

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 822 285**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2014 PCT/US2014/048733**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15017460**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2014 E 14750289 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020 EP 3027618**

54 Título: **Polimorfo de inhibidores de SYK**

30 Prioridad:

30.07.2013 US 201361860197 P

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

30.04.2021

73 Titular/es:

**KRONOS BIO, INC. (100.0%)
1300 So. El Camino Real, Suite 300
San Mateo, CA 94402, US**

72 Inventor/es:

**FUNG, PETER CHEE-CHU;
STEFANIDIS, DIMITRIOS;
VIZITIU, DRAGOS;
ELFORD, TIM G. y
HURREY, MICHAEL LAIRD**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 822 285 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

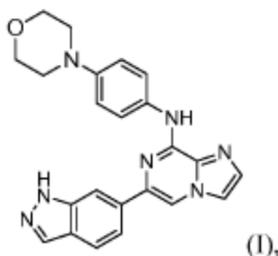
Polimorfo de inhibidores de SYK

Campo

- 5 La presente divulgación se refiere a polimorfos y composiciones farmacéuticas polimorfas de compuestos que inhiben la actividad tirosina quinasa del bazo (Syk). La divulgación también se refiere a métodos de preparación de tales polimorfos y composiciones farmacéuticas polimorfas, y al uso de tales polimorfos y composiciones farmacéuticas en el tratamiento de sujetos con diversas enfermedades, incluyendo cáncer y afecciones inflamatorias.

Antecedentes

- 10 La inhibición de la actividad tirosina quinasa del bazo (Syk) puede ser útil para tratar ciertos tipos de cáncer y enfermedades autoinmunes. Uno de tales compuestos que se ha encontrado que inhibe la actividad de Syk está representado por la fórmula I:



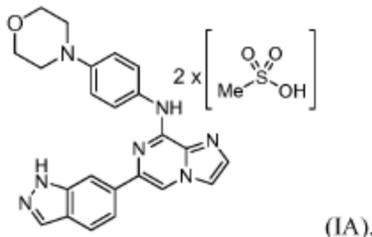
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Este compuesto y su síntesis se han descrito en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 8,450,321 y 8,455,493.

- 15 Las primeras formulaciones clínicas orales han implicado el uso de una sal mono-mesilato del compuesto de fórmula I. Sin embargo, se han observado diversos desafíos en los primeros estudios clínicos cuando esta formulación oral se administró a sujetos humanos. En primer lugar, se ha observado una alta variabilidad entre sujetos, lo que podría conducir a respuestas farmacodinámicas variables en los sujetos. En segundo lugar, se ha observado un efecto significativo de interacción fármaco-fármaco y pH con supresores del ácido, y se desea minimizar dicha interacción fármaco-fármaco observada. En tercer lugar, se ha observado un efecto alimentario dependiente de la dosis y también se desea minimizar dicho efecto. En cuarto lugar, se desea mejorar la biodisponibilidad oral.

Lo que se desea en la técnica son formas físicamente estables del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que aborden cada uno de estos desafíos y faciliten los procedimientos de fabricación.

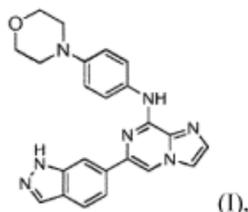
25 Resumen

Para superar la biodisponibilidad oral reducida de la sal mono-mesilato del compuesto de fórmula I, se investigó un nuevo compuesto. Se ha elegido una sal bis-mesilato del compuesto de fórmula I para un desarrollo adicional. Tal sal bis-mesilato se puede representar de diversas formas. Por ejemplo, la sal bis-mesilato se puede representar como el compuesto de fórmula IA, que tiene la estructura molecular:



- 30 Un experto en el arte entendería que cuando la sal bis-mesilato del compuesto de fórmula I se representa como la fórmula IA anterior, se pretende la forma iónica (por ejemplo, la forma catiónica del compuesto de fórmula I y la forma aniónica del compuesto ácido metanosulfónico).

- 35 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I:



caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ , más o menos 0.2 grados 2θ , seleccionados del grupo que consiste en A: 13.8, 16.9, 22.9, y 26.1; B: 7.7, 12.9, 17.7, y 18.1; y C: 7.7, 12.9, 13.8, 16.9, 17.7, 18.1, 22.9, y 26.1 (en este documento denominado forma 3 del polimorfo). En una realización, el polimorfo del primer aspecto se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X como se muestra en la figura 1A o 1B.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un método de producción de un polimorfo del primer aspecto que comprende: agregar una cantidad de semillas de un polimorfo del primer aspecto y un disolvente a la forma 7 del polimorfo de una sal bis-mesilato, hidrato de un compuesto de fórmula I para formar una mezcla; y producir el polimorfo del primer aspecto en la mezcla, en el que la forma 7 del polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ , más o menos 0.2 grados 2θ , seleccionados del grupo que consiste en A: 4.9, 9.8, y 26.7; B: 15.0 y 18.0; y C: 4.9, 9.8, 15.0, 18.0, y 26.7. En una realización del segundo aspecto, el método comprende además aislar el polimorfo del primer aspecto. En esta realización, el disolvente comprende preferiblemente acetona y puede comprender además agua. En una realización, la proporción de agua a acetona es de 1:15 a 1:40, o de 1:18 a 1:22. En una realización del segundo aspecto, el método comprende además: agitar la mezcla; calentar la mezcla agitada; y enfriar la mezcla calentada.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método de producción de un polimorfo del primer aspecto que comprende:

- a) agregar un disolvente a un compuesto de fórmula I para formar una mezcla;
- b) agregar una cantidad del ácido metanosulfónico a la mezcla de la etapa (a);
- c) calentar la mezcla de la etapa (b);
- d) agregar una cantidad de semillas de un polimorfo del primer aspecto a la mezcla de la etapa (c); y
- e) enfriar la mezcla de la etapa (d) para producir el polimorfo del primer aspecto.

En una realización del tercer aspecto, el método comprende además aislar el polimorfo del primer aspecto. En una realización del tercer aspecto, la cantidad del ácido metanosulfónico agregada está entre 2.0 y 2.4 equivalentes molares con respecto a 1 equivalente molar del compuesto de fórmula I.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un polimorfo del primer aspecto preparado mediante un método del segundo o tercer aspecto.

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: un polimorfo del primer o cuarto aspecto; y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico.

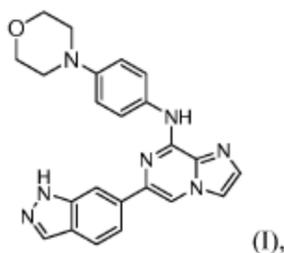
En un sexto aspecto, la presente invención proporciona un artículo de fabricación que comprende un polimorfo del primer o cuarto aspecto o una composición farmacéutica del quinto aspecto.

En un séptimo aspecto, la presente invención proporciona un polimorfo del primer o cuarto aspecto; o una composición farmacéutica del quinto aspecto para su uso en un método de tratamiento de una afección en un ser humano que lo necesite, en el que la afección se selecciona del grupo que consiste en cáncer y enfermedad autoinmune, opcionalmente en el que (a) la afección se selecciona de grupo que consiste en leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma linfoplasmocítico (LPL) y linfoma de zona marginal (MZL), preferiblemente la afección es linfoma no Hodgkin (NHL), más preferiblemente linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), más preferiblemente iNHL refractario o iNHL no FL; o (b) en el que la afección se selecciona del grupo que consiste en asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus.

En este documento se describen polimorfos de una sal bis-mesilato del compuesto de fórmula I (por ejemplo, un compuesto de fórmula IA), o un hidrato del mismo. Específicamente, se describen las formas 3 y 7 polimórficas de la sal bis-mesilato del compuesto de fórmula I (por ejemplo, un compuesto de fórmula IA). También se describen métodos de preparación y de uso de estas formas polimórficas. También se describen productos polimórficos obtenidos mediante los procedimientos descritos en este documento (por ejemplo, obtenidos mediante los métodos de

preparación descritos). Se describen composiciones farmacéuticas que comprenden una o más formas polimórficas de una sal bis-mesilato del compuesto de fórmula I (por ejemplo, un compuesto de fórmula IA), o un hidrato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. Se describen artículos de fabricación y formas de dosificación unitaria que comprenden una o más formas polimórficas de una sal bis-mesilato del compuesto de fórmula I (por ejemplo, un compuesto de fórmula IA), o un hidrato del mismo. También se describen kits que comprenden una o más formas polimórficas de una sal bis-mesilato del compuesto de fórmula I (por ejemplo, un compuesto de fórmula IA), o un hidrato del mismo, e instrucciones de uso (por ejemplo, instrucciones de uso en el trastorno mediado por SYK, tal como cáncer o una enfermedad autoinmune). En algunas realizaciones de los métodos anteriores de preparación y uso de formas polimórficas, productos polimórficos, composiciones farmacéuticas, artículos de fabricación y formas de dosificación unitaria, y kits proporcionados en este documento, la sal bis-mesilato del compuesto de fórmula I es un hidrato del mismo. En determinadas realizaciones, la sal bis-mesilato del compuesto de fórmula I es un monohidrato del mismo. En una realización, la sal bis-mesilato del compuesto de fórmula I o un hidrato del mismo es la forma 3 del polimorfo o la forma 7 del polimorfo, o una combinación de las mismas.

En un primer aspecto, se proporciona una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I:



como se define en la reivindicación 1 o 2. En algunas variaciones, la sal bis-mesilato, hidrato es cristalina.

En algunas realizaciones, el polimorfo del primer aspecto se caracteriza por o teniendo un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) a 13.8, 16.9, 22.9, y 26.1. En realizaciones adicionales, el polimorfo del primer aspecto se caracteriza porque tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) a 7.7, 12.9, 17.7, y 18.1. En otras realizaciones más, el polimorfo del primer aspecto se caracteriza porque tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) a 7.7, 12.9, 13.8, 16.9, 17.7, 18.1, 22.9, y 26.1. Al describir las reflexiones 2θ en el patrón de difracción de rayos X (por ejemplo, de la forma 3 del polimorfo, también denominado en este documento "forma 3" o "forma III"), se debe entender que también se pueden expresar $+0.2$ grados como "más o menos 0.2 grados 2θ ". En algunas realizaciones, el polimorfo del primer aspecto se caracteriza por o teniendo un patrón de difracción de rayos X como se muestra en la figura 1A. En otras realizaciones, el polimorfo del primer aspecto se caracteriza por o teniendo un patrón de difracción de rayos X como se muestra en la figura 1B.

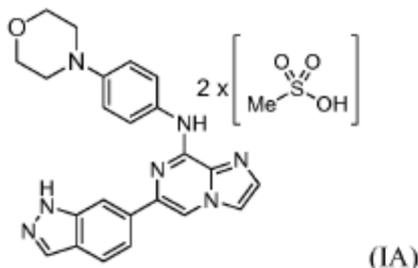
Adicionalmente, en este documento se describe un polimorfo adicional de una sal bis-mesilato, hidrato, de un compuesto de fórmula I (esto es, forma 7 del polimorfo) que se caracteriza porque tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ en 4.9 (± 0.2 grados), 9.8 (± 0.2 grados) y 26.7 (± 0.4 grados). En una variación, la forma 7 del polimorfo se caracteriza porque tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ a 4.9 (± 0.2 grados), 9.8 (± 0.2 grados) y 26.7 (± 0.3 grados). En determinadas realizaciones, la forma 7 del polimorfo se caracteriza porque tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) a 4.9, 9.8 y 26.7. En realizaciones adicionales, la forma 7 del polimorfo se caracteriza porque tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) a 15.0 y 18.0.

En una variación, la forma 7 del polimorfo se caracteriza porque tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) a 4.9, 9.8, 15.0 y 18.0; y reflexiones 2θ (± 0.4 grados) a 26.7. En una variación, la forma 7 del polimorfo se caracteriza porque tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) a 4.9, 9.8, 15.0 y 18.0; y reflexiones 2θ (± 0.3 grados) a 26.7. En otra variación, la forma 7 del polimorfo se caracteriza porque tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) a 4.9, 9.8, 15.0, 18.0 y 26.7. En algunas realizaciones, la forma 7 del polimorfo se caracteriza porque tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la figura 2A. En otras realizaciones, la forma 7 del polimorfo se caracteriza se caracteriza porque tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la figura 2B. Al describir las reflexiones 2θ en el patrón de difracción de rayos X (por ejemplo, de la forma 7 del polimorfo, también denominado en este documento "forma 7" o "forma VII"), se debe entender que $+0.2$ grados, $+0.3$ grados, y $+0.4$ grados también se pueden expresar como "más o menos 0.2 grados 2θ ", "más o menos 0.3 grados 2θ " y "más o menos 0.4 grados 2θ ", respectivamente.

En este documento se describe un hidrato de una sal bis-mesilato del compuesto de fórmula I. En determinadas realizaciones, la sal bis-mesilato, hidrato del compuesto de fórmula I es una forma 7 del polimorfo. La forma 3 se puede caracterizar por o tener un perfil de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente como se muestra en la figura

3A, 3B o 3C, y/o un perfil de análisis termogravimétrico sustancialmente como se muestra en la figura 3B o 3C. La forma 7 puede estar caracterizada por o tener un perfil de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente como se muestra en la figura 4A, 4B o 4C, y/o un perfil de análisis termogravimétrico sustancialmente como se muestra en la figura 4B o 4C. Se entiende que "y/o", por ejemplo, en referencia a A y/o B pretende y describe: (i) realizaciones en las que A está presente; (ii) realizaciones en las que B está presente; y (iii) realizaciones en las que tanto A como B están presentes. En otra realización adicional que se puede combinar con cualquiera de las realizaciones anteriores relacionadas con la forma 7, la forma 7 del polimorfo se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la figura 2A o 2B.

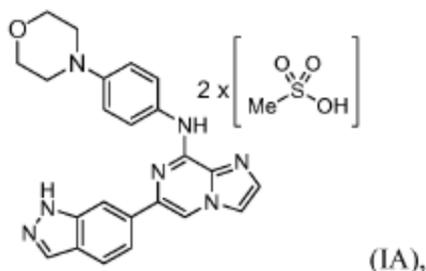
En una realización, la sal bis-mesilato del polimorfo del primer aspecto es un compuesto de fórmula IA:



En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (IA) es cristalino.

En el segundo aspecto, se proporciona un método de preparación de la forma 3 del polimorfo (que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato del compuesto de fórmula I), que comprende agregar una cantidad de semillas de la forma 3 del polimorfo y un disolvente a la forma 7 del polimorfo (que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, hidrato del compuesto de fórmula I) para formar una mezcla; en el que el método es capaz de producir la forma 3 del polimorfo y en el que la forma 7 del polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ , más o menos 0.2 grados 2θ , seleccionados del grupo que consiste en A: 4.9, 9.8 y 26.7; B: 15.0 y 18.0; y C: 4.9, 9.8, 15.0, 18.0 y 26.7. En otro aspecto, se proporciona un método de preparación de una cantidad a escala de producción de la forma 3 del polimorfo (que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato del compuesto de fórmula I), que comprende agregar una cantidad de semillas de la forma 3 del polimorfo y un disolvente a la forma 7 del polimorfo (que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, hidrato del compuesto de fórmula I) para formar una mezcla; en el que la forma 3 del polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) seleccionados del grupo que consiste en A: 13.8, 16.9, 22.9, y 26.1; B: 7.7, 12.9, 17.7, y 18.1; y C: 7.7, 12.9, 13.8, 16.9, 17.7, 18.1, 22.9, y 26.1; y en el que la forma 7 del polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) seleccionados del grupo que consiste en A: 4.9, 9.8, y 26.7; B: 15.0 y 18.0; y C: 4.9, 9.8, 15.0, 18.0, y 26.7, y en el que el método es capaz de producir una cantidad a escala de producción de la forma 3 del polimorfo. En una variación, la forma 3 del polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) seleccionados del grupo que consiste en A: 13.8, 16.9, 22.9, y 26.1; B: 7.7, 12.9, 17.7, y 18.1; y C: 7.7, 12.9, 13.8, 16.9, 17.7, 18.1, 22.9, y 26.1; y la forma 7 del polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) a 4.9, 9.8 y 26.7. En otra variación, la forma 3 del polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) seleccionados del grupo que consiste en A: 13.8, 16.9, 22.9, y 26.1; B: 7.7, 12.9, 17.7, y 18.1; y C: 7.7, 12.9, 13.8, 16.9, 17.7, 18.1, 22.9, y 26.1; y la forma 7 del polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) a 4.9 y 9.8, y reflexiones 2θ (± 0.4 grados) a 26.7. En otra variación más, la forma 3 del polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) seleccionados del grupo que consiste en A: 13.8, 16.9, 22.9, y 26.1; B: 7.7, 12.9, 17.7, y 18.1; y C: 7.7, 12.9, 13.8, 16.9, 17.7, 18.1, 22.9, y 26.1; y la forma 7 del polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) a 4.9 y 9.8, y reflexiones 2θ (± 0.3 grados) a 26.7. En algunas realizaciones, el método comprende además aislar la forma 3 del polimorfo. En algunas realizaciones, el disolvente comprende acetona. En algunas realizaciones, el disolvente comprende acetona y agua. En algunas realizaciones, la proporción de agua a acetona es de 1:15 a 1:40; o 1:18 a 1:22. En algunas realizaciones, el método comprende además agitar la mezcla; calentar la mezcla; y enfriar la mezcla para proporcionar la forma 3 del polimorfo. Se entiende que los métodos detallados en este documento también se pueden llevar a cabo a una escala de no producción, tal como un método de preparación de una cantidad menor a la escala de producción de la forma 3 del polimorfo.

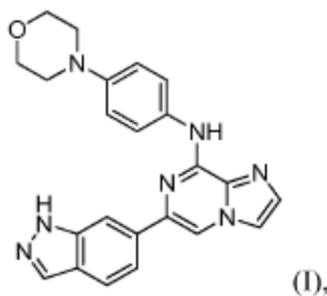
En otro aspecto más, se proporciona un método de preparación de una cantidad a escala de producción de la forma 3 del polimorfo, que es un polimorfo de un monohidrato de un compuesto de fórmula IA:



que comprende agregar una cantidad de semillas de la forma 3 del polimorfo y al menos un disolvente a la forma 7 del polimorfo, que es un polimorfo de un hidrato de un compuesto de fórmula IA, para formar una mezcla; y aislar la forma 3 del polimorfo producida. En algunas realizaciones, el al menos un disolvente es acetona. En algunas realizaciones, el al menos un disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el al menos un disolvente es acetona y además comprende agua. En algunas realizaciones, la proporción de agua a acetona es de 1:15 a 1:40. En otras realizaciones, la proporción de agua a acetona es de 1:18 a 1:22. En algunas realizaciones, el método comprende además agitar la mezcla; calentar la mezcla; y enfriar la mezcla para proporcionar la forma 3 del polimorfo.

