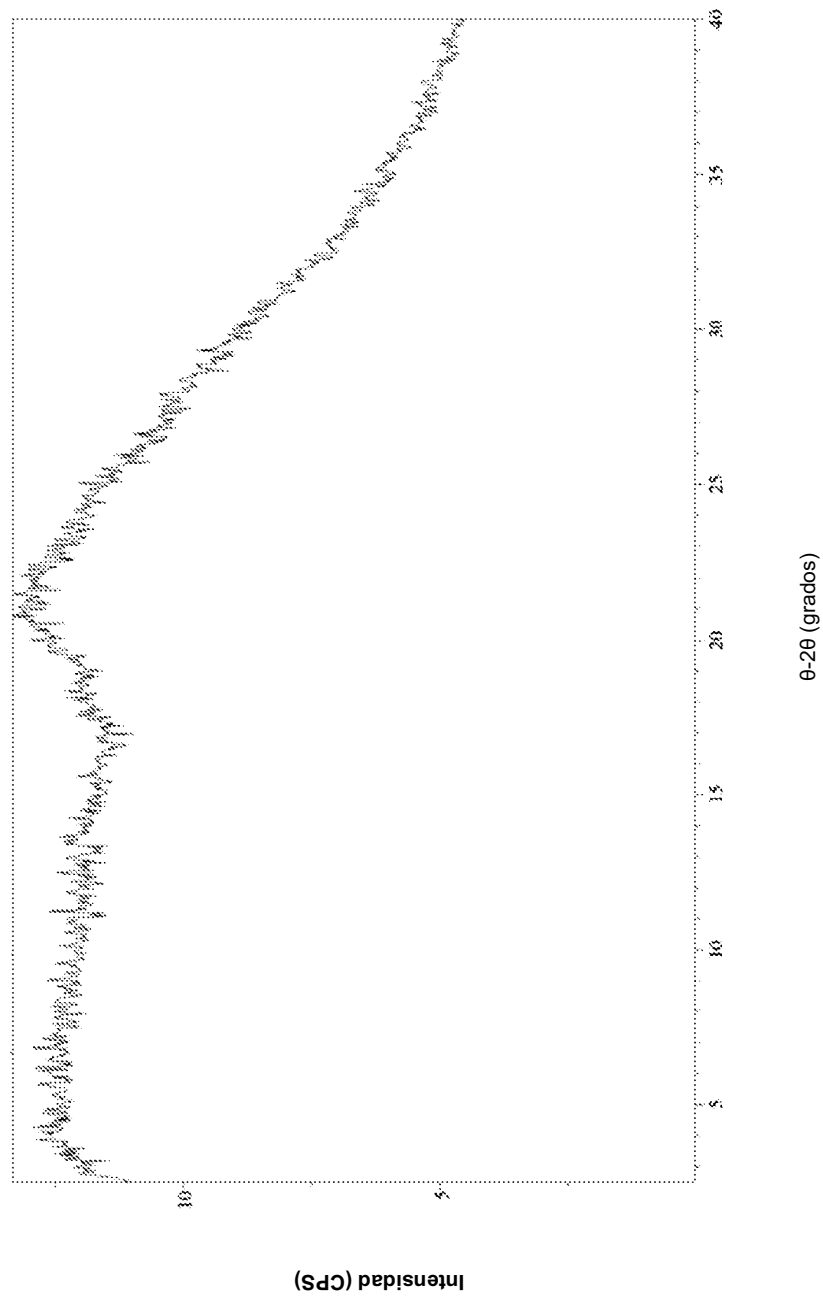


Figura 20