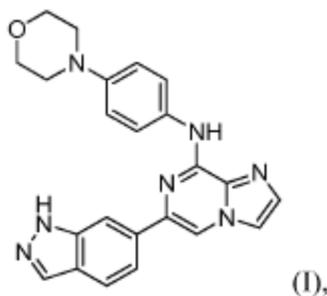
En otro aspecto más, se proporciona un método de preparación de la forma 3 del polimorfo, que es el polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I, que comprende: agregar un disolvente a un compuesto de fórmula I para formar una mezcla; agregar una cantidad del ácido metanosulfónico a la mezcla; calentar la mezcla; agregar una cantidad de semillas de la forma 3 del polimorfo a la mezcla; y enfriar la mezcla; en el que el método es capaz de producir la forma 3 del polimorfo. En otro aspecto más, se proporciona un método de preparación de una cantidad a escala de producción de forma 3 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I, que comprende: agregar un disolvente a un compuesto de fórmula I para formar una mezcla; agregar una cantidad del ácido metanosulfónico a la mezcla; calentar la mezcla; agregar una cantidad de semillas de la forma 3 del polimorfo a la mezcla; y enfriar la mezcla. En algunas variaciones, la mezcla formada por la adición de disolvente al compuesto de fórmula I puede ser una mezcla heterogénea. En una realización, el método comprende además aislar la forma 3 del polimorfo. En otra realización, la cantidad del ácido metanosulfónico está entre 1.8 y 3.2 equivalentes molares, entre 1.8 y 3.0 equivalentes molares, entre 1.95 y 3.0 equivalentes molares o entre 2.0 y 2.4 equivalentes molares con respecto a un equivalente molar del compuesto de fórmula I. Se entiende que los métodos detallados en este documento también se pueden llevar a cabo en una escala de no producción, tal como un método de preparación de una cantidad menor a la escala de producción de la forma 3 del polimorfo.

En un aspecto, se proporciona un método de preparación de una cantidad a escala de producción de la forma 3 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I:



que comprende agregar al menos un disolvente al compuesto de fórmula I para formar una mezcla; agregar una cantidad del ácido metanosulfónico a la mezcla; calentar la mezcla; agregar una cantidad de semillas de la forma 3 del polimorfo a la mezcla; enfriar la mezcla; y recuperar la forma 3 del polimorfo producida. En algunas realizaciones, la cantidad del ácido metanosulfónico está entre 2.0 y 2.4 equivalentes molares con respecto a un equivalente molar del compuesto de fórmula I. En otro aspecto más, se proporciona la forma 3 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I, preparada mediante un método de cualquiera de las realizaciones anteriores. En otro aspecto más, se proporciona una cantidad a escala de producción de la forma 3 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I, preparada mediante un método a escala de producción de las realizaciones anteriores.

En este documento se describe un método de preparación de la forma 7 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, hidrato de un compuesto de fórmula I:



5 que comprende agregar al menos un disolvente al compuesto de fórmula I para formar una mezcla; agregar una cantidad del ácido metanosulfónico a la mezcla; calentar la mezcla; y enfriar la mezcla para proporcionar la forma 7 del polimorfo. En algunas realizaciones, el método comprende además aislar la forma 7 del polimorfo. En este documento se describe la forma 7 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, hidrato de un compuesto de fórmula I, preparada por un método de cualquiera de las realizaciones anteriores.

En este documento se describe una composición farmacéutica que comprende una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, un hidrato del mismo o un polimorfo según cualquiera de las realizaciones anteriores.

10 También se describe en este documento un artículo de fabricación que comprende una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo; o un polimorfo o una composición farmacéutica según cualquiera de las realizaciones anteriores.

Además, en este documento se describe una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo; o un polimorfo de la sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo; o una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las realizaciones anteriores para su uso en un método de tratamiento de una afección en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto la sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo; o el polimorfo de la sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo; o la composición farmacéutica que comprende cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que la afección se selecciona del grupo que consiste en cáncer y enfermedad autoinmune. En algunas realizaciones, la afección se selecciona del grupo que consiste en leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma linfoplasmocítico (LPL) y linfoma de zona marginal (MZL). En determinadas realizaciones, la afección es un linfoma no Hodgkin. En una variación, el NHL es el linfoma no Hodgkin indolente (iNHL). En otra variación, el iNHL es iNHL refractario. En otra variación más, el iNHL es iNHL no FL. En otras realizaciones, la afección se selecciona del grupo que consiste en asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus. En algunas de las realizaciones anteriores, el sujeto es un ser humano.

Descripción de las figuras

30 Las figuras 1A y 1B son patrones de patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de ejemplo de la forma 3 del polimorfo.

Las figuras 2A y 2B son patrones de XRPD de ejemplo de la forma 7 del polimorfo. El patrón de XRPD en la figura 2B se obtuvo a 25 °C y 53 % de humedad relativa (RH).

La figura 3A es una gráfica de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de ejemplo de la forma 3 del polimorfo.

Las figuras 3B y 3C son gráficos de ejemplo de DSC y análisis gravimétrico térmico (TGA) de la forma 3 del polimorfo.

35 La figura 4A es una gráfica DSC de ejemplo de la forma 7 del polimorfo.

Las figuras 4B y 4C son gráficos de DSC y TGA de ejemplo de la forma 7 del polimorfo.

La figura 5 muestra los resultados del gráfico de sorción dinámica de vapor (DVS) de la (figura 5A) forma 3 del polimorfo y (figura 5B) forma 7 del polimorfo.

40 Las figuras 5C y 5D muestran los resultados de un gráfico DVS de la forma 3 del polimorfo y forma 7 del polimorfo, respectivamente.

La figura 6 es un patrón XRPD de la forma 3 del polimorfo antes y después de las mediciones DVS.

La figura 7 muestra una comparación de las velocidades de disolución entre la forma 3 del polimorfo y la sal de mono-mesilato (mono-MSA) de un compuesto de fórmula I a pH 6.8.

La figura 8 muestra un gráfico que resume los resultados de un estudio PK de la forma de sal mono y bis-MSA en perros que han sido tratados previamente con pentagastrina o famotidina (un supresor del ácido).

5 La figura 9 muestra un patrón XRPD simulado de la forma 3 del polimorfo.

La figura 10A muestra una vista de la forma 3 del polimorfo de la estructura cristalina que muestra el esquema de numeración empleado.

La figura 10B ilustra las interacciones de enlace de hidrógeno de la forma 3 del polimorfo.

10 La figura 11 ilustra las cadenas infinitas de la forma 3 del polimorfo, mesilato y moléculas de agua vistas en el eje α cristalográfico.

La figura 12 ilustra el empaquetamiento de la forma 3 del polimorfo en el eje b cristalográfico.

La figura 13 muestra un espectro de RMN de protones de ejemplo de la forma 3 del polimorfo.

La figura 14 muestra un espectro de RMN de protones de ejemplo de la forma 7 del polimorfo.

Descripción detallada

15 Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar realizaciones de la divulgación y no pretenden limitar el alcance de la divulgación. Los expertos en la técnica deberían apreciar que las técnicas descritas en este documento representan técnicas que se aplican en la práctica de la divulgación. Los expertos en la técnica apreciarán que, a la luz de la presente divulgación, se pueden realizar cambios en los ejemplos de este documento sin apartarse del alcance de la divulgación.

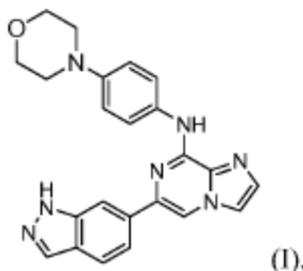
20 Como se usa en la presente memoria descriptiva, se pretende que las siguientes palabras y frases tengan los significados que se exponen a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

Los términos usados en singular también incluirán el plural. Por ejemplo, "un" significa uno o más a menos que se indique lo contrario.

25 El uso del término "aproximadamente" incluye y describe el valor o parámetro per se. Por ejemplo, "aproximadamente x" incluye y describe "x" per se. En algunas realizaciones, el término "aproximadamente" cuando se usa en asociación con una medición, o se usa para modificar un valor, una unidad, una constante o un intervalo de valores, se refiere a variaciones de + 10 %. Por ejemplo, "aproximadamente 2:8" en algunas realizaciones incluye 1.8-2.2: 7.2-8.8.

30 El uso del término "agregar" no limita el orden, el método o cómo se combinan los materiales que se agregan, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, "agregar A a B" también puede describir "agregar B a A". Adicionalmente, "agregar A y B a C" también puede describir las diversas otras combinaciones tales como "agregar A a B y C", "agregar A y C a B", "agregar B a A y C", "agregar B y C a A" y "agregar C a A y B".

Se describen sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I:



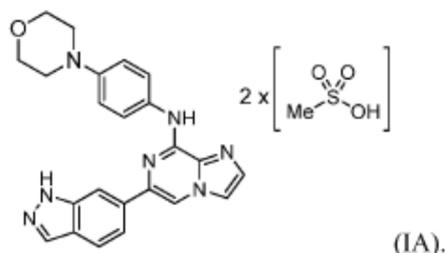
35 o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I es una sal mesilato o un hidrato de la misma. En una variación, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I es una sal bis-mesilato o un hidrato de la misma.

En algunas realizaciones, se describe una sal bis-mesilato, o un hidrato de la misma, de un compuesto de fórmula I. Se debe entender que la "sal bis-mesilato" también se puede denominar en este documento "sal bis-MSA".

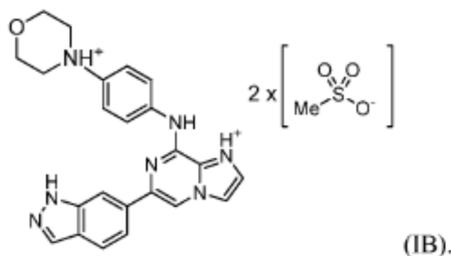
40 En determinadas realizaciones, se describe una sal bis-mesilato, hidrato de un compuesto de fórmula I. En otra realización, se describe una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I. En otra realización más, se

describe un polimorfo de cualquiera de los anteriores. En un aspecto, se proporciona la forma 3, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I. En una variación, se describe la forma 7, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, hidrato de un compuesto de fórmula I.

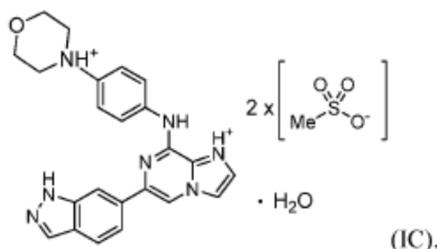
5 La sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I se puede representar en este documento de diversas formas. Por ejemplo, en una variación, una sal bis-mesilato puede estar representada por la fórmula IA:



10 Un experto en la técnica entendería que cuando una sal bis-mesilato del compuesto de fórmula I se representa como la fórmula IA anterior, se pretende la forma iónica (por ejemplo, la forma catiónica del compuesto de fórmula I y la forma aniónica del ácido metanosulfónico). Sin desear estar ligado a ninguna teoría, en otra variación, una sal bis-mesilato puede estar representada por la fórmula IB:

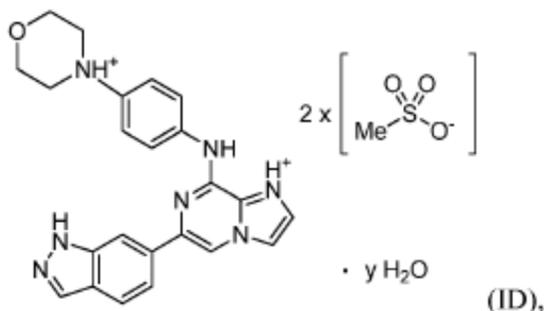


15 En algunas realizaciones, la sal bis-mesilato, como se representa en la fórmula IA o IB, puede ser un hidrato de la misma. Por ejemplo, en una realización, la sal bis-mesilato, como se representa en la fórmula IA o IB, puede ser una sal bis-mesilato, monohidrato. Sin desear estar ligado a ninguna teoría, una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I también puede estar representada por la fórmula IC:



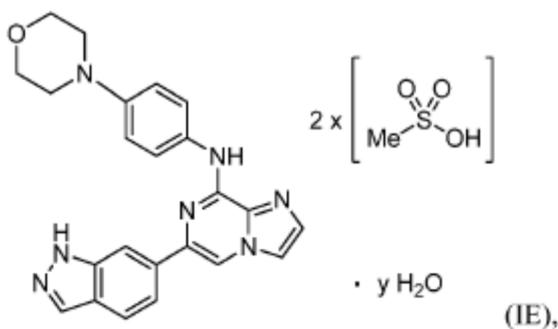
20 La sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I tiene una mayor solubilidad a un pH más alto en comparación con la sal mono-mesilato de un compuesto de fórmula I. Se debe entender que la "sal mono-mesilato" también se puede denominar en este documento como "sal mono-MSA". La sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I en comparación con la sal mono-mesilato de un compuesto de fórmula I proporciona una mayor biodisponibilidad y la capacidad de compensar el efecto de los agentes reductores del ácido sobre el perfil farmacocinético (PK) del compuesto de fórmula I.

Sin desear estar ligado a ninguna teoría, en otras realizaciones, un hidrato de una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I se puede representar por la fórmula ID:



en la que y es al menos 0.5. En algunas variaciones, y es al menos 1, al menos 1.5, al menos 2, al menos 2.5, al menos 3, o al menos 4, o entre 0.5 y 5, entre 0.5 y 4, entre 0.5 y 2, entre 0.5 y 1.5, o aproximadamente 0.5, aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 3, o aproximadamente 4. En determinadas variaciones, y es un número entero. Por ejemplo, cuando y es 1, el compuesto de fórmula ID es una sal bis-mesilato, monohidrato. Cuando y es 2, el compuesto de fórmula ID es una sal bis-mesilato, bis-hidrato. De este modo, la variable " y " en la fórmula ID representa la variabilidad del contenido de agua en el hidrato de la sal bis-mesilato.

Sin desear estar ligado a ninguna teoría, en otra variación, la sal bis-mesilato, hidrato puede estar representada por la fórmula IE:



en la que y es al menos 0.5. En algunas variaciones, y es al menos 1, al menos 1.5, al menos 2, al menos 2.5, al menos 3, o al menos 4, o entre 0.5 y 5, entre 0.5 y 4, entre 0.5 y 2, entre 0.5 y 1.5, o aproximadamente 0.5, aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 3, o aproximadamente 4. En determinadas variaciones, y es un número entero. Por ejemplo, cuando y es 2, el compuesto de fórmula IE es una sal bis-mesilato, bis-hidrato. En otras variaciones, y es un número no entero.

En otras realizaciones más, un hidrato de una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I puede tener cantidades variables de agua.

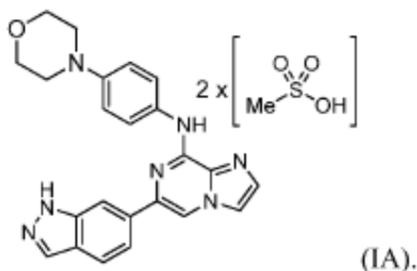
En este documento se describen polimorfos de una sal mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo. En determinadas realizaciones, se describen en este documento polimorfos de una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato de la misma. En determinadas variaciones, en este documento se describen polimorfos de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I. En una realización, se describe un polimorfo de un compuesto de fórmula IA o IB, o un hidrato del mismo. En otro aspecto, se describe un polimorfo de un compuesto de fórmula IC, ID o IE. Los polimorfos descritos en este documento se pueden caracterizar por una variedad de datos analíticos de estado sólido, que incluyen, por ejemplo, el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA).

Forma 3 del polimorfo

El uso terapéutico y la comercialización de una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo (por ejemplo, un compuesto de fórmula IA o IB, o un hidrato del mismo; o un compuesto de IC o ID) implica el desarrollo de un compuesto biodisponible y estable. Como apreciaría un experto en la técnica, las variaciones en la estructura cristalina de una sustancia farmacéutica pueden afectar la velocidad de disolución (que puede afectar la biodisponibilidad, etc.), la capacidad de fabricación (por ejemplo, la facilidad de manejo, la capacidad de preparar consistentemente dosis de fuerza) y la estabilidad (por ejemplo, estabilidad térmica, vida útil, etc.) de un producto farmacéutico, particularmente cuando se formula en una forma sólida de dosificación oral.

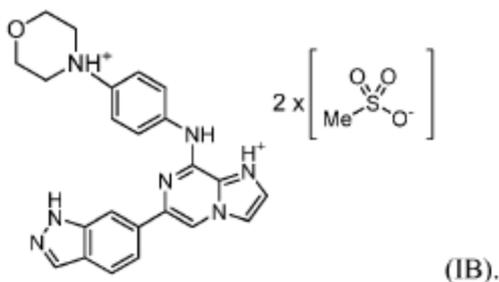
En un primer aspecto, se proporciona la forma 3 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I y que se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X definido en la

reivindicación 1. En determinadas variaciones, la forma 3 es cristalina. De este modo, en determinadas realizaciones, el polimorfo es un polimorfo de un monohidrato de un compuesto de fórmula IA:



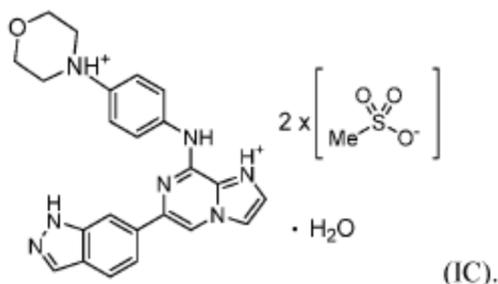
- 5 En algunas realizaciones, la forma 3 del polimorfo es una forma cristalina de una sal bis-mesilato, monohidrato de fórmula IA. Un experto en la técnica entendería que cuando la sal bis-mesilato se representa como la fórmula IA anterior, se pretende la forma iónica (por ejemplo, la forma catiónica del compuesto de fórmula I y la forma aniónica del ácido metanosulfónico).

En otras realizaciones, el polimorfo es un polimorfo de un monohidrato de un compuesto de fórmula IB:



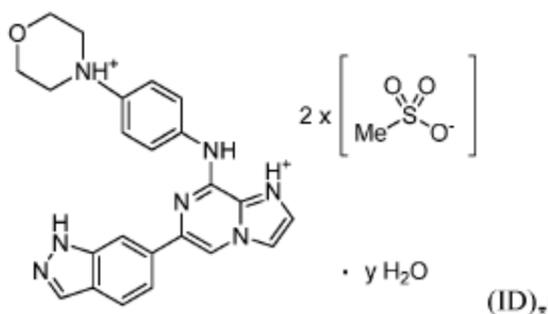
- 10 En algunas realizaciones, la forma 3 del polimorfo es una forma cristalina de una sal bis-mesilato, monohidrato de fórmula IB.

En determinadas realizaciones, el polimorfo es un polimorfo de un compuesto de fórmula IC:



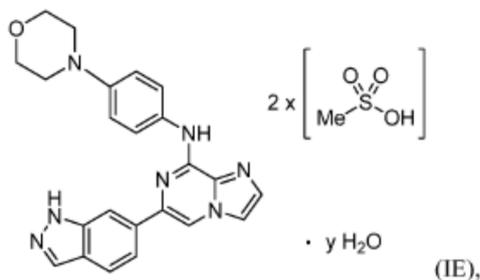
- 15 En algunas realizaciones, la forma 3 del polimorfo es una forma cristalina de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I.

En otras realizaciones más, el polimorfo es un polimorfo de un compuesto de fórmula ID:



en la que y es 1 para un monohidrato de la sal bis-mesilato. En algunas realizaciones, la forma 3 del polimorfo es una forma cristalina de una sal bis-mesilato, monohidrato de fórmula ID.

En otras realizaciones más, el polimorfo es un polimorfo de un compuesto de fórmula IE:



- 5 en la que y es 1 para un monohidrato de la sal bis-mesilato. En algunas realizaciones, la forma 3 del polimorfo es una forma cristalina de una sal bis-mesilato, monohidrato de fórmula IE. A lo largo de la presente divulgación, se entiende que la referencia a "forma 3 del polimorfo", "forma 3", "forma III", "sal bis-MSA de la forma 3 del polimorfo" o "sal bis-MSA forma 3" se refiere a la forma 3 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato del compuesto de fórmula I. Como se discutió anteriormente, la sal bis-mesilato se puede representar de diversas formas, incluso como un compuesto de fórmula IA o IB. Adicionalmente, la sal bis-mesilato, monohidrato se puede representar mediante la fórmula IC, ID (en la que y es 1) o IE (en la que y es 1).

15 En algunas variaciones, la forma 3 del polimorfo se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) como se muestra en la figura 1A o 1B. Sin embargo, se debe entender que las intensidades relativas y las asignaciones de los picos de las formas polimórficas representadas en las figuras pueden variar según una serie de factores, incluida la preparación de la muestra, el montaje y el instrumento y el procedimiento analítico y los ajustes usados para obtener el espectro. Como tales, los picos observados en las figuras y asignaciones enumeradas en este documento (incluidas las figuras 1A y 1B para la forma 3 del polimorfo) pretenden abarcar variaciones de más o menos 0.2 grados 2θ .

20 La forma 3 del polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ , más o menos 0.2 grados 2θ , seleccionados del grupo que consiste en A: 13.8, 16.9, 22.9, y 26.1; B: 7.7, 12.9, 17.7, y 18.1; y C: 7.7, 12.9, 13.8, 16.9, 17.7, 18.1, 22.9, y 26.1. En algunas variaciones, la forma 3 del polimorfo se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados): 13.8, 16.9, 22.9 y 26.1. En algunas realizaciones, la forma 3 del polimorfo se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) que comprende al menos uno o más; al menos dos o más; o al menos tres o más de las reflexiones 2θ (± 0.2 grados): 13.8, 16.9, 22.9 y 26.1. En algunas realizaciones, la forma 3 del polimorfo se caracteriza por o tiene una difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados): 7.7, 12.9, 17.7 y 18.1. En algunas realizaciones, la forma 3 del polimorfo se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) a 7.7, 12.9, 13.8, 16.9, 17.7, 18.1, 22.9 y 26.1. En algunas realizaciones, la forma 3 del polimorfo se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) que comprende al menos tres o más; al menos cuatro o más; o al menos cinco o más de las reflexiones 2θ (± 0.2 grados): 7.7, 12.9, 13.8, 16.9, 17.7, 18.1, 22.9 y 26.1. Al describir las reflexiones 2θ en el patrón de difracción de rayos X (por ejemplo, de la forma 3), se debe entender que ± 0.2 grados también se pueden expresar como "más o menos 0.2 grados 2θ ".

En algunas realizaciones, la forma 3 del polimorfo se caracteriza por o tiene un gráfico de DSC sustancialmente como se muestra en la figura 3A, 3B o 3C.

35 En algunas realizaciones, el término "sustancialmente como se muestra en" cuando se refiere a un patrón de difracción de rayos X en polvo o un perfil de calorimetría de barrido diferencial significa que un patrón o perfil que no es necesariamente idéntico a los representados en este documento, pero que cae dentro de los límites del error experimental o las desviaciones, cuando las considere un experto en la técnica, se incluirían.

40 En determinadas variaciones, la forma 3 del polimorfo también puede tener una o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, o todas las siguientes propiedades (i) - (vi):

(i) una celda unitaria determinada por cristalografía de rayos X de cristal de las siguientes dimensiones: $a = 8.7831(6)$ Å; $b = 11.8484(8)$ Å; $c = 14.2485(10)$ Å; $\alpha = 98.108(6)^\circ$; $\beta = 100.955(6)^\circ$; $\gamma = 98.861(6)^\circ$;

(ii) un sistema de cristales triclinicos;

(iii) un grupo espacial $P-1$;

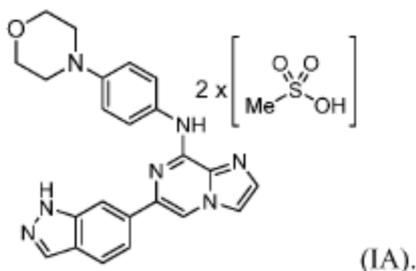
45 (iv) un volumen de $1416.05(17)$ Å³;

(v) un valor Z de 2; y

(vi) una densidad de 1.458 Mg/m³

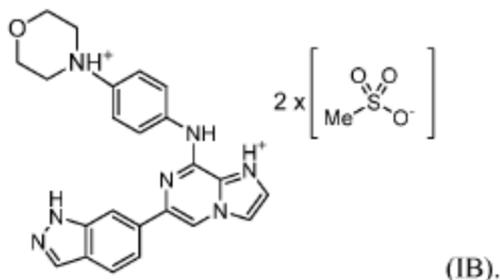
Forma 7 del polimorfo

- 5 También se describe en este documento la forma 7 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, hidrato, un compuesto de fórmula I. En algunas variaciones, se proporciona la forma 7 del polimorfo, que es un polimorfo de un hidrato de un compuesto de fórmula IA:



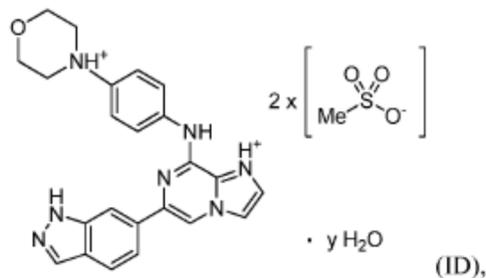
- 10 Un experto en la técnica comprenderá que cuando la sal bis-mesilato se representa como la fórmula IA anterior, se pretende la forma iónica (por ejemplo, la forma catiónica del compuesto de fórmula I y la forma aniónica del ácido metanosulfónico).

En otras variaciones, se describe en este documento la forma 7 del polimorfo, que es un polimorfo de un compuesto de fórmula IB:



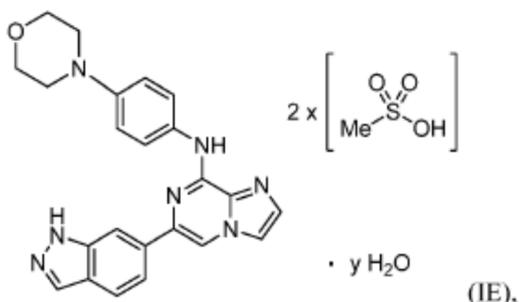
- 15 En algunas realizaciones, la forma 7 del polimorfo es un hidrato variable de una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I. Un hidrato variable puede tener un contenido de agua variable. Por ejemplo, en una realización, la forma 7 del polimorfo es un polimorfo de una sal bis-mesilato que tiene entre 1.8 % y 10 % de agua. Diversos factores pueden afectar el contenido de agua de la forma 7 del polimorfo, incluyendo, por ejemplo, las condiciones de humedad relativa en las que se caracteriza la forma 7 del polimorfo.

- 20 En algunas variaciones, la forma 7 del polimorfo es un polimorfo de una sal bis-mesilato, hidrato que comprende al menos dos moléculas de agua. En una variación, la forma 7 del polimorfo se puede representar mediante la fórmula ID:



- 25 en la que y es al menos 0.5. En algunas variaciones, y es al menos 1, al menos 1.5, al menos 2, al menos 2.5, al menos 3, o al menos 4, o entre 0.5 y 5, entre 0.5 y 4, entre 0.5 y 2, entre 0.5 y 1.5, o aproximadamente 0.5, aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 3, o aproximadamente 4. En determinadas variaciones, y es un número entero. Por ejemplo, cuando y es 2, el compuesto de fórmula ID es una sal bis-mesilato, bis-hidrato. En otras variaciones, y es un número no entero.

En algunas variaciones, la forma 7 del polimorfo es un polimorfo de una sal bis-mesilato, hidrato que comprende al menos dos moléculas de agua. En una variación, la forma 7 del polimorfo se puede representar mediante la fórmula IE:



- 5 en la que en la que y es al menos 0.5. En algunas variaciones, y es al menos 1, al menos 1.5, al menos 2, al menos 2.5, al menos 3, o al menos 4, o entre 0.5 y 5, entre 0.5 y 4, entre 0.5 y 2, entre 0.5 y 1.5, o aproximadamente 0.5, aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 3, o aproximadamente 4. En determinadas variaciones, y es un número entero. Por ejemplo, cuando y es 2, el compuesto de fórmula IE es una sal bis-mesilato, bis-hidrato. En otras variaciones, y es un número no entero.
- 10 En toda la solicitud se entiende que la referencia a "forma 7 del polimorfo", "forma 7", "forma VII", "sal bis-MSA de la forma 7 del polimorfo" o "sal bis-MSA forma 7" se refiere a la forma 7 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, hidrato de un compuesto de fórmula I. Como se discutió anteriormente, una sal bis-mesilato se puede representar de diversas formas, incluso como un compuesto de fórmula IA o IB. Adicionalmente, una sal bis-mesilato que tiene un contenido de agua variable se puede representar mediante la fórmula ID.
- 15 En algunas variaciones, la forma 7 del polimorfo se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) a 4.9 y 9.8, y reflexiones 2θ (± 0.4 grados) a 26.7. En determinadas variaciones, la forma 7 del polimorfo se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) a 4.9 y 9.8, y reflexiones 2θ (± 0.3 grados) a 26.7. En determinadas variaciones, la forma 7 del polimorfo se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) que comprende
- 20 reflexiones 2θ (± 0.2 grados): 4.9, 9.8 y 26.7.
- En algunas variaciones, la forma 7 del polimorfo se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) que comprende al menos uno o más; o al menos dos o más de reflexiones 2θ a 4.9 (± 0.2 grados), 9.8 (± 0.2 grados) y 26.7 (± 0.4 grados). En algunas variaciones, la forma 7 del polimorfo se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) que comprende al menos uno o más; o al menos dos o más reflexiones 2θ a 4.9 (± 0.2 grados), 9.8
- 25 (± 0.2 grados) y 26.7 (± 0.3 grados). En determinadas variaciones, la forma 7 del polimorfo se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) que comprende al menos uno o más; o al menos dos o más reflexiones 2θ (± 0.2 grados): 4.9, 9.8 y 26.7.
- En otras realizaciones, la forma 7 del polimorfo se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados): 15.0 y 18.0. En algunas realizaciones, la forma 7 del polimorfo se caracteriza
- 30 por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) a 4.9, 9.8, 15.0 y 18.0, y reflexiones 2θ (± 0.4 grados) a 26.7. En algunas realizaciones, la forma 7 del polimorfo se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) a 4.9, 9.8, 15.0 y 18.0, y reflexiones 2θ (± 0.3 grados) a 26.7. En algunas realizaciones, la forma 7 del polimorfo se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (± 0.2 grados) a 4.9, 9.8, 15.0, 18.0 y 26.7.
- 35 En otras realizaciones, la forma 7 del polimorfo se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) que comprende al menos tres o más; al menos cuatro o más; o cada uno de las reflexiones 2θ a 4.9 (± 0.2 grados), 9.8 (± 0.2 grados), 15.0 (± 0.2 grados), 18.0 (± 0.2 grados) y 26.7 (± 0.4 grados). En algunas realizaciones, la forma 7 del polimorfo se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) que comprende al menos tres o más;
- 40 al menos cuatro o más; o cada uno de las reflexiones 2θ a 4.9 (± 0.2 grados), 9.8 (± 0.2 grados), 15.0 (± 0.2 grados), 18.0 (± 0.2 grados) y 26.7 (± 0.3 grados). En algunas realizaciones, la forma 7 del polimorfo se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) que comprende al menos tres o más; al menos cuatro o más; o cada una de las reflexiones 2θ (± 0.2 grados) a 4.9, 9.8, 15.0, 18.0 y 26.7.
- Al describir las reflexiones 2θ en el patrón de difracción de rayos X (por ejemplo, de la forma 7), se debe entender que
- 45 ± 0.2 grados, ± 0.3 grados y ± 0.4 grados también se pueden expresar como "más o menos 0.2 grados 2θ ", "más o menos 0.3 grados 2θ " y "más o menos 0.4 grados 2θ ", respectivamente.

- En algunas variaciones, la forma 7 del polimorfo también se caracteriza por o tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la figura 2A o 2B. Sin embargo, se debe entender que las intensidades relativas y las asignaciones de los picos de las formas polimórficas representadas en las figuras pueden variar según una serie de factores, incluida la preparación de la muestra, el montaje y el instrumento y el procedimiento analítico y los ajustes usados para obtener el espectro. Como tal, el pico observado en las figuras y asignaciones enumeradas en este documento (incluidas las figuras 2A y 2B para la forma 7 del polimorfo) pretende abarcar variaciones de más o menos 0.2 grados 2θ . Además, en ciertos casos, el patrón XRPD de la forma 7 del polimorfo puede depender de la humedad o variar en función de la humedad relativa a la que se caracteriza la forma 7. Por ejemplo, el XRPD en la figura 2B se obtuvo a 25 °C y 53 % de humedad relativa (RH).
- 5 En algunas realizaciones, la forma 7 del polimorfo se proporciona como un compuesto intermedio en la preparación de la forma 3 del polimorfo. En algunas realizaciones, la forma 7 del polimorfo se proporciona en una mezcla de reacción que comprende la forma 3 del polimorfo. En algunos métodos de preparación de la forma 3 a partir de un compuesto de fórmula I (que también se puede denominar base libre de fórmula I), la forma 7 es un intermedio en la ruta de reacción.
- 10 **Cristalino**
- El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Tales materiales, cuando se calientan lo suficiente, también exhibirán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de paso, por lo general de primer orden (punto de fusión).
- 15 Por ejemplo, en una realización, la forma 3 del polimorfo es sustancialmente cristalino. En algunas realizaciones, un compuesto que es sustancialmente cristalino (por ejemplo, forma 3 del polimorfo) tiene más del 50 %; o más del 55 %; o más del 60 %; o más del 65 %; o más del 70 %; o más del 75 %; o más del 80 %; o más del 85 %; o más del 90 %; o más del 95 %, o más del 99 % del compuesto presente en una composición en forma cristalina. En otras realizaciones, un compuesto que es sustancialmente cristalino (por ejemplo, la forma 3 del polimorfo) no tiene más de aproximadamente 20 %, o no más de aproximadamente 10 %, o no más de aproximadamente 5 %, o no más de aproximadamente 2 % en la forma amorfa. En otras realizaciones más, un compuesto que es sustancialmente cristalino (por ejemplo, la forma 3 del polimorfo) tiene no más de aproximadamente 20 %, o no más de aproximadamente 10 %, o no más de aproximadamente 5 %, o no más de aproximadamente 2 % en la forma no cristalina
- 20 **Bioequivalentes de los polimorfos**
- También se describen en este documento polimorfos que son bioequivalentes a la forma 3 del polimorfo. También se describen en este documento polimorfos que son bioequivalentes a la forma 7 del polimorfo. En determinadas realizaciones, la bioequivalencia entre dos polimorfos se refiere a polimorfos que tienen una biodisponibilidad sustancialmente similar, una eficacia sustancialmente similar, perfiles de seguridad sustancialmente similares, o una combinación de los mismos. En otras realizaciones más, la bioequivalencia se refiere a polimorfos que exhiben perfiles farmacocinéticos (PK) o efectos terapéuticos sustancialmente similares. La bioequivalencia se puede demostrar mediante varios métodos *in vivo* e *in vitro*. Estos métodos pueden incluir, por ejemplo, estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, clínicos e *in vitro*. En algunas realizaciones, la bioequivalencia se puede demostrar usando cualquier medida farmacocinética apropiada o combinación de medidas farmacocinéticas conocidas en la técnica, incluyendo dosis de carga, dosis en estado estacionario, concentración inicial o en estado estacionario del fármaco, semivida biológica, tasa de eliminación, área bajo la curva (AUC), el aclaramiento, la concentración máxima en sangre o plasma ($C_{m\acute{a}x}$), el tiempo hasta la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$), la biodisponibilidad y la potencia. En algunas realizaciones, la bioequivalencia se logra con cantidades de dosificación similares. En realizaciones alternativas, la bioequivalencia se logra con diferentes cantidades de dosificación.
- 25 **Métodos de preparación de la forma 3 del polimorfo**
- En algunas realizaciones, la forma 3 del polimorfo descrita en este documento se prepara convirtiendo la forma 7 en la forma 3. La conversión de la forma 7 en la forma 3 se puede facilitar agregando una cantidad de "semillas" de la forma 3 del polimorfo a la forma 7. En algunas realizaciones, los métodos de preparación de la forma 3 requieren formar la forma 7 del polimorfo como compuesto intermedio.
- 30 En algunos aspectos, se proporciona un método de producción de la forma 3 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I, que comprende:
- agregar semillas de la forma 3 del polimorfo y al menos un disolvente a la forma 7 del polimorfo (que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, hidrato de un compuesto de fórmula I) para formar una mezcla; y
- producir la forma 3 del polimorfo en la mezcla.
- 35 En determinadas realizaciones, el método comprende además aislar la forma 3 del polimorfo de la mezcla.
- 40
- 45
- 50
- 55