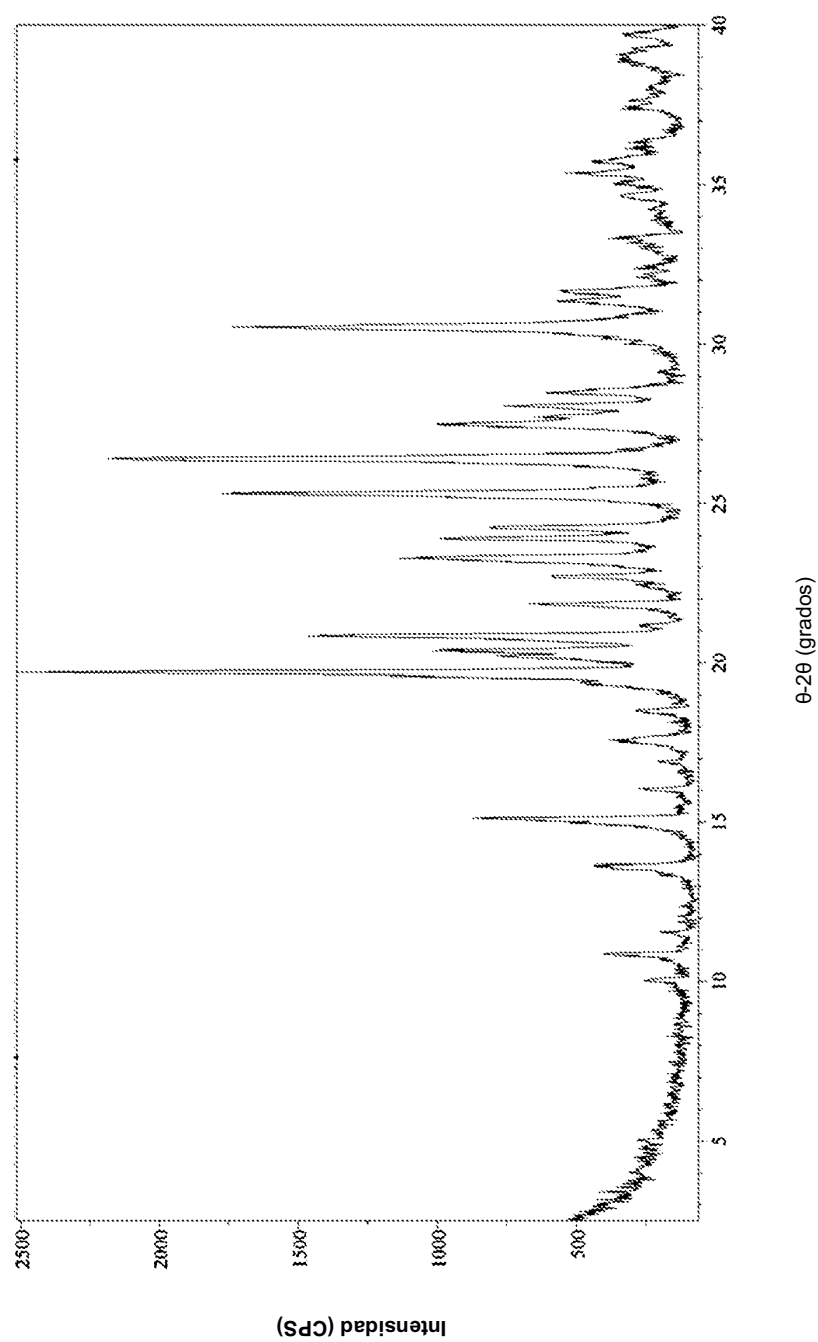


Figura 21

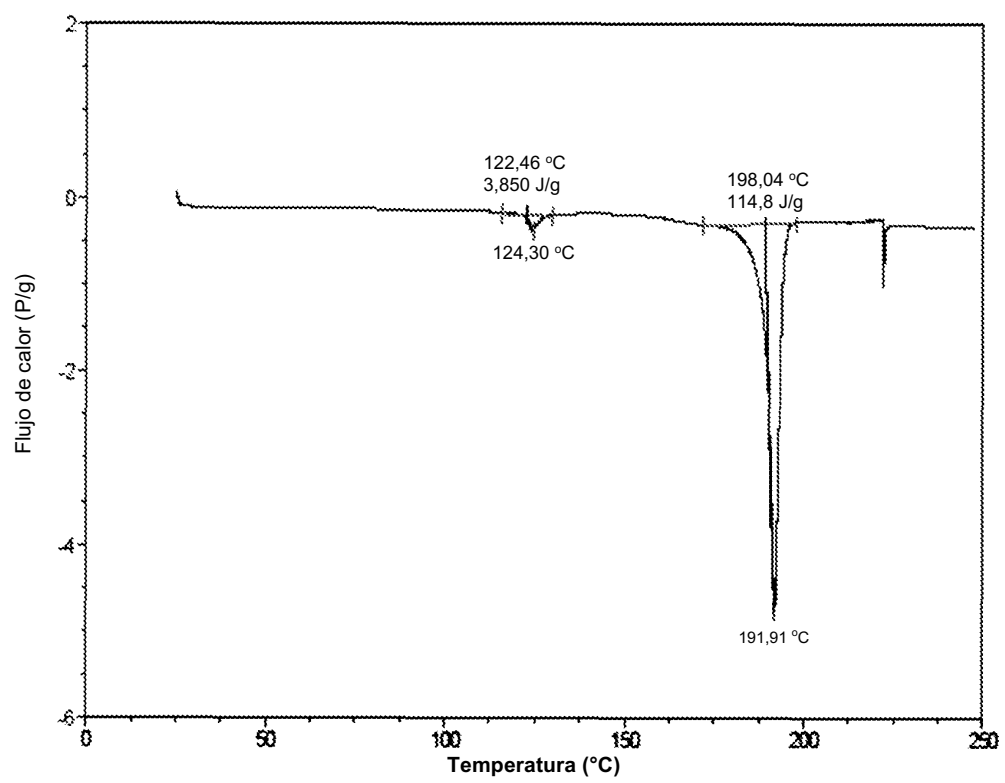


Figura 22

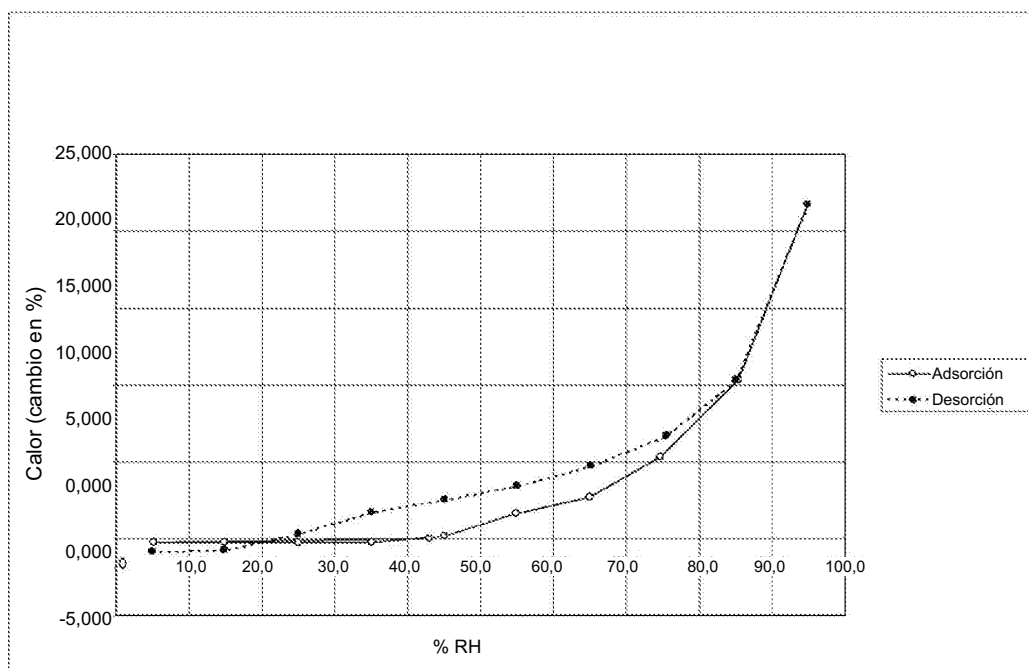


Figura 23