- 5 En algunos aspectos, se proporciona un método de preparación de una cantidad a escala de producción de la forma 3 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I, que comprende agregar una cantidad de semillas de la forma 3 del polimorfo y al menos un disolvente a la forma 7 del polimorfo (que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, hidrato de un compuesto de fórmula I) para formar una mezcla; y aislar la forma 3 del polimorfo.
- 10 En algunas realizaciones de los métodos proporcionados anteriormente, la cantidad de semilla es una cantidad suficiente para iniciar la nucleación. En algunas realizaciones, la cantidad de semilla es una cantidad que reduce el tiempo que lleva convertir la forma 7 en la forma 3 en comparación con la conversión sin el material de semilla. En algunas realizaciones, la adición de una cantidad de semillas de la forma 3 reduce el tiempo de conversión de la forma 7 a la forma 3 en aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 %; aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 %; aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 %; aproximadamente 40 % a aproximadamente 75 %; o aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, en comparación con el tiempo de conversión sin la adición de semilla de la forma 3. En algunas realizaciones, la adición de una cantidad de semillas de la forma 3 reduce el tiempo de conversión de la forma 7 a la forma 3 en al menos aproximadamente 10 %; al menos aproximadamente 25 %; al menos aproximadamente 40 %; al menos aproximadamente 50 %; al menos aproximadamente 60 %; al menos aproximadamente 75 %; o al menos aproximadamente 80 %, en comparación con el tiempo de conversión sin la adición de semillas de la forma 3.
- 15 En algunas realizaciones, los métodos proporcionan la adición de una cantidad de semillas de la forma 3 del polimorfo a la forma 7. La cantidad de semillas de la forma 3 es sustancialmente menor que la cantidad de la forma 7 que se va a convertir y también es sustancialmente menor que la cantidad de la forma 3 obtenida por los métodos descritos en este documento. En algunas realizaciones, la cantidad de semillas de la forma 3 agregada a la forma 7 del polimorfo está entre el 0.01 % molar y el 5 % molar. En algunas realizaciones, la cantidad de semillas de la forma 3 agregada a la forma 7 del polimorfo está entre el 0.01 % molar y el 3 % molar de la forma 7 del polimorfo. En algunas realizaciones, la cantidad de semillas de la forma 3 agregada a la forma 7 del polimorfo está entre el 0.01 % molar y el 2 % molar de la forma 7 del polimorfo. En algunas realizaciones, la cantidad de semillas de la forma 3 agregada a la forma 7 del polimorfo está entre el 0.1 % molar y el 2 % molar de la forma 7 del polimorfo. En algunas realizaciones, la cantidad de semillas de la forma 3 agregada a la forma 7 del polimorfo está entre el 0.1 % molar y el 1 % molar de la forma 7 del polimorfo. En algunas realizaciones, la cantidad de semillas de la forma 3 agregadas a la forma 7 del polimorfo es aproximadamente el 1 % molar de la forma 7 del polimorfo.
- 20 En algunas realizaciones, la cantidad de semillas de la forma 3 agregada a la forma 7 del polimorfo está entre el 0.001 y el 0.1 por ciento en peso de la forma 7 del polimorfo. En algunas realizaciones, la cantidad de semillas de la forma 3 agregadas a la forma 7 del polimorfo está entre 0.01 y 0.1 por ciento en peso de la forma 7 del polimorfo. En algunas realizaciones, la cantidad de semillas de la forma 3 agregada a la forma 7 del polimorfo está entre el 0.01 y el 0.08 por ciento en peso de la forma 7 del polimorfo. En algunas realizaciones, la cantidad de semillas de la forma 3 agregada a la forma 7 del polimorfo es aproximadamente 0.015 por ciento en peso de la forma 7 del polimorfo.
- 25 Sin embargo, en una realización, se pueden omitir uno o más de las etapas del método de preparación de la forma 3 del polimorfo a partir de la forma 7 o se puede variar el orden de las etapas. Por ejemplo, en realizaciones alternativas, los métodos de preparación de la forma 3 no requieren la adición de semillas de la forma 3 a la forma 7. En algunas realizaciones, el método comprende las etapas de calentar y enfriar la mezcla. En algunas realizaciones, la forma 7 del polimorfo no se aísla de la mezcla de reacción, sino que se genera *in situ* y se convierte en la forma 3.
- 30 En algunas realizaciones, la forma 3, incluidas las semillas de la misma, se obtiene mediante métodos alternativos, por ejemplo, el método descrito en el ejemplo 11. En algunas realizaciones, el método de preparación de la forma 3 no comprende agregar semillas de la forma 3.
- 35 En algunas realizaciones, una cantidad a escala de producción de la forma 3 del polimorfo es superior a 1 kg, 5 kg, 10 kg, 20 kg, 50 kg, 100 kg, 200 kg, o 500 kg. En algunas realizaciones, una cantidad a escala de producción de la forma 3 del polimorfo está entre 1 kg y 500 kg. En algunas realizaciones, una cantidad a escala de producción de la forma 3 del polimorfo está entre 10 kg y 300 kg. En algunas realizaciones, una cantidad a escala de producción de la forma 3 del polimorfo está entre 50 kg y 500 kg.
- 40 En algunas realizaciones, la mezcla se calienta a reflujo. En algunas realizaciones, la mezcla se calienta a una temperatura entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 65 °C. En algunas realizaciones, la mezcla se calienta a una temperatura entre aproximadamente 45 °C y aproximadamente 65 °C. En algunas realizaciones, la mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 55 °C.
- 45 En algunas realizaciones, la mezcla se puede agitar. En algunas realizaciones, la mezcla se agita para facilitar la formación del producto de la forma 3. En algunas realizaciones, la agitación aumenta la dispersión de los componentes en una mezcla. Los componentes bien dispersos en una mezcla evitan que altas concentraciones de ciertos materiales se acumulen en una porción de la mezcla de reacción. Por ejemplo, sin agitación, agregando un disolvente a una solución para precipitar un material sólido, se puede acumular una mayor concentración de acetona en una porción de la solución provocando la precipitación de sólidos de manera desigual. Puede resultar una forma gomosa del sólido
- 50
- 55

o un sólido con otro carácter indeseable. Sin embargo, la agitación de la solución mientras se agrega el disolvente puede ayudar a prevenir la distribución desigual del disolvente agregado y evitar formas indeseables de precipitado sólido. La velocidad de agitación se puede describir en términos de revoluciones por minuto (RPM). En algunas realizaciones, la agitación es superior a aproximadamente 200 RPM, aproximadamente 150 RPM, aproximadamente 100 RPM o aproximadamente 50 RPM. En algunas realizaciones, la agitación está entre aproximadamente 150 y aproximadamente 250 RPM, aproximadamente 100 a 200 RPM, 50 a 150 RPM. La agitación es particularmente importante en mezclas heterogéneas (por ejemplo, lechada). La velocidad de agitación puede variar dependiendo de la escala del volumen de reacción con volúmenes de reacción más pequeños que tienen mayores RPM que volúmenes de reacción más grandes. Por ejemplo, la velocidad máxima de agitación en una planta de producción puede alcanzar aproximadamente 100 a aproximadamente 150 RPM. La velocidad máxima de agitación en el entorno de laboratorio puede superar las 200 RPM. En algunos métodos, la agitación está entre aproximadamente 30 y aproximadamente 60 RPM.

En algunas realizaciones de los métodos, se forma una mezcla. En algunas realizaciones, la mezcla es una solución homogénea. En otras realizaciones, la mezcla es heterogénea, en donde la mezcla comprende más de una fase, por ejemplo, una fase sólida y una fase líquida. En algunas realizaciones, la mezcla es una lechada. En algunas realizaciones, una porción del contenido de una mezcla puede sufrir un cambio de fase con el tiempo. Por ejemplo, una mezcla de solución homogénea puede formar sólidos con el tiempo y convertirse en una mezcla heterogénea, en la que la mezcla comprende una fase sólida y líquida. Alternativamente, una mezcla heterogénea se puede convertir en una mezcla de solución homogénea, por ejemplo, cuando un material sólido se disuelve en un disolvente. En algunas realizaciones, el cambio de fase se produce tras un evento de reacción. Por ejemplo, una mezcla de solución homogénea puede, tras un evento de reacción, convertirse en una mezcla heterogénea y viceversa. El evento de reacción puede ser un cambio en las condiciones de la mezcla de reacción, por ejemplo, enfriamiento o calentamiento, adición de un disolvente particular, adición de un sólido o evaporación.

En algunos aspectos, se proporciona un método de producción de la forma 3 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I, que comprende:

agregar un compuesto de fórmula I al ácido metanosulfónico para producir una sal bis-mesilato del compuesto de fórmula I; y

agregar las semillas de la forma 3 del polimorfo a la sal bis-mesilato para convertir la sal bis-mesilato en la forma 3 del polimorfo.

En determinadas realizaciones, el método comprende además aislar la forma 3 del polimorfo producida.

En otros aspectos, se proporciona un método de preparación de la forma 3 del polimorfo agregando la base libre de un compuesto de fórmula I al ácido metanosulfónico para formar la sal bis-mesilato. La sal bis-mesilato se agrega a una cantidad de semillas de la forma 3 del polimorfo para convertir la sal bis-mesilato en la forma 3.

En determinadas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, la sal bis-mesilato es la forma 7 del polimorfo, que se aísla y luego se usa para preparar la forma 3. En otras realizaciones, la sal bis-mesilato es la forma 7, y no es aislado de la mezcla de reacción. La cantidad de semillas de la forma 3 es sustancialmente menor que la cantidad de base libre usada en el método para obtener la forma 3, y también es sustancialmente menor que la cantidad de la forma 3 obtenida por los métodos descritos en este documento. En algunas realizaciones, la cantidad de semillas de la forma 3 agregada a la sal bis-mesilato está entre 0.01 % molar y 5 % molar; entre 0.01 % molar y 3 % molar; entre 0.01 % molar y 2 % molar; entre 0.01 % molar y 1 % molar; entre 0.1 % molar y 2 % molar; o entre 0.1 % molar y 1 % molar; aproximadamente 1 % molar de la base libre.

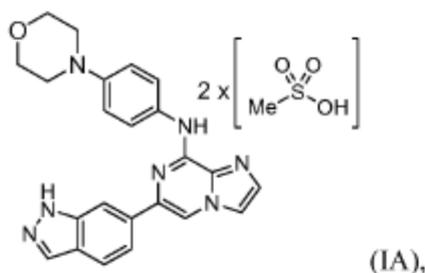
En algunas realizaciones, la cantidad de semillas de la forma 3 agregadas a la sal bis-mesilato está entre el 0.001 y el 0.1 por ciento en peso; entre 0.01 y 0.1 por ciento en peso; o entre 0.01 y 0.08 por ciento en peso; o aproximadamente el 0.015 por ciento en peso de la base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del ácido metanosulfónico está entre aproximadamente 2.0 y aproximadamente 2.5 equivalentes molares; entre aproximadamente 2.0 y aproximadamente 2.4 equivalentes molares; entre aproximadamente 2.0 y aproximadamente 2.2 equivalentes molares; entre aproximadamente 2.0 y aproximadamente 2.1 equivalentes molares; entre aproximadamente 2.0 y aproximadamente 2.05 equivalentes molares; o aproximadamente 2.05 equivalentes molares con respecto a un equivalente molar del compuesto de fórmula I.

Al poner en práctica cualquiera de los métodos descritos en este documento, en algunas realizaciones, se agrega al menos un disolvente a la mezcla. Los ejemplos no limitantes de disolventes incluyen metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetona, tetrahidrofurano, tolueno, metil-t-butilo éter, acetoneitrilo, heptanos, hexanos, agua, metiletilcetona, diclorometano, 2-metil-tetrahidrofurano y metil isobutil cetona. En realizaciones preferidas, el disolvente es acetona. En otras realizaciones, los disolventes son acetona y agua. En algunas realizaciones, el al menos un disolvente es un disolvente orgánico. En algunas realizaciones, el al menos un disolvente es un disolvente orgánico, que además comprende agua. Los ejemplos no limitantes de disolventes orgánicos incluyen metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetona, tetrahidrofurano, tolueno, metil-t-butil

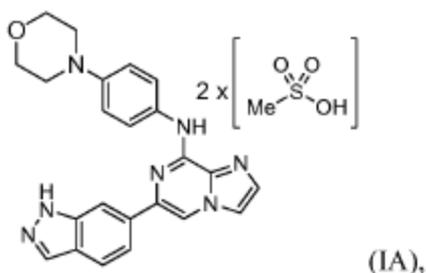
éter, acetonitrilo, heptanos, hexanos, metiletilcetona, diclorometano, 2-metil-tetrahidrofurano, y metil isobutil cetona. En algunas realizaciones, el al menos un disolvente comprende además un disolvente prótico. Los ejemplos no limitantes de un disolvente prótico incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, propanol y butanol. En algunas realizaciones, el al menos un disolvente es acetona, que además comprende agua.

- 5 En algunas realizaciones, el al menos un disolvente es un disolvente orgánico y agua. En algunas realizaciones, la concentración de agua en la mezcla de agua/disolvente orgánico es de aproximadamente 1 % a aproximadamente 7.5 %; de aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 %; de aproximadamente 4 % a aproximadamente 6 %; o es aproximadamente el 5 %.
- 10 En algunas realizaciones, el al menos un disolvente es acetona y agua, en el que la concentración de agua en la mezcla de disolvente acetona/agua es de aproximadamente 1 % a aproximadamente 7.0 %; aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 %; aproximadamente 4 % a aproximadamente 6 %; o aproximadamente 5 %.
- En algunas realizaciones, la proporción de agua a acetona es de aproximadamente 1:15 a aproximadamente 1:40; aproximadamente 1:18 a aproximadamente 1:22; aproximadamente 1:19; o aproximadamente 1:38.
- 15 En algunas de las realizaciones anteriores, el método comprende calentar la mezcla. En algunas realizaciones, las temperaturas más bajas requieren menos agua. Por ejemplo, mientras que calentar la mezcla a 55 °C puede requerir una concentración de agua de aproximadamente el 5 %, calentar la mezcla a 35 °C puede requerir una concentración de agua de aproximadamente el 4 %.
- En algunos aspectos, se proporciona un método de producción de la forma 3 del polimorfo (que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I), que comprende:
- 20 agregar semillas de la forma 3 del polimorfo, acetona y agua a la forma 7 del polimorfo (que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, hidrato de un compuesto de fórmula I) para formar una mezcla; y producir la forma 3 del polimorfo en la mezcla.
- En determinadas realizaciones, el método comprende además aislar la forma 3 del polimorfo producida a partir de la mezcla.
- 25 En algunos aspectos, se proporciona un método de preparación de una cantidad a escala de producción de forma 3 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I, tal como un monohidrato de un compuesto de fórmula IA



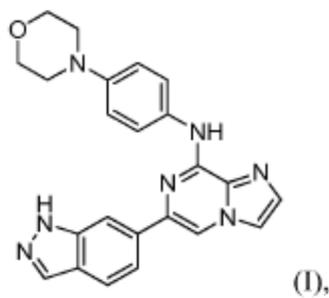
- 30 que comprende agregar una cantidad de semillas de la forma 3 del polimorfo, acetona y agua a la forma 7 del polimorfo para formar una mezcla; y aislar la forma 3 del polimorfo producida, en el que la proporción de agua a acetona es de aproximadamente 1:18 a aproximadamente 1:22; que comprende además opcionalmente agitar la mezcla y opcionalmente comprende además calentar y enfriar la mezcla antes de aislar la forma 3 del polimorfo producida. En algunas realizaciones, la mezcla se calienta a reflujo y se agita. En algunas realizaciones, calentar la mezcla da como resultado una conversión más rápida de la forma 7 en la forma 3 en comparación con no calentar la mezcla. En algunas realizaciones, aislar la forma 3 del polimorfo comprende filtrar la mezcla para obtener sólidos. En algunas realizaciones, los sólidos se aclaran con un disolvente y luego se secan.
- 35

En algunos aspectos, se proporciona un método de preparación de una cantidad a escala de producción de la forma 3 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I, tal como un monohidrato de un compuesto de fórmula IA:



- 5 que comprende agregar una cantidad de semillas de la forma 3 del polimorfo y al menos un disolvente a la forma 7 del polimorfo para formar una mezcla; y aislar la forma 3 del polimorfo producida, en el que la forma 3 del polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) que comprende al menos dos o más de las reflexiones 2θ (± 0.2 grados): 13.8, 16.9, 22.9 y 26.1; y la forma 7 del polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) que comprende al menos dos o más reflexiones 2θ (± 0.2 grados): 4.9, 9.8 y 26.7.

En algunos aspectos, se proporciona un método de preparación de una cantidad a escala de producción de la forma 3 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I:



- 10 que comprende agregar acetona y agua al compuesto de fórmula I para formar una mezcla, agregar una cantidad del ácido metanosulfónico a la mezcla, calentar la mezcla, agregar una cantidad de semillas de la forma 3 del polimorfo a la mezcla; enfriar la mezcla; y recuperar el compuesto de fórmula I como la forma 3 del polimorfo, en el que la cantidad del ácido metanosulfónico es aproximadamente 2.05 equivalentes molares con respecto a un equivalente molar del compuesto de fórmula I. En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula I, acetona y agua se agitan y se
15 agrega ácido metanosulfónico a la mezcla agitada. En algunas realizaciones, la mezcla se calienta a reflujo y se agita.

Métodos de preparación de la forma 7 del polimorfo

En este documento se describe un método de producción de la forma 7 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, hidrato de un compuesto de fórmula I, que comprende:

- agregar un disolvente a un compuesto de fórmula I para formar una mezcla;
- 20 agregar una cantidad del ácido metanosulfónico a la mezcla;
- calentar la mezcla; y
- enfriar la mezcla calentada para producir la forma 7 del polimorfo.

En algunas realizaciones, el método comprende además aislar la forma 7 del polimorfo producido.

- 25 En algunas variaciones, el disolvente comprende metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetona, tetrahidrofurano, tolueno, metil-t-butil éter, acetonitrilo, heptanos, hexanos, agua, metiletilcetona, diclorometano, 2-metil-tetrahidrofurano y metil isobutil cetona. En una variación, el disolvente comprende acetona. En otras realizaciones, el disolvente comprende acetona y agua. En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico. En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico, que además comprende agua. Los ejemplos no limitantes de disolventes orgánicos incluyen metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de
30 isopropilo, acetona, tetrahidrofurano, tolueno, metil-t-butil éter, acetonitrilo, heptanos, hexanos, metiletilcetona, diclorometano, 2-metil-tetrahidrofurano, y metil isobutil cetona. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además un disolvente prótico. Los ejemplos no limitantes de un disolvente prótico incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, propanol y butanol. En algunas realizaciones, el al menos un disolvente es acetona, que además comprende agua.

En algunas realizaciones, la mezcla se calienta a reflujo. En algunas realizaciones, la mezcla se calienta a una temperatura entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 65 °C. En algunas realizaciones, la mezcla se calienta a una temperatura entre aproximadamente 45 °C y aproximadamente 65 °C. En algunas realizaciones, la mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 55 °C.

- 5 En algunas realizaciones, la mezcla calentada se enfría a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la mezcla calentada se enfría a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 30 °C, o entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 30 °C, o entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 25 °C, o entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 30 °C, o entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 30 °C, o aproximadamente 10 °C y aproximadamente 20 °C.

10 Compuestos deuterados

Cualquier fórmula o estructura dada en este documento, incluyendo un compuesto de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo (incluyendo, por ejemplo, las sales mono-mesilato y bis-mesilato), o un hidrato del mismo, también se contempla como una forma marcada isotópicamente de los compuestos, o sales o hidratos de los mismos. De este modo, aunque se proporcionan las formas no marcadas de compuestos, se entiende que la presente divulgación también contempla compuestos marcados isotópicamente, aunque tales isótopos no se representan explícitamente. Los compuestos, sales o hidratos de los mismos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero no limitado a ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tal como, pero no se limitan a, ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N y ^{35}S se pueden incorporar en un compuesto de fórmula I, que incluye una sal (por ejemplo, una sal mesilato) de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo. Diversos compuestos marcados isotópicamente, o sales o hidratos de los mismos de la presente divulgación, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos marcados isotópicamente o sales de los mismos pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármaco o en tratamiento radiactivo de sujetos.

30 La divulgación también incluye un compuesto de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo (incluyendo, por ejemplo, las sales mono-mesilato y bis-mesilato), o un hidrato del mismo, en el que de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono se reemplaza(n) por deuterio, en el que n es el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos pueden exhibir una mayor resistencia al metabolismo y, de este modo, son útiles para aumentar la semivida de un compuesto de fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o los hidratos de los mismos (incluyendo una sal bis-mesilato de fórmula IA o IB, o uno de los hidratos de la misma; o una bis-mesilato, hidrato de fórmula IC o ID) cuando se administra a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

40 Los compuestos terapéuticos sustituidos o marcados con deuterio de la divulgación (incluidas las sales o hidratos de los mismos) pueden tener propiedades DMPK (metabolismo y farmacocinética de fármacos) mejoradas, relacionadas con la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida aumentada *in vivo*, requisitos de dosificación reducidos y/o una mejora del índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta divulgación y los profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente en el compuesto de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo (incluyendo, por ejemplo, las sales de mono-mesilato y bis-mesilato), o los hidratos del mismo.

La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. De acuerdo con lo anterior, en los compuestos o sales de los mismos de esta divulgación, cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) pretende representar deuterio.

Composiciones farmacéuticas

Las sales mesilato descritas en este documento (incluidas las sales mono-mesilato y bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo), y cualquier forma polimórfica de las mismas descrita en este documento (por ejemplo, forma 3 y/o forma 7), se puede administrar como el producto químico puro, pero es típico, y preferible, administrar el compuesto, o sal o hidrato del mismo, en forma de una composición o formulación farmacéutica. En este documento se describen composiciones farmacéuticas que comprenden: (i) una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo, o un polimorfo de los anteriores, y (ii) un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. Un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico también se puede denominar en este documento portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable o portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente biocompatible. De acuerdo con lo anterior, en este documento se describen composiciones farmacéuticas que comprenden la forma 3 del polimorfo y/o forma 7 y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico biocompatible. La composición puede incluir la sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo, o las formas polimórficas descritas en este documento ya sea como el único agente activo o en combinación con otros agentes, tales como oligo o polinucleótidos, oligo o polipéptidos, fármacos u hormonas mezcladas con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los portadores, excipientes y otros ingredientes se pueden considerar farmacéuticamente aceptables en la medida en que sean compatibles con otros ingredientes de la formulación y no sean perjudiciales para el receptor de los mismos.

En este documento se describe una composición farmacéutica que comprende: una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo; y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En determinadas realizaciones, en este documento se describe una composición farmacéutica que comprende: una sal bis-mesilato, hidrato de un compuesto de fórmula I y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En una realización, en este documento se describe una composición farmacéutica que comprende: una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En determinadas realizaciones, en este documento se describe una composición farmacéutica que comprende: una sal mesilato de fórmula IA o IB, o un hidrato de la misma; y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En otras realizaciones, en este documento se describe una composición farmacéutica que comprende: una sal mesilato, hidrato de fórmula IA o IB; y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico.

Por ejemplo, en un aspecto, se proporciona en este documento una composición farmacéutica que comprende la forma 3 del polimorfo y un portador u otro excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización de la composición farmacéutica, la forma 3 del polimorfo de la composición está presente en exceso de otras formas polimórficas. Por ejemplo, la proporción en peso de la forma 3 del polimorfo a otras formas de polimorfos en la composición farmacéutica puede estar entre 85 a 15, 90 a 10, 95 a 5 o 99 a 1. En una realización, la proporción en peso de la forma 3 del polimorfo a otras formas de polimorfo está entre 90: 1 y 99: 1.

El término "portador" se refiere a diluyentes, desintegrantes, inhibidores de precipitación, surfactantes, deslizantes, aglutinantes, lubricantes y otros excipientes y vehículos con los que se administra el mezclado. Los portadores se describen generalmente en este documento y también en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para que contengan portadores farmacéuticamente aceptables apropiados y, opcionalmente, pueden comprender excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de las formas polimórficas descritas en este documento en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. El modo de administración generalmente determina la naturaleza del portador. Por ejemplo, las formulaciones para administración parenteral pueden incluir soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Los portadores apropiados para la administración parenteral se pueden seleccionar entre solución salina, solución salina regulada, dextrosa, agua y otras soluciones fisiológicamente compatibles. Los portadores preferidos para la administración parenteral son soluciones reguladoras fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer o solución salina regulada fisiológicamente. Para la administración tisular o celular, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera particular que se va a permear. Tales penetrantes generalmente se conocen en la técnica. Para preparaciones que incluyen proteínas, la formulación puede incluir materiales estabilizantes, tales como polioles (por ejemplo, sacarosa) y/o surfactantes (por ejemplo, surfactantes no iónicos) y similares.

Alternativamente, las formulaciones para uso parenteral pueden incluir dispersiones o suspensiones de formas polimórficas descritas en este documento preparadas como suspensiones de inyección aceitosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos apropiados incluyen aceites grasos, tales como aceite de sésamo, y ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, dextrano y mezclas de los mismos. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes apropiados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. Los polímeros acuosos que proporcionan solubilización sensible al pH y/o liberación sostenida del agente activo también se pueden usar como recubrimientos o estructuras de matriz, por ejemplo, polímeros metacrílicos, tales como la serie EUDRAGIT™ disponible de Rohm America Inc. (Piscataway, N.J.). También se pueden usar emulsiones, por ejemplo, dispersiones de aceite en agua y agua en aceite, opcionalmente estabilizadas por un agente emulsionante o dispersante (materiales con actividad de superficie; surfactantes). Las suspensiones pueden contener agentes de suspensión tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de

sorbitán y polioxietilen sorbitol, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, goma de tragacanto y mezclas de los mismos.

5 Los liposomas que contienen las formas polimórficas descritas en este documento también se pueden emplear para la administración parenteral. Los liposomas generalmente se derivan de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Las composiciones en forma de liposomas también pueden contener otros ingredientes, tales como estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos incluyen fosfolípidos y fosfatidil colinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott (Ed.), *Methods in Cell Biology*, Vol. XIV, p. 33, Academic Press, New York (1976).

10 En algunas realizaciones, el polimorfo, o composición del mismo, se describe en este documento se formula para administración oral usando portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Las preparaciones formuladas para administración oral pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, grageas, comprimidos para deshacer en la boca, líquidos, geles, jarabes, lechadas, elixires, suspensiones o polvos. A modo de ilustración, se pueden obtener preparaciones farmacéuticas para uso oral combinando los compuestos activos con un excipiente sólido, triturando opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de
15 agregar auxiliares apropiados si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Las formulaciones orales pueden emplear portadores líquidos de tipo similar a los descritos para uso parenteral, por ejemplo, soluciones acuosas reguladas, suspensiones y similares.

20 Las formulaciones orales preferidas incluyen comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina. Estas preparaciones pueden contener uno o más excipientes, que incluyen, sin limitación: a) diluyentes, tales como celulosa microcristalina y azúcares, que incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol o sorbitol; b) aglutinantes, tales como almidón glicolato de sodio, croscarmelosa de sodio, silicato de magnesio y aluminio, almidón de maíz, trigo, arroz, patata, etc.; c) materiales de celulosa, tales como metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, gomas, tales como goma arábiga y goma tragacanto, y proteínas, tales como gelatina y colágeno; d) agentes disgregantes o solubilizantes tales como polivinilpirrolidona reticulada, almidones, agar, ácido algínico o
25 una sal del mismo, tal como alginato de sodio, o composiciones efervescentes; e) lubricantes, tales como sílice, talco, ácido esteárico o su sal de magnesio o calcio y polietilenglicol; f) aromatizantes y edulcorantes; g) colorantes o pigmentos, por ejemplo, para identificar el producto o para caracterizar la cantidad (dosis) de compuesto activo; y h) otros ingredientes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes de hinchamiento, agentes emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y soluciones reguladoras.

30 Los ejemplos de portadores preferidos incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de aluminio, estearato de aluminio, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, crospovidona, isoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxistearato de hidroxi octacosanilo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, poloxámero 124, poloxámero 181, poloxámero 182, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 407, povidona,
35 dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, silicona, adhesivo de silicona 4102 y emulsión de silicona. Sin embargo, se debe entender que los portadores seleccionados para las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente divulgación y las cantidades de dichos portadores en la composición pueden variar según el método de formulación (por ejemplo, formulación de granulación seca, formulación de dispersión sólida).

40 En determinadas variaciones, la composición farmacéutica comprende la forma 3 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropil metilcelulosa, manitol, crospovidona, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y cualquier mezcla de los mismos. En otra variación, la composición farmacéutica comprende la forma 3 del polimorfo, hidroxipropilmetilcelulosa y al menos un portador adicional farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en manitol, crospovidona, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, estearato de
45 magnesio y cualquier mezcla de los mismos.

También se debe entender que los portadores farmacéuticamente aceptables descritos anteriormente pueden realizar una o más funciones diferentes en una formulación dada, y pueden caer dentro de una o más clases funcionales de portadores (por ejemplo, desintegrantes, lubricantes, diluyentes).

50 Además, se debe entender que, en otras realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender uno o más portadores adicionales para mejorar el flujo, la compresión, la dureza, el sabor y el rendimiento del comprimido.

55 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende a) aproximadamente 34 % p/p de una sal mesilato (que incluye, por ejemplo, una sal mono-mesilato o bis-mesilato) de un compuesto de fórmula I; b) aproximadamente 15 % p/p de HPMC; c) aproximadamente 22 % p/p de manitol; d) aproximadamente 10 % p/p de crospovidona; y e) de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p de poloxámero. En una variación, la composición farmacéutica comprende: a) aproximadamente 34 % p/p de una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo; b) aproximadamente 15 % p/p de HPMC; c) aproximadamente 22 % p/p de manitol; d) aproximadamente 10 % p/p de crospovidona; y e) de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p de poloxámero. En otra variación, la composición farmacéutica comprende: a) aproximadamente 34 % p/p de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I; b) aproximadamente 15 % p/p de HPMC; c) aproximadamente

- 22 % p/p de manitol; d) aproximadamente 10 % p/p de crosprovidona; y e) de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p de poloxámero. En otra variación más, la composición farmacéutica comprende: a) aproximadamente 34 % p/p de la forma 3 del polimorfo, forma 7 del polimorfo o una combinación de las mismas; b) aproximadamente 15 % p/p de HPMC; c) aproximadamente 22 % p/p de manitol; d) aproximadamente 10 % p/p de crosprovidona; y e) de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p de poloxámero.

Métodos de uso

También se describe el uso de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente divulgación para inhibir selectiva o específicamente la actividad de Syk terapéutica o profilácticamente. Por ejemplo, la composición farmacéutica se puede usar en un método que comprende administrar la composición farmacéutica a un individuo que la necesite en una cantidad suficiente para inhibir la actividad de Syk. El método se puede emplear para tratar sujetos (por ejemplo, seres humanos) que padecen o están sujetos a una afección cuyos síntomas o patología están mediados por la expresión o actividad de Syk.

En este documento se describe una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo, para su uso en un método de tratamiento de un ser humano que lo necesita, que comprende administrar la sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo, para el ser humano. En determinadas realizaciones, el método comprende administrar una sal bis-mesilato, hidrato de un compuesto de fórmula I al ser humano. En una realización, el método comprende administrar una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I al ser humano. En determinadas realizaciones, el método comprende administrar una sal mesilato de fórmula IA o IB, o uno de los hidratos del mismo, al ser humano. En otras realizaciones, el método comprende administrar una sal mesilato, hidrato de fórmula IA o IB al ser humano. En una realización, el método comprende administrar la forma 3 del polimorfo al ser humano. En una realización, el método comprende administrar la forma 7 del polimorfo al ser humano.

"Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes:

a) inhibir la enfermedad o afección (por ejemplo, disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección y/o disminuir la extensión de la enfermedad o afección);

b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección y/o prevenir o retrasar la propagación (por ejemplo, metástasis) de la enfermedad o afección); y/o

c) aliviar la enfermedad, esto es, provocar la regresión de los síntomas clínicos (por ejemplo, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar una remisión parcial o total de la enfermedad o afección, mejorar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia).

"Prevención" o "prevenir" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que hace que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad o afección. Los compuestos pueden, en algunas realizaciones, administrarse a un sujeto (incluido un ser humano) que está en riesgo o tiene antecedentes familiares de la enfermedad o afección.

"Sujeto" se refiere a un animal, como un mamífero (incluido un ser humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en este documento pueden ser útiles en terapia humana y/o aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En una realización, el sujeto es un ser humano.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de la composición farmacéutica significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como la mejora de los síntomas o la ralentización de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección que responde a la inhibición de la actividad de Syk. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar según el sujeto y la enfermedad o afección que se esté tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad o afección y la forma de administración, que puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica.

El término "inhibición" indica una disminución en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico. "Inhibición de la actividad de Syk" se refiere a una disminución de la actividad de Syk como respuesta directa o indirecta a la presencia de la composición farmacéutica, en relación con la actividad de Syk en ausencia de tal composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la inhibición de la actividad de Syk puede compararse en el mismo sujeto antes del tratamiento, o en otros sujetos que no reciben el tratamiento.

En determinadas realizaciones, una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I (incluidos los polimorfos de tal sal bis-mesilato, tal como la forma 3 y/o la forma 7), o un hidrato de la misma, y las composiciones de la misma descritas en este documento se usan para tratar a un sujeto que tiene cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria y/o una reacción inflamatoria aguda.

En un aspecto, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente divulgación se pueden usar en el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, los polimorfos y las composiciones de los mismos descritos en este documento se pueden emplear en métodos para inhibir el crecimiento o la proliferación de células cancerosas de origen hematopoyético, tales como células cancerosas. En algunas realizaciones, las células cancerosas son de origen linfocítico y, en realizaciones específicas, las células cancerosas están relacionadas o derivan de linfocitos B o progenitores de linfocitos B.

Los cánceres susceptibles de tratamiento usando el método descrito en la presente divulgación incluyen, sin limitación, linfomas (por ejemplo, neoplasias malignas de tejidos linfoides y reticuloendoteliales, tales como linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, linfomas linfocíticos); mielomas múltiples; leucemias (por ejemplo, leucemias linfocíticas, leucemias mieloides crónicas (mielógenas)). Otras células cancerosas, de origen hematopoyético o de otro tipo, que expresan tirosina quinasa de bazo (Syk) también se pueden tratar mediante la administración de los polimorfos y composiciones de los mismos descritos en este documento.

En realizaciones particulares de los métodos descritos en este documento, el cáncer es leucemia o linfoma. En determinadas realizaciones, el cáncer es leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), iNHL refractario, linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma linfoplasmocítico (LPL) y linfoma de zona marginal (MZL). En determinadas variaciones, el cáncer es leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), iNHL refractario, linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma de células T, linfoma de células B y linfoma difuso de células B grandes (DLBCL). En una realización, el cáncer es leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL) o leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL). El linfoma no Hodgkin abarca las enfermedades indolentes de células B que incluyen, por ejemplo, linfoma folicular, linfoma linfoplasmocítico, macroglobulinemia de Waldenstrom y linfoma de zona marginal, así como los linfomas agresivos que incluyen, por ejemplo, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y linfoma de células del manto (MCL). En una realización, el cáncer es un linfoma no Hodgkin indolente (iNHL). En otra realización más, el cáncer es iNHL no FL.

En realizaciones particulares de los métodos descritos en este documento, el cáncer es una neoplasia maligna hematológica. En determinadas realizaciones, la neoplasia hematológica es leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica) o linfoma (por ejemplo, linfoma no Hodgkin). En algunas variaciones, el cáncer es MCL, DLBCL, iNHL, FL, MZL, LPL, SLL o WM. En otras variaciones, el cáncer es CLL, MCL, DLBCL, iNHL (incluido, por ejemplo, iNHL no FL) o FL.

En otras realizaciones, el cáncer es un cáncer de tumor sólido (o un tumor de cáncer sólido). En determinadas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido y expresa actividad de tirosina quinasa (Syk) del bazo. En otras realizaciones, el cáncer de tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de esófago, adenocarcinoma, cáncer hepatocelular. En una realización, el cáncer de tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y cáncer hepatocelular.

Cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en este documento se puede usar para tratar el cáncer en una etapa avanzada. Cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en este documento se puede usar para tratar el cáncer en una etapa localmente avanzada. Cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en este documento se puede usar para tratar el cáncer en estadio temprano. Cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en este documento se puede usar para tratar el cáncer en remisión. En algunas de las realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en este documento, el cáncer ha reaparecido después de la remisión. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en este documento, el cáncer es un cáncer progresivo.

En algunas realizaciones, las afecciones y enfermedades que pueden verse afectadas usando los compuestos y las composiciones descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a: trastornos alérgicos, que incluyen, pero no se limitan a, eccema, rinitis alérgica o coriza, fiebre del heno, asma bronquial, urticaria (urticaria) y alergias alimentarias y otras afecciones atópicas; enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, que incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Sjogren, rechazo del injerto de tejido y rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, lupus eritematoso sistémico (y glomerulonefritis asociada), dermatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis (asociada a ANCA y otras vasculitis), estados autoinmunes hemolíticos y trombocitopénicos, síndrome de Goodpasture (y glomerulonefritis y hemorragia pulmonar asociadas), aterosclerosis, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP), enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico y miastenia gravis; reacciones inflamatorias agudas, que incluyen, pero no se limitan a, quemaduras solares en la piel, enfermedad pélvica

inflamatoria, enfermedad inflamatoria intestinal, uretritis, uveítis, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis y colecistitis; poliquistosis renal.

5 En algunas realizaciones, también se describe el uso de los compuestos y composiciones descritos en este documento en el tratamiento de una enfermedad autoinmune. Ciertas realizaciones de una enfermedad autoinmune incluyen asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus.

10 En otro aspecto más, se describen métodos de tratamiento de un individuo que tiene un trastorno mediado por Syk administrando al individuo cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente divulgación. También se describen métodos para modular Syk en un individuo administrando cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente divulgación al individuo.

15 En algunos de los métodos anteriores, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente divulgación se pueden administrar al individuo como dosificación unitaria, por ejemplo, en forma de comprimido. En algunas variaciones, una sal mesilato (que incluye, por ejemplo, una sal mono-mesilato o bis-mesilato), o un hidrato de la misma, se administra en forma de comprimido. En otra variación, la forma 3 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I (por ejemplo, polimorfo de un monohidrato de la sal bis-mesilato de fórmula IA) se usa en la preparación de secado por atomización de la dosificación unitaria, en la que la dosificación unitaria final no contiene sustancialmente la forma 3 del polimorfo.

Sujetos

20 Cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en este documento se puede usar para tratar a un sujeto que ha sido diagnosticado o se sospecha que tiene un cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una enfermedad aguda. reacción inflamatoria.

25 En algunas de las realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en este documento, el sujeto es un ser humano que está en riesgo de desarrollar un cáncer (por ejemplo, un ser humano que está predispuesto genéticamente o de otro modo a desarrollar un cáncer) y que tiene o no ha sido diagnosticado con el cáncer. Como se usa en este documento, un sujeto "en riesgo" es un sujeto que está en riesgo de desarrollar cáncer (por ejemplo, una neoplasia maligna hematológica). El sujeto puede tener o no una enfermedad detectable y puede o no haber presentado una enfermedad detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en este documento. Un sujeto de riesgo puede tener uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de cáncer, tal como se describe en este documento. Un sujeto que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar cáncer que un individuo sin estos factores de riesgo.

30 Estos factores de riesgo pueden incluir, por ejemplo, edad, sexo, raza, dieta, historial de enfermedad previa, presencia de una enfermedad precursora, consideraciones genéticas (por ejemplo, hereditarias) y exposición ambiental. En algunas realizaciones, un sujeto con riesgo de cáncer incluye, por ejemplo, un sujeto cuyos familiares han experimentado esta enfermedad y aquellos cuyo riesgo se determina mediante análisis de marcadores genéticos o bioquímicos. El historial previo de cáncer también puede ser un factor de riesgo para casos de recurrencia del cáncer.

35 En este documento también se describen métodos de tratamiento de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que presenta uno o más síntomas asociados con el cáncer (por ejemplo, una neoplasia maligna hematológica). En algunas realizaciones, el sujeto se encuentra en una etapa temprana de cáncer. En otras realizaciones, el sujeto se encuentra en un estadio avanzado de cáncer.

40 En algunas realizaciones, el sujeto (por ejemplo, un ser humano) tiene un cáncer que responde a la actividad de Syk. En otra realización, el ser humano tiene un tumor canceroso sólido que expresa Syk. En algunas realizaciones, el ser humano tiene una delección 17p, una mutación TP53, NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q o cualquier combinación de las mismas. En una realización, el ser humano tiene una delección 17p, una mutación TP53 o una combinación de las mismas. En otra realización, el ser humano tiene NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q o cualquier combinación de las mismas.

45 En este documento también se describen métodos de tratamiento de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que se somete a una o más terapias estándar para tratar el cáncer (por ejemplo, una neoplasia maligna hematológica), tales como quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o cirugía. De este modo, en algunas de las realizaciones anteriores, se administra una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I (incluidos los polimorfos de tal sal bis-mesilato, tal como la forma 3 y/o la forma 7), o un hidrato de la misma, y las composiciones descritas en este documento antes, durante o después de la administración de quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o cirugía.

50 En otro aspecto, en este documento se describen métodos de tratamiento de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que es "refractario" a un tratamiento contra el cáncer o que está en "recaída" después del tratamiento por cáncer (por ejemplo, una neoplasia maligna hematológica). Un sujeto "refractario" a una terapia contra el cáncer significa que no responde al tratamiento particular, también denominado resistente. El cáncer puede ser resistente al tratamiento desde el comienzo del tratamiento, o puede volverse resistente durante el curso del tratamiento, por ejemplo, después de

que el tratamiento haya mostrado algún efecto sobre el cáncer, pero no lo suficiente como para considerarse una remisión o una remisión parcial. Un sujeto en "recaída" significa que el cáncer ha regresado o que los signos y síntomas del cáncer han regresado después de un período de mejoría, por ejemplo, después de que un tratamiento haya mostrado una reducción eficaz del cáncer, tal como después de que un sujeto esté en remisión o remisión parcial.

5 En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un ser humano que es (i) refractario a al menos una terapia contra el cáncer, o (ii) en recaída después del tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, o ambas (i) y (ii). En algunas de las realizaciones, el sujeto es refractario a al menos dos, al menos tres o al menos cuatro terapias contra el cáncer (que incluyen, por ejemplo, quimioterapias estándar o experimentales).

10 En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano que es (i) refractario y/o (ii) en recaída después del tratamiento con al menos una terapia para la leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL) o linfoma no Hodgkin indolente no FL (incluido, por ejemplo, linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström (LPL/WM), linfoma linfocítico pequeño (SLL) y linfoma de zona marginal (MZL)).

15 En algunas variaciones, el sujeto es un ser humano que (i) es refractario y/o (ii) está en recaída después del tratamiento con, y/o (iii) tiene exposición previa a al menos una terapia para un linfoma no Hodgkin indolente no FL. En determinadas realizaciones, el linfoma no Hodgkin indolente no FL es linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström (LPL/WM), linfoma linfocítico pequeño (SLL) o linfoma de zona marginal (MZL)). En otra variación, el sujeto es un ser humano que (i) es refractario y/o (ii) está en recaída después del tratamiento con, y/o (iii) tiene exposición previa a al menos una terapia para el linfoma folicular (FL). En otra variación, el sujeto es un ser humano que (i) es refractario y/o (ii) está en recaída después del tratamiento con, y/o (iii) tiene exposición previa a al menos una terapia para linfoma difuso de células B grandes (DLBCL). En otra variación, el sujeto es un ser humano que (i) es refractario y/o (ii) está en recaída después del tratamiento con, y/o (iii) tiene exposición previa a al menos una terapia para el linfoma de células del manto (MCL). En otra variación más, el sujeto es un ser humano que (i) es refractario y/o (ii) está en recaída después del tratamiento y/o (iii) tiene exposición previa a al menos una terapia para la leucemia linfocítica crónica (CLL). En otra variación más, el sujeto es un ser humano que (i) es refractario y/o (ii) está en recaída después del tratamiento y/o (iii) tiene exposición previa a un inhibidor de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), un inhibidor de la tirosina quinasa bruto (BTK) o un tratamiento del receptor de células B (BCR) para la leucemia linfocítica crónica (CLL).

30 En algunas realizaciones, el sujeto es refractario a al menos una, al menos dos, al menos tres o al menos cuatro terapias contra el cáncer (que incluyen, por ejemplo, quimioterapia estándar o experimental) seleccionada entre fludarabina, rituximab, obinutuzumab, agentes alquilantes, alemtuzumab y otros tratamientos de quimioterapia tales como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona); R-CHOP (rituximab-CHOP); hyperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina); R-hyperCVAD (rituximab-hyperCVAD); FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); R-FCM (rituximab, fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); bortezomib y rituximab; temsirolimus y rituximab; temsirolimus y Velcade®; Tositumomab yodo-131 (Bexxar®) y CHOP; CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab); FR (fludarabina, rituximab); y D.T. PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, Adriamycin®, ciclofosfamida, etopósido).

40 Otros ejemplos de tratamientos de quimioterapia (que incluyen quimioterapias estándar o experimentales) se describen a continuación. Además, el tratamiento de ciertos linfomas se revisa en Cheson, B.D., Leonard, J.P., "Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma" *The New England Journal of Medicine* 2008, 359(6), p. 613-626; y Wierda, W.G., "Current and Investigational Therapies for Patients with CLL" *Hematology* 2006, p. 285-294. Lymphoma incidence patterns in the United States is profiled in Morton, L.M., et al. "Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001" *Blood* 2006, 107(1), p. 265-276.

45 Por ejemplo, el tratamiento de los linfomas no Hodgkin (NHL), especialmente de origen de células B, incluye el uso de anticuerpos monoclonales, enfoques de quimioterapia estándar (por ejemplo, CHOP, CVP, FCM, MCP y similares), radioinmunoterapia y combinaciones de los mismos, especialmente la integración de una terapia de anticuerpos con quimioterapia. Los ejemplos de anticuerpos monoclonales no conjugados para el linfoma no Hodgkin/cánceres de células B incluyen rituximab, alemtuzumab, anticuerpos anti-CD20 humanos o humanizados, lumiliximab, anti-TRAIL, bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40 y anti-CD74. Los ejemplos de agentes de anticuerpos experimentales usados en el tratamiento del linfoma no Hodgkin/cánceres de células B incluyen ofatumumab, ha20, PRO131921, alemtuzumab, galiximab, SGN-40, CHIR-12.12, epratuzumab, lumiliximab, apolizumab, milatuzumab y bevacizumab. Ejemplos de regímenes estándar de quimioterapia para el linfoma no Hodgkin/cánceres de células B incluyen CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), MCP (mitoxantrona, clorambucilo y prednisolona), R-CHOP (rituximab más CHOP), R-FCM (rituximab más FCM), R-CVP (rituximab más CVP) y R-MCP (R-MCP). Ejemplos de radioinmunoterapia para el linfoma no Hodgkin / cánceres de células B incluyen ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 y tositumomab marcado con yodo-131.

60 En otro ejemplo, los tratamientos terapéuticos para el linfoma de células del manto (MCL) incluyen quimioterapias de combinación tales como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), hiperCVAD (ciclofosfamida

hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina) y FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona). Además, estos regímenes pueden complementarse con el anticuerpo monoclonal rituximab (Rituxan) para formar terapias combinadas R-CHOP, hyperCVAD-R, y R-FCM. Otros enfoques incluyen la combinación de cualquiera de las terapias mencionadas anteriormente con el trasplante de células madre o el tratamiento con ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido). Otros enfoques para tratar el linfoma de células del manto incluyen inmunoterapia, tal como el uso de anticuerpos monoclonales como Rituximab (Rituxan). El rituximab se puede usar para tratar cánceres de células B indolentes, incluido el linfoma de zona marginal, WM, CLL y linfoma linfocítico pequeño. Un enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en la que un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, tal como yodo-131 tositumomab (Bexxar®) e Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin®).

5 En otro ejemplo, Bexxar® se usa en un tratamiento secuencial con CHOP. Otro ejemplo de inmunoterapia incluye el uso de vacunas contra el cáncer, que se basan en la composición genética del tumor de un sujeto individual. Un ejemplo de vacuna contra el linfoma es GTO-99 (MyVax®). Sin embargo, otros enfoques para el tratamiento del linfoma de células del manto incluyen el trasplante autólogo de células madre junto con quimioterapia de dosis alta, o el tratamiento del linfoma de células del manto incluye la administración de inhibidores del proteasoma, tal como Velcade® (bortezomib o PS-341), o agentes antiangiogénicos, tales como talidomida, especialmente en combinación con Rituxan. Otro enfoque de tratamiento es la administración de fármacos que conducen a la degradación de la proteína Bcl-2 y aumentan la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, tales como oblimersen (Genasense) en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Otro enfoque de tratamiento incluye la administración de inhibidores de mTOR, que pueden conducir a la inhibición del crecimiento celular e incluso a la muerte celular; un ejemplo no limitante es Temsirolimus (CCI-779) y Temsirolimus en combinación con Rituxan®, Velcade® u otros agentes quimioterapéuticos.

Se han descrito otras terapias recientes para MCL (Nature Reviews; Jares, P. 2007). Tales ejemplos incluyen Flavopiridol, PD0332991, R-roscovitina (Seliciclib, CYC202), estiril sulfonas, Obatoclax (GX15-070), TRAIL, Anticuerpos anti TRAIL DR4 y DR5, Temsirolimus (CCI-779), Everolimus (RAD001), BMS-345541, Curcumina, vorinostat (SAHA), talidomida, lenalidomida (Revlimid®, CC-5013) y geldanamicina (17-AAG).

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos usados para tratar la macroglobulinemia de Waldenstrom (WM) incluyen perifosina, bortezomib (Velcade®), rituximab, citrato de sildenafil (Viagra®), CC-5103, talidomida, epratuzumab (anticuerpo humanizado hLL2-anti-CD22), simvastatina, enzastaurina, campath-1H, dexametasona, DT PACE, oblimersen, antineoplastón A10, antineoplastón AS2-1, alemtuzumab, beta aletina, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina, prednisona, sulfato de vincristina, fludarabina, filgrastim, melfalán, interferón alfa recombinante, carmustina, cisplatino, citarabina, etopósido, dolastatina 10, anticuerpo monoclonal de indio In 111 MN-14, itrio Y 90, epratuzumab humanizado, globulina antitímocitos, busulfano, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, linfocitos alogénicos terapéuticos, itrio Y 90 ibritumomab tiuxetan, sirolimus, tacrolimus, carboplatino, tiotepa, paclitaxel, aldesleucina, interferón alfa recombinante, docetaxel, ifosfamida, mesna, interleucina-12 recombinante, interleucina-11 recombinante, inhibidor de la proteína de la familia Bcl-2 ABT-263, denileucina difitox, tanespimicina, everolimus, pegfilgrastim, vorinostat, alvocidib, ligando flt3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante células asesinas activadas por linfocinas, amifostina trihidrato, aminocamptotecina, clorhidrato de irinotecán, acetato de caspofungina, clofarabina, epoetina alfa, nelarabina, pentostatina, sargramostim, ditartrato de vinorelbina, vacuna de péptido análogo WT-1, vacuna del péptido WT1 126-134, fenretinida, ixabepilona, oxaliplato, anticuerpo monoclonal CD19, anticuerpo monoclonal CD20, ácidos grasos omega-3, clorhidrato de mitoxantrona, acetato de octreotida, tositumomab y yodo 1-131 tositumomab, motexafina gadolinio, trióxido de arsénico, tipifarnib, HSPPC-96 autólogo derivado de tumores humanos, veltuzumab, briostatina 1 y clorhidrato de doxorubicina liposomal PEGilado, y cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos de procedimientos terapéuticos usados para tratar la WM incluyen trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, trasplante autólogo de médula ósea, terapia con anticuerpos, terapia biológica, terapia con inhibidores enzimáticos, irradiación corporal total, infusión de células madre, ablación de médula ósea con soporte de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratadas *in vitro*, trasplante de sangre de cordón umbilical, técnica de inmunoenzimas, estudio farmacológico, terapia de rayos gamma de cobalto 60 de bajo LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas no mieloablativo.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos usados para tratar terapias farmacológicas del linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) (Blood 2005 Abramson, J.) incluyen ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, anticuerpos monoclonales anti-CD20, etopósido, bleomicina, muchos de los agentes enumerados para la macroglobulinemia de Waldenstrom y cualquier combinación de los mismos, tales como ICE y R-ICE.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos usados para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL) (Spectrum, 2006, Fernandes, D.) incluyen clorambucil (Leukeran), ciclofosfamida (Cytosan, Endoxan, Endoxana, Cyclostin), fludarabina (Fludara), pentostatina (Nipent), cladribina (Leustatin), doxorubicina (Adriamycin®, Adriblastine), vincristina (Oncovin), prednisona, prednisolona, alemtuzumab (Campath, MabCampath), muchos de los agentes enumerados para la macroglobulinemia de Waldenstrom, y quimioterapia y quimioinmunoterapia combinadas, incluyendo el régimen de combinación común: CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (ifosfamida,

carboplatino, etopósido); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab); y FR (fludarabina, rituximab).

5 También se describe en este documento un método de sensibilización a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que es (i) refractario a al menos un tratamiento de quimioterapia, o (ii) en recaída después del tratamiento con quimioterapia, o tanto (i) como (ii), en el que el método comprende administrar una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I (incluidos los polimorfos de tal sal bis-mesilato, tales como la forma 3 y/o la forma 7), o un hidrato del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, al sujeto. Un sujeto que está sensibilizado es un sujeto que responde al tratamiento que implica la administración de una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I (incluidos los polimorfos de tal sal bis-mesilato, tal como la forma 3 y/o la forma 7), o un hidrato del mismo, y las composiciones del mismo descritas en este documento, o que no ha desarrollado resistencia a dicho tratamiento.

También se describen en este documento métodos de tratamiento de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) de un cáncer, con comorbilidad, en los que el tratamiento también es eficaz para tratar la comorbilidad. Una "comorbilidad" del cáncer es una enfermedad que se presenta al mismo tiempo que el cáncer.

15 También se describen en este documento métodos de tratamiento de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) de leucemia linfocítica crónica (CLL), con comorbilidad, en los que el tratamiento también es eficaz para tratar la comorbilidad. Muchos sujetos con CLL tendrán una o más enfermedades, por ejemplo, enfermedades que afectan el sistema de presión arterial, los sistemas vascular y cardíaco, los sistemas endocrino y metabólico, el sistema genitourinario, el sistema musculoesquelético, el sistema respiratorio, el sistema neurológico, los sistemas gastrointestinal superior e inferior, sistema psiquiátrico, sistemas de oído, nariz y garganta, sistema renal o sistema hepático. Las morbilidades específicas de CLL incluyen, pero no se limitan a, uno o más cánceres (por ejemplo, mama, cabeza y cuello, pulmón, melanoma, linfoma de células T no Hodgkin, próstata, colon, intestino delgado, ginecológico y del tracto urinario), hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedades vasculares periféricas, miocardiopatía, enfermedad valvular cardíaca, fibrilación auricular, enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad articular, úlcera péptica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad psiquiátrica, enfermedad de la tiroides, hiperplasia benigna de próstata, diabetes mellitus y osteoartritis (Satram-Hoang et al., *Journal of Cancer Therapy*, 2013; 4:1321-1329; Thurmes et al., *Leukemia & Lymphoma*, 2008; 49(1):49-56).

30 En este documento se describe un método de tratamiento de una comorbilidad de CLL en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), en el que el método comprende administrar un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, al sujeto. En algunas realizaciones, la comorbilidad se selecciona del grupo que consiste en uno o más cánceres (por ejemplo, mama, cabeza y cuello, pulmón, melanoma, linfoma de células T no Hodgkin, próstata, colon, intestino delgado, ginecológico y del tracto urinario), hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedades vasculares periféricas, miocardiopatía, enfermedad valvular cardíaca, fibrilación auricular, enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad articular, úlcera péptica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad psiquiátrica, enfermedad de la tiroides, hiperplasia benigna de próstata, diabetes mellitus y osteoartritis.

Terapias de monoterapia y combinadas

40 En este documento se describen métodos de tratamiento en los que la composición farmacéutica descrita en la presente divulgación se administra a un sujeto (por ejemplo, un ser humano), de manera que la sal mesilato (que incluye, por ejemplo, una sal bis-mesilato) de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo, es el único agente terapéutico administrado al sujeto. En este documento también se describen métodos de tratamiento en los que la composición farmacéutica descrita en la presente divulgación administrada a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) se administra a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales u otras terapias. Tanto la monoterapia como las terapias de combinación están pensadas y descritas para su uso en los métodos detallados en este documento, como en un método de tratamiento de cualquiera de las enfermedades o afecciones detalladas en este documento y para su uso con cualquier sujeto detallado en este documento.

Monoterapia

50 En algunas realizaciones, un método de tratamiento del cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I (incluidos los polimorfos de tal sal bis-mesilato, tal como la forma 3 y/o la forma 7), o un hidrato del mismo, en el que el sujeto no está recibiendo terapia para la misma enfermedad o afección con otro agente o procedimiento.

55 En algunas realizaciones en las que la sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, (incluidos los polimorfos de tal sal bis-mesilato, tal como la forma 3 y/o la forma 7), o un hidrato de la misma, se administra como monoterapia al sujeto que ha sido diagnosticado o se sospecha que tiene un cáncer, el sujeto puede ser un ser humano que es (i) refractario a al menos una terapia contra el cáncer, o (ii) en recaída después del tratamiento con al menos una terapia

contra el cáncer, o ambos (i) y (ii). En algunas de las realizaciones, el sujeto es refractario a al menos dos, al menos tres o al menos cuatro terapias contra el cáncer (incluidas, por ejemplo, quimioterapias estándar o experimentales). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el sujeto puede ser un ser humano que es (i) refractario a una terapia que usa un anticuerpo anti-CD20, un agente alquilante (por ejemplo, bendamustina), un análogo de purina (por ejemplo, fludarabina), una antraciclina, o cualquier combinación de los mismos; (ii) en recaída después del tratamiento con un anticuerpo anti-CD20, un agente alquilante (por ejemplo, bendamustina), un análogo de purina (por ejemplo, fludarabina), una antraciclina o cualquier combinación de los mismos, o ambos (i) y (ii).

Un sujeto humano que es refractario a al menos una terapia contra el cáncer y/o está en recaída después del tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, como se describió anteriormente, puede haber sufrido una o más terapias previas. En algunas realizaciones, tales sujetos se han sometido a uno, dos, tres o cuatro, o al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco, o entre uno y diez, entre uno y nueve, entre uno y ocho, entre uno y siete, entre uno y seis, entre uno y cinco, o entre uno y cuatro, terapias contra el cáncer antes del tratamiento usando los métodos descritos en este documento (por ejemplo, antes de la administración del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia).

Se debe entender que cuando un sujeto (por ejemplo, un ser humano) es tratado con el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia, el sujeto también puede someterse a una o más terapias que no son terapias contra el cáncer.

En algunas realizaciones, un método de tratamiento de una comorbilidad de un cáncer, que incluye pero no se limita a CLL, en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que ha sido diagnosticado con cáncer, por ejemplo, CLL, comprende administrar una terapia para tratar la comorbilidad en combinación con una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I (incluidos los polimorfos de tal sal bis-mesilato, tal como la forma 3 y/o la forma 7), o un hidrato de la misma, o una composición farmacéutica del mismo, al sujeto. En algunas realizaciones, la comorbilidad se selecciona del grupo que consiste en uno o más cánceres (por ejemplo, mama, cabeza y cuello, pulmón, melanoma, linfoma de células T no Hodgkin, próstata, colon, intestino delgado, ginecológico y del tracto urinario), hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedades vasculares periféricas, miocardiopatía, enfermedad valvular cardíaca, fibrilación auricular, enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las articulaciones, úlcera péptica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad psiquiátrica, enfermedad de la tiroides, hiperplasia benigna de próstata, diabetes mellitus y osteoartritis.

30 Terapias combinadas

En algunas realizaciones, un método de tratamiento del cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite una cantidad eficaz de la composición farmacéutica descrita en este documento, junto con una o más terapias adicionales (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos adicionales), que pueden ser útiles para tratar un cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda.

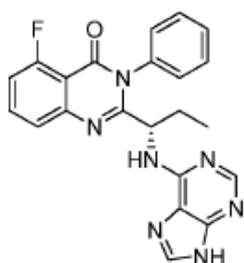
En algunas realizaciones, un método de tratamiento del cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I (incluidos los polimorfos de tal sal bis-mesilato, tal como la forma 3 y/o la forma 7), o un hidrato del mismo, junto con un segundo agente activo, que puede ser útil para tratar un cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda. Por ejemplo, el segundo agente puede ser un agente antiinflamatorio. El tratamiento con el segundo agente activo puede ser antes, concomitante o después del tratamiento con una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I (incluidos los polimorfos de tal sal bis-mesilato, tal como la forma 3 y/o la forma 7), o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I (incluidos los polimorfos de tal sal bis-mesilato, tal como la forma 3 y/o la forma 7), o un hidrato de la misma, se combina con otro agente activo en una sola forma de dosificación.

En este documento también se describen métodos de tratamiento en los que una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I (incluidos los polimorfos de tal sal bis-mesilato, tal como la forma 3 y/o la forma 7), o un hidrato de la misma, se administra a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) al que se le ha diagnosticado o se sospecha que tiene cáncer se administra al sujeto en combinación con una o más terapias adicionales, incluyendo una o más de las terapias contra el cáncer descritas anteriormente. De este modo, en algunas realizaciones, el método de tratamiento del cáncer en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que lo necesita, comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I (incluidos los polimorfos de tal sal bis-mesilato, tal como la forma 3 y/o la forma 7), o un hidrato de la misma, o una composición farmacéutica de la misma, junto con una o más terapias adicionales, que pueden ser útiles para tratar el cáncer. Las una o más terapias adicionales pueden implicar la administración de uno o más agentes terapéuticos.

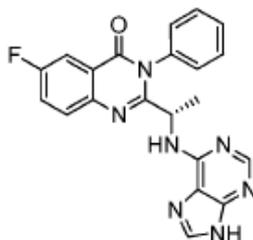
En este documento se describe un método de tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I (incluidos los polimorfos de tal sal bis-mesilato, tal como la forma 3 y/o la forma 7), o un hidrato del mismo, y un agente terapéutico adicional para el ser

- humano. En este documento se describe un método de tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una sal bis-mesilato, hidrato de un compuesto de fórmula I al ser humano y un agente terapéutico adicional al ser humano. En este documento se describe un método de tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I al ser humano y un agente terapéutico adicional al ser humano. En este documento se describe un método de tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una sal mesilato de fórmula IA o IB, o un hidrato de la misma al ser humano, y un agente terapéutico adicional al ser humano. En este documento se describe un método de tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una sal mesilato, hidrato de fórmula IA o IB al ser humano, y un agente terapéutico adicional al ser humano. En este documento se describe un método de tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar la forma 3 del polimorfo al ser humano y un agente terapéutico adicional al ser humano. En este documento se describe un método de tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar la forma 7 del polimorfo al ser humano y un agente terapéutico adicional al ser humano. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el tratamiento del cáncer puede incluir, por ejemplo, leucemia, linfoma y tumores sólidos de células.
- El agente terapéutico adicional puede ser uno o más agentes. En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), que incluye, por ejemplo, los compuestos A, B, C y D, cuyas estructuras se proporcionan a continuación.

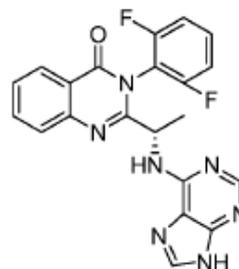
Compuesto A



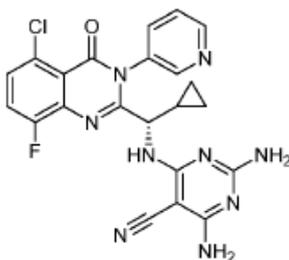
Compuesto B



Compuesto C



Compuesto D



- En otras realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser inhibidores de lisil oxidasa similar 2 (LOXL2) o una sustancia que se une a LOXL2, incluyendo por ejemplo, un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) con un isotipo de inmunoglobulina IgG4 dirigido contra LOXL2 humano. En otras realizaciones más, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor de la quinasa reguladora de la señal de apoptosis (ASK-1) o una sustancia que se une a ASK-1. En otras realizaciones más, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor de una quinasa Janus, tal como JAK1 o JAK2, o una sustancia que se une a una quinasa Janus, tal como JAK1 o JAK2. En una realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales es momelotinib. En otras realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). En otras realizaciones más, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor del linfoma de células B (BCL). En algunas variaciones, el inhibidor de BCL es un inhibidor BCL-2. En una variación, el inhibidor de BCL es ABT-199.

- En otras realizaciones más, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser fludarabina, rituximab, obinutuzumab, agentes alquilantes, alemtuzumab y otros tratamientos de quimioterapia tales como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona); R-CHOP (rituximab-CHOP); hyperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina); R-hyperCVAD (rituximab-hyperCVAD); FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); R-FCM (rituximab, fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); bortezomib y rituximab; temsirolimus y rituximab; temsirolimus y Velcade®; Tositumomab yodo-131

(Bexxar®) y CHOP; CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab); FR (fludarabina, rituximab); y D.T. PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, Adriamycin®, ciclofosfamida, etopósido).

5 En otras realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un alcaloide de la vinca. En una variación, el alcaloide de la vinca se selecciona del grupo que consiste en vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, desoxivincaminol, vincaminol, vinburnina, vincamajina y vineridina y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En determinadas variaciones, al menos un alcaloide de la vinca se selecciona del grupo que consiste en vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, desoxivincaminol, vincaminol, vinburnina, vincamajina y vineridina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 En algunas variaciones, el alcaloide de la vinca se selecciona del grupo que consiste en vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otras variaciones, el alcaloide de la vinca se selecciona del grupo que consiste en vincristina y vinblastina, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una variación, el alcaloide de la vinca es vincristina y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra variación, el alcaloide de la vinca es vinblastina y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. De este modo, en este documento se describe un método de tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar al ser humano una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo; y un alcaloide de la vinca, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En este documento se describe un método de tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar al ser humano una sal bis-mesilato, hidrato de un compuesto de fórmula I; y un alcaloide de la vinca, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En este documento se describe un método de tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I; y un alcaloide de la vinca, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En este documento se describe un método de tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una sal mesilato de fórmula IA o IB, o un hidrato de la misma; y un alcaloide de la vinca, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En este documento se describe un método de tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una sal mesilato, hidrato de fórmula IA o IB; y un alcaloide de la vinca, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otras realizaciones, la una o más terapias adicionales pueden ser cualquier monoterapia o terapia de combinación apropiada para tratar la leucemia, incluyendo, por ejemplo, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL) y/o leucemia mieloide aguda. (AML).

30 En otras realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un agente antiinflamatorio. El tratamiento con uno o más agentes terapéuticos adicionales puede ser antes, concomitante o después del tratamiento con la composición farmacéutica descrita en este documento. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en este documento se combina con otro agente terapéutico en una única forma de dosificación. Los agentes terapéuticos antitumorales apropiados que se pueden usar en combinación con al menos una entidad química descrita en este documento incluyen, pero no se limitan a, agentes quimioterapéuticos, por ejemplo, mitomicina C, carboplatino, taxol, cisplatino, paclitaxel, etopósido, doxorubicina o una combinación que comprende en al menos uno de los agentes quimioterapéuticos anteriores. También se pueden usar agentes antitumorales radioterapéuticos, solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos.

40 La composición farmacéutica descrita en este documento puede ser útil como agentes quimiosensibilizantes y, de este modo, puede ser útil en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen apoptosis.

45 Un método para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, que comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) sometido a quimioterapia un agente quimioterapéutico junto con la composición farmacéutica descrita en este documento en una cantidad suficiente para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, también se describe en este documento. Ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos que se pueden usar en combinación con entidades químicas descritas en este documento incluyen inhibidores de topoisomerasa I (camptotecina o topotecán), inhibidores de topoisomerasa II (por ejemplo, daunomicina y etopósido), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalán y BCNU), agentes dirigidos a la tubulina. (por ejemplo, taxol y vinblastina), y agentes biológicos (por ejemplo, anticuerpos tal como el anticuerpo anti CD20, IDEC 8, inmunotoxinas y citoquinas).

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se usan en combinación con Rituxan® (Rituximab) u otros agentes que actúan agotando selectivamente las células B CD20+.

55 En este documento se describen métodos de tratamiento en los que la composición farmacéutica descrita en este documento se administra en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a NSAID, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa no específicos y específicos de la COX-2, compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, antagonistas de los receptores del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato. Los ejemplos de NSAID incluyen, pero no se limitan a, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolaco, fenoprofeno cálcico, ketoprofeno, nabumetona de sodio, sulfasalazina,

tolmetina sódica e hidroxycloquin. Los ejemplos de NSAID también incluyen inhibidores específicos de COX-2 (esto es, un compuesto que inhibe la COX-2 con una IC₅₀ que es al menos 50 veces menor que la IC₅₀ para COX-1) tal como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y/o rofecoxib.

5 En una realización adicional, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen, pero no se limitan a, ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato de sodio y salicilatos de colina y magnesio. El agente antiinflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide se puede elegir entre cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisolona fosfato sódico y prednisona. En algunas realizaciones, el agente terapéutico antiinflamatorio es un compuesto de oro tal como tiomalato de sodio y oro o auranofina. En algunas realizaciones, el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico tal como un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, tal como el metotrexato o un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, tal como la leflunomida.

10 En algunas realizaciones, se usan combinaciones en las que al menos un compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo monoclonal anti-C5 (como eculizumab o pexelizumab), un antagonista del TNF, tal como etanercept, o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.

15 En algunas realizaciones, se usan combinaciones en las que al menos un agente terapéutico es un compuesto inmunosupresor tal como metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina o micofenolato de mofetilo.

Se debe entender que se puede usar cualquier combinación de los agentes terapéuticos adicionales descritos anteriormente, como si todas y cada una de las combinaciones se enumeraran individualmente. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales incluyen un inhibidor de PI3K y un inhibidor de LOXL2.

20 Kits

También se describen Kits que comprenden una composición farmacéutica que comprende una sal mesilato (que incluye, por ejemplo, una sal bis-mesilato) del compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo, y al menos un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico (por ejemplo, al menos un polímero farmacéuticamente aceptable).

25 En este documento se describe un kit que comprende una composición farmacéutica, que comprende: una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo; y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En este documento se describe un kit que comprende una composición farmacéutica, que comprende: una sal bis-mesilato, hidrato de un compuesto de fórmula I y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En este documento se describe un kit que comprende una composición farmacéutica, que comprende: una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En este documento se describe un kit que comprende una composición farmacéutica, que comprende: una sal mesilato de fórmula IA o IB, o un hidrato de la misma; y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En este documento se describe un kit que comprende una composición farmacéutica, que comprende: una sal mesilato, hidrato de fórmula IA o IB; y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En un aspecto, se proporciona un kit que comprende una composición farmacéutica, que comprende: la forma 3 del polimorfo; y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En este documento se describe un kit que comprende una composición farmacéutica, que comprende: la forma 7 del polimorfo; y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico.

40 En una variación, la sal mesilato es la sal bis-mesilato de fórmula IA. En una variación particular, la sal mesilato es la forma 3 de la sal bis-mesilato de fórmula IA, la forma 7 de la sal bis-mesilato de fórmula IA, o una mezcla de las mismas. Como se describe en este documento, la forma 3 y la forma 7 son formas polimórficas de una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I. Por ejemplo, la forma 3 es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I.

45 En una realización, el kit comprende instrucciones para su uso en el tratamiento de cáncer o afecciones inflamatorias. En una variación particular, las instrucciones están dirigidas al uso de la composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer, incluidos, por ejemplo, leucemia o linfoma. En determinadas realizaciones, el cáncer es leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgking indolente (iNHL), iNHL refractario, linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma linfoplasmocítico (LPL) y linfoma de zona marginal (MZL). En determinadas realizaciones, el cáncer es leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgking indolente (iNHL), iNHL refractario, linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular, macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma de células T, Linfoma de células B y linfoma difuso de células B grandes (DLBCL). En una realización, el cáncer es leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL) o leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL). En algunas realizaciones, el cáncer es MCL, DLBCL, iNHL, FL, MZL, LPL, SLL o WM. En otras realizaciones, el cáncer es CLL, MCL, DLBCL, iNHL (que incluye, por ejemplo, iNHL no FL) o FL.

5 El linfoma no Hodgkin abarca las enfermedades de células B indolentes que incluyen, por ejemplo, linfoma folicular, linfoma linfoplasmocítico, macroglobulinemia de Waldenstrom y linfoma de zona marginal, así como los linfomas agresivos que incluyen, por ejemplo, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y linfoma de células del manto (MCL). En una realización, el cáncer es linfoma no Hodgkin indolente (iNHL). En otra realización, el cáncer es iNHL no FL.

En una variación particular, las instrucciones están dirigidas al uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad autoinmune. Ciertas realizaciones de una enfermedad autoinmune incluyen asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus.

10 En los kits se puede usar cualquier composición farmacéutica descrita en la presente divulgación, al igual que si todas y cada una de las composiciones se enumeraran específica e individualmente para su uso en un kit. Por ejemplo, en una realización, un kit puede comprender: a) aproximadamente 34 % p/p de una sal mesilato (incluidas, por ejemplo, una sal mono-mesilato o bis-mesilato) de un compuesto de fórmula I; b) aproximadamente 15 % p/p de HPMC; c) aproximadamente 22 % p/p de manitol; d) aproximadamente 10 % p/p de crospovidona; y e) de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p de poloxámero. En otra realización, un kit puede comprender: a) aproximadamente 34 % p/p de una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo; b) aproximadamente 15 % p/p de HPMC; c) aproximadamente 22 % p/p de manitol; d) aproximadamente 10 % p/p de crospovidona; y e) de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p de poloxámero. En otra realización más, un kit puede comprender: a) aproximadamente 34 % p/p de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I; b) aproximadamente 15 % p/p de HPMC; c) aproximadamente 22 % p/p de manitol; d) aproximadamente 10 % p/p de crospovidona; y e) de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p de poloxámero. En otra realización más, un kit puede comprender: a) aproximadamente 34 % p/p de la forma 3 del polimorfo, la forma 7 del polimorfo o una combinación de los mismos; b) aproximadamente 15 % p/p de HPMC; c) aproximadamente 22 % p/p de manitol; d) aproximadamente 10 % p/p de crospovidona; y e) de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p de poloxámero.

25 Artículos de fabricación

Se describen artículos de fabricación que comprenden un recipiente en el que se describen una composición farmacéutica que comprende una sal mesilato (incluida, por ejemplo, una sal bis-mesilato) de un compuesto de fórmula I y al menos un polímero farmacéuticamente aceptable. El artículo de fabricación puede ser un frasco, vial, ampolla, aplicador desechable de un solo uso o similares, que contiene la composición farmacéutica descrita en la presente divulgación. El recipiente puede estar formado por una variedad de materiales, tal como vidrio o plástico y, en un aspecto, también contiene una etiqueta en el recipiente o asociada con este que indica las instrucciones de uso en el tratamiento del cáncer o afecciones inflamatorias.

35 En este documento se describe un artículo de fabricación que comprende una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo. En este documento se describe un artículo de fabricación que comprende una sal bis-mesilato, hidrato de un compuesto de fórmula I. En este documento se describe un artículo de fabricación que comprende una sal mesilato de fórmula IA o IB, o un hidrato de la misma. En este documento se describe un artículo de fabricación que comprende una sal mesilato, hidrato de fórmula IA o IB. En un aspecto, se proporciona un artículo de fabricación que comprende la forma 3 del polimorfo. En este documento se describe un artículo de fabricación que comprende la forma 7 del polimorfo. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el artículo de fabricación puede comprender además una etiqueta que contiene instrucciones para el uso de la sal mesilato.

45 También se describen formas de dosificación unitaria de la composición farmacéutica que comprenden una sal mesilato (que incluye, por ejemplo, una sal mono-mesilato o bis-mesilato) de un compuesto de fórmula I y al menos un polímero farmacéuticamente aceptable.

50 En este documento se describe una dosificación unitaria que comprende una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo. En este documento se describe una dosificación unitaria que comprende una sal bis-mesilato, hidrato de un compuesto de fórmula I. En este documento se describe una dosificación unitaria que comprende una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I. En este documento se describe una dosificación unitaria que comprende una sal mesilato, hidrato de fórmula IA o IB. En un aspecto, se proporciona una dosificación unitaria que comprende la forma 3 del polimorfo. En este documento se describe una dosificación unitaria que comprende la forma 7 del polimorfo. En cualquiera de las realizaciones anteriores, la dosificación unitaria es un comprimido.

55 En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria comprende desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1800 mg, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1500 mg, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1300 mg, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 600 mg, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 10 mg a

- aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, o aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 200 mg a aproximadamente 350 mg, o aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, o aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 600 mg o aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg, o aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 1600 de una sal mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo; o en determinadas realizaciones, de una sal mono-mesilato o bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, un hidrato del mismo; o en una realización, de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I; o en otra realización, de la forma 3 del polimorfo, la forma 7 del polimorfo o una combinación de las mismas. En determinadas realizaciones, la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1200 mg, o aproximadamente 1300 mg de una sal mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo; o en determinadas realizaciones, de una sal mono-mesilato o bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, un hidrato del mismo; o en una realización, de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I; o en otra realización, de la forma 3 del polimorfo, la forma 7 del polimorfo o una combinación de las mismas.
- En algunas de las realizaciones anteriores, la forma de dosificación unitaria comprende además al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Las dosis para la administración oral descritas anteriormente se pueden administrar una vez al día (QD) o dos veces al día (BID). En algunas realizaciones, una sal mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo; o en determinadas realizaciones, una sal mono-mesilato o bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, un hidrato del mismo; o en una realización, una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I; o en otra realización, la forma 3 del polimorfo, forma 7 del polimorfo o una combinación de las mismas, o una composición farmacéutica de cualquiera de los anteriores, se administra por vía oral en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 mg QD, aproximadamente 2 mg QD, aproximadamente 5 mg QD, aproximadamente 10 mg QD, aproximadamente 15 mg QD, aproximadamente 20 mg QD, aproximadamente 25 mg QD, aproximadamente 30 mg QD, aproximadamente 35 mg QD, aproximadamente 40 mg QD, aproximadamente 45 mg QD, aproximadamente 50 mg QD, aproximadamente 75 mg QD, aproximadamente 100 mg QD, aproximadamente 125 mg QD, aproximadamente 150 mg QD, aproximadamente 175 mg QD, aproximadamente 200 mg QD, aproximadamente 225 mg QD, aproximadamente 250 mg QD, aproximadamente 300 mg QD, aproximadamente 350 mg QD, aproximadamente 400 mg QD, aproximadamente 450 mg QD, aproximadamente 500 mg QD, aproximadamente 550 mg QD, aproximadamente 600 mg QD, aproximadamente 650 mg QD, aproximadamente 700 mg QD, aproximadamente 750 mg QD, aproximadamente 800 mg QD, aproximadamente 850 mg QD, aproximadamente 900 mg QD, aproximadamente 950 mg QD, o aproximadamente 1000 mg QD. En algunas realizaciones, una sal mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo; o en determinadas realizaciones, una sal mono-mesilato o bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, un hidrato del mismo; o en una realización, una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I; o en otra realización, la forma 3 del polimorfo, forma 7 del polimorfo, o una combinación de las mismas, o una composición farmacéutica de cualquiera de los anteriores, se administra por vía oral en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 mg BID, aproximadamente 2 mg BID, aproximadamente 5 mg BID, aproximadamente 10 mg BID, aproximadamente 15 mg BID, aproximadamente 20 mg BID, aproximadamente 25 mg BID, aproximadamente 30 mg BID, aproximadamente 35 mg BID, aproximadamente 40 mg BID, aproximadamente 45 mg BID, aproximadamente 50 mg BID, aproximadamente 75 mg BID, aproximadamente 100 mg BID, aproximadamente 125 mg BID, aproximadamente 150 mg BID, aproximadamente 175 mg BID, aproximadamente 200 mg BID, aproximadamente 225 mg BID, aproximadamente 250 mg BID, aproximadamente 300 mg BID, aproximadamente 350 mg BID, aproximadamente 400 mg BID, aproximadamente 450 mg BID, aproximadamente 500 mg BID, aproximadamente 550 mg BID, aproximadamente 600 mg BID, aproximadamente 650 mg BID, aproximadamente 700 mg BID, aproximadamente 750 mg BID, aproximadamente 800 mg BID, aproximadamente 850 mg BID, aproximadamente 900 mg BID, aproximadamente 950 mg BID, o aproximadamente 1000 mg BID.

Por ejemplo, en ciertas variaciones, se describe un comprimido que comprende una sal mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo; o en determinadas realizaciones, una sal mono-mesilato o bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, un hidrato del mismo; o en una realización, una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I; o en otra realización, la forma 3 del polimorfo, la forma 7 del polimorfo o una combinación de las mismas, en la que el comprimido se administra por vía oral a un ser humano que lo necesita en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 mg BID, aproximadamente 2 mg BID, aproximadamente 5 mg BID, aproximadamente 10 mg BID, aproximadamente 15 mg BID, aproximadamente 20 mg BID, aproximadamente 25 mg BID, aproximadamente 30 mg BID, aproximadamente 35 mg BID, aproximadamente 40 mg BID, aproximadamente 45 mg BID, aproximadamente 50 mg BID, aproximadamente 75 mg BID, aproximadamente 100 mg BID, aproximadamente 125 mg BID, aproximadamente 150 mg BID, aproximadamente 175 mg BID, aproximadamente 200 mg BID, aproximadamente 225 mg BID, aproximadamente 250 mg BID, aproximadamente 300 mg BID, aproximadamente 350 mg BID, aproximadamente 400 mg BID, aproximadamente 450 mg BID, aproximadamente 500 mg BID, aproximadamente 550 mg BID, aproximadamente 600 mg BID, aproximadamente 650 mg BID, aproximadamente 700 mg BID, aproximadamente 750 mg BID, aproximadamente 800 mg BID, aproximadamente 850 mg BID, aproximadamente 900 mg BID, aproximadamente 950 mg BID, o aproximadamente 1000 mg BID.

- aproximadamente 550 mg BID, aproximadamente 600 mg BID, aproximadamente 650 mg BID, aproximadamente 700 mg BID, aproximadamente 750 mg BID, aproximadamente 800 mg BID, aproximadamente 850 mg BID, aproximadamente 900 mg BID, aproximadamente 950 mg BID, o aproximadamente 1000 mg BID. En una variación de lo anterior, el ser humano tiene una afección seleccionada del grupo que consiste en linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström (LPL/WM), linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de zona marginal (MZL), linfoma folicular (FL), linfoma difuso linfoma de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL) y leucemia linfocítica crónica (CLL), o cualquier combinación de los mismos. En otra variación de cualquiera de los anteriores, el ser humano es (i) refractario y/o (ii) en recaída después del tratamiento con al menos una terapia para un linfoma no Hodgkin indolente no FL. En determinadas realizaciones, el linfoma no Hodgkin indolente no FL es linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström (LPL/WM), linfoma linfocítico pequeño (SLL) o linfoma de zona marginal (MZL). En otra variación, el ser humano es (i) refractario y/o (ii) en recaída después del tratamiento con al menos una terapia para el linfoma folicular (FL). En otra variación, el ser humano es (i) refractario y/o (ii) en recaída después del tratamiento con al menos una terapia para el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL). En otra variación, el ser humano es (i) refractario y/o (ii) en recaída después del tratamiento con al menos una terapia para el linfoma de células del manto (MCL). En otra variación más, el ser humano es (i) refractario y/o (ii) en recaída después del tratamiento con al menos una terapia para la leucemia linfocítica crónica (CLL). En otra variación más, el ser humano es (i) refractario y/o (ii) en recaída después del tratamiento con un inhibidor de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), un inhibidor de la tirosina quinasa bruto (BTK) o un receptor de células B (BCR) para la leucemia linfocítica crónica (CLL).
- Cualquier composición farmacéutica descrita en la presente divulgación se puede usar en los artículos de fabricación, lo mismo que si todas y cada una de las composiciones estuvieran listadas específicamente e individualmente para su uso en un artículo de fabricación. Por ejemplo, en una realización, un artículo de fabricación puede comprender: a) aproximadamente 34 % p/p de una sal mesilato (que incluye, por ejemplo, una sal mono-mesilato o bis-mesilato) de un compuesto de fórmula I; b) aproximadamente 15 % p/p de HPMC; c) aproximadamente 22 % p/p de manitol; d) aproximadamente 10 % p/p de crospovidona; y e) de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p de poloxámero. En otra realización, un artículo de fabricación puede comprender: a) aproximadamente 34 % p/p de una sal bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, o un hidrato del mismo; b) aproximadamente 15 % p/p de HPMC; c) aproximadamente 22 % p/p de manitol; d) aproximadamente 10 % p/p de crospovidona; y e) de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p de poloxámero. En otra realización más, un artículo de fabricación puede comprender: a) aproximadamente 34 % p/p de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I; b) aproximadamente 15 % p/p de HPMC; c) aproximadamente 22 % p/p de manitol; d) aproximadamente 10 % p/p de crospovidona; y e) de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p de poloxámero. En otra realización más, un artículo de fabricación puede comprender: a) aproximadamente 34 % p/p de la forma 3 del polimorfo, la forma 7 del polimorfo o una combinación de las mismas; b) aproximadamente 15 % p/p de HPMC; c) aproximadamente 22 % p/p de manitol; d) aproximadamente 10 % p/p de crospovidona; y e) de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p de poloxámero.

Ejemplos

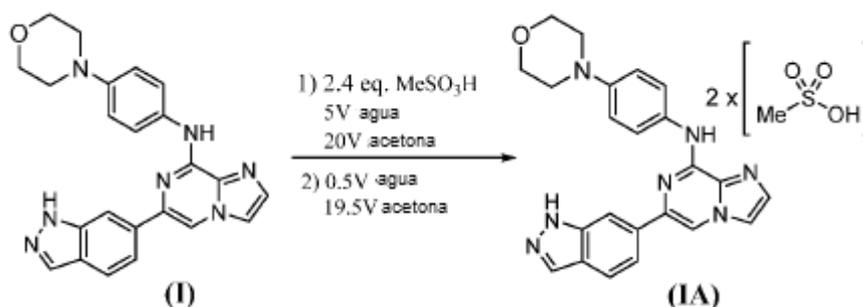
- Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar las realizaciones preferidas de la divulgación. Los expertos en la técnica deberían apreciar que las técnicas descritas en este documento representan técnicas que se aplican en la práctica de la divulgación. Los expertos en la técnica deberían, a la luz de la presente divulgación, apreciar que se pueden realizar cambios en el y todavía obtener un resultado tipo o similar sin apartarse del alcance de la divulgación.

- Los polimorfos descritos en este documento se pueden caracterizar por diversos métodos conocidos en la técnica, tales como patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis gravimétrico térmico (TGA), sorción dinámica de vapor (DVS), difracción de rayos X monocristalino, resonancia magnética nuclear (RMN, por ejemplo, ¹H RMN), incluidos, por ejemplo, los métodos descritos en los ejemplos 4A, 4B, 4C, 5A, 5B, 6A, 6B y 11. Con respecto a la forma 3 del polimorfo, se proporcionan patrones de XRPD de ejemplo en las figuras 1A y 1B; en las figuras 3A, 3B y 3C se proporcionan perfiles de ejemplo de DSC y TGA.; En las figuras 5A y 5C se proporcionan gráficos DVS de ejemplo; y se proporciona un espectro de ¹H RMN de ejemplo en la figura 13. Con respecto a la forma 7 del polimorfo, se proporcionan patrones XRPD representativos en las figuras 2A y 2B; En las figuras 4A, 4B y 4C se proporcionan datos de ejemplo de DSC y TGA.; En las figuras 5B y 5D se proporcionan gráficos DVS de ejemplo.; y se proporciona un espectro de ¹H RMN de ejemplo en la figura 14.

En los siguientes ejemplos, el término "X" se refiere a equivalentes en peso y "V" se refiere a equivalentes en volumen. "RH" se refiere a la humedad relativa.

Ejemplo 1: Síntesis de la forma 3 del polimorfo

- Los métodos de preparación en general de diversas formas del compuesto de fórmula I pueden encontrarse en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 8,450,321 y 8,455,493. El siguiente es un método de producción de la forma 3 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I (y también se puede describir como un polimorfo de un monohidrato del compuesto de fórmula IA mostrado en el esquema de reacción a continuación).

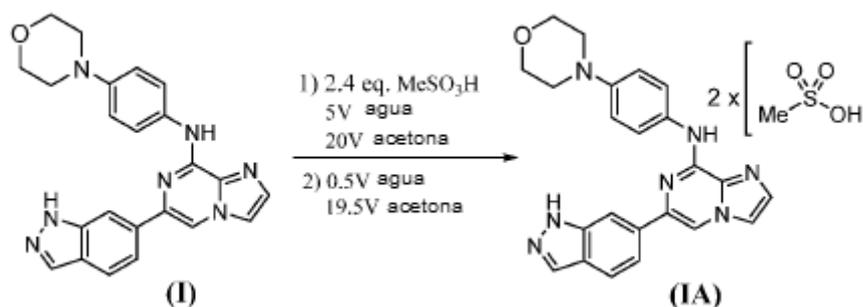


Se agregó un compuesto de fórmula I (1.0 X) al reactor A. Se agregaron ácido metanosulfónico (0.56 X, 2.40 eq), agua (4 X, 4 V) y acetona (3.2 X, 4 V) al reactor B. Se agregó el contenido del reactor B al reactor A mientras se mantenía la temperatura en el reactor A por debajo de 35 °C. Después de que los sólidos se disolvieron, el contenido del reactor A se transfirió al reactor B. El reactor A se enjuagó con agua (1 X, 1 V) y acetona (0.8 X, 1 V) y se transfirió al reactor B. La temperatura del reactor B se ajustó a 19-25 °C. Con alta agitación, se agregó acetona (11.9 X, 15 V) al reactor B. La temperatura del reactor B se ajustó a 0-6 °C y el contenido del reactor B se mezcló durante 5 h, luego se filtró y se enjuagó con acetona. (4.0 X, 5 V) para proporcionar la forma 7 del polimorfo. La forma 7 se secó al vacío a 60 °C hasta que se alcanzó un peso constante. Los patrones representativos de XRPD y DSC de la forma 7 del polimorfo se muestran en las figuras 2A y 4A, respectivamente.

La forma 7 de polimorfo aislada se agregó a las semillas de la forma 3 de polimorfo de un compuesto de fórmula IA (0.01 X, 1 % en moles) en el reactor B. Se agregaron acetona (15.4 X, 19.5 V) y agua (0.5 X, 0.5 V) al reactor B y se mezclaron a 19-25 °C hasta que la forma 7 del polimorfo se convirtió en la forma 3. La conversión se controló mediante XRPD o DSC. Los contenidos del reactor B se filtró, se enjuagó con acetona (2.4 X, 3 V) y se secó al vacío a 60 °C hasta que se alcanzó un peso constante. Los patrones representativos de XRPD y DSC de la forma 3 del polimorfo de un compuesto de fórmula IA se muestran en las figuras 1A y 3A, respectivamente. Se muestran en las figuras 1B y 3C otros patrones representativos de XRPD y DSC de la forma 3 del polimorfo de un compuesto de fórmula IA., respectivamente.

Ejemplo 2: Síntesis alternativa de la forma 3 del polimorfo

El siguiente es un método de producción de la forma 3 del polimorfo, una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I (que también se puede describir como un polimorfo de un monohidrato del compuesto de fórmula IA mostrado en el esquema de reacción abajo).

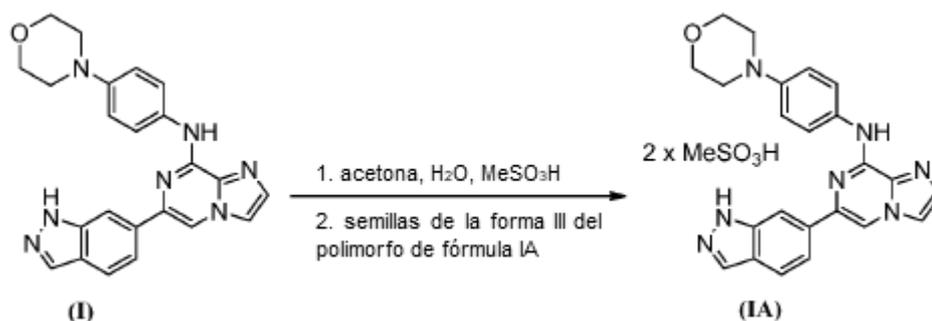


La forma 7 del polimorfo se obtuvo como se describe en el ejemplo 1.

La forma 7 de polimorfo aislada se agregó a las semillas de la forma 3 del polimorfo de un compuesto de fórmula IA (0.01 X, 1 % en moles) en el reactor B. Se agregaron acetona (15.0 X, 19.0 V) y agua (1.0 X, 1.0 V) al reactor B. Los contenidos del reactor B se calentó a reflujo (aproximadamente 55 °C) hasta que la forma 7 del polimorfo se convirtió en la forma 3. La conversión se controló mediante XRPD o DSC. Los contenidos del reactor B era una lechada y se enfrió a 19-25 °C, luego se filtró, se enjuagó con acetona (2.4 X, 3 V) y se secó al vacío a 60 °C hasta que se alcanzó un peso constante para proporcionar la forma 3 del polimorfo. Los patrones representativos de XRPD y DSC de la forma 3 del polimorfo de un compuesto de fórmula IA se muestran en las figuras 1A y 3A, respectivamente. En las figuras se muestran otros patrones representativos de XRPD y DSC de la forma 3 del polimorfo de un compuesto de fórmula IA, 1B y 3C, respectivamente.

Ejemplo 3: Síntesis en un recipiente de la forma 3 del polimorfo

El siguiente es un método de producción de la forma 3 del polimorfo, una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I (que también se puede describir como un polimorfo de un monohidrato del compuesto de fórmula IA mostrado en el esquema de reacción a continuación) a partir de un compuesto de fórmula I (como base libre). El método descrito usa un solo reactor en la conversión de un compuesto de fórmula I en forma 3 del polimorfo, y no requiere el aislamiento de un compuesto intermedio.



Se agregó un compuesto de fórmula I (1.0 X) a acetona (14.2 X, 18V) en el reactor A y se mezcló. Se agregó agua (0.8 X, 0.8 V) al reactor A, seguido del ácido metanosulfónico (0.48 X, 2.05 eq). Se bombeó acetona (0.9 X, 1.2 V) para enjuagar las líneas hacia el reactor A con acetona. Los contenidos del reactor A se calentaron a reflujo (aproximadamente 55 °C) durante aproximadamente 2 horas. Se agregaron semillas de la forma 3 del polimorfo (0.015 X, 1 % en moles) al reactor A y los contenidos se mezclaron a reflujo para convertir un compuesto de fórmula IA en forma 3 del polimorfo. La conversión se controló mediante XRPD. Los contenidos del reactor se enfriaron a 19-25 °C, se filtró, se enjuagó con acetona (4.0 X, 5 V) y se secó al vacío a 60 °C. Los patrones representativos de XRPD y DSC de la forma 3 del polimorfo de un compuesto de fórmula IA se muestran en las figuras 1A y 3A, respectivamente. En las figuras 1B y 3C se muestran otros patrones representativos de XRPD y DSC de la forma 3 del polimorfo de un compuesto de fórmula IA, respectivamente.

Ejemplo 4A: Mediciones de XRPD de la forma 3 del polimorfo y la forma 7 del polimorfo

Este ejemplo describe las condiciones experimentales y los datos para las mediciones de XRPD de la forma 3 del polimorfo y la forma 7 del polimorfo.

Forma 3 del polimorfo

Los patrones de XRPD se recogieron con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD usando un haz incidente de radiación de Cu producido usando una fuente Optix de enfoque fino y largo. Se usó un espejo multicapa graduado elípticamente para enfocar los rayos Cu K α X a través de la muestra y sobre el detector. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640d) para verificar que la posición observada del pico de Si 111 es consistente con la posición certificada por NIST. Se colocó una muestra de la muestra entre películas de 3 μ m de espesor y se analizó en geometría de transmisión. Para minimizar el fondo generado por el aire se usaron un freno de haz, una extensión antidispersión corta y un borde de cuchilla antidispersión. Se usaron rendijas de Soller para los haces incidente y difractado para minimizar el ensanchamiento de la divergencia axial. Los patrones de difracción se recolectaron usando un detector de barrido sensible a la posición (X'Celerator) ubicado a 240 mm de la muestra y el software Data Collector v. 2.2b. Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón se muestran encima de la imagen en la sección de Datos de este informe, incluida la ranura de divergencia (DS) antes del espejo. Los picos prominentes se seleccionan de los picos observados identificando preferiblemente picos de ángulo bajo, que no se solapan, con fuerte intensidad.

En la figura 1A se muestra un patrón de XRPD de ejemplo de la forma 3 del polimorfo. Con referencia a la figura 1A, los XRPD característicos reflexiones 2θ (± 0.2 grados) para la forma 3 son 13.75, 16.90, 22.88, y 26.06.

Forma 7 del polimorfo

Los patrones de XRPD se recogieron usando un difractómetro de rayos X en polvo PANalytical X'Pert MPD Pro configurado con una etapa de reflectancia con giro, intervalo de adquisición de datos: 2-40 grados 2θ , ánodo de cobre (Cu); Radiación K α 1/K α 2; corriente del tubo 40 mA; tensión del tubo 45 kV; divergencia automática y ranuras anti-dispersión. Las muestras se prepararon para su análisis distribuyendo material sólido como una capa delgada sobre un soporte de silicón. Cada soporte se montó en una etapa de reflectancia/transmitancia y se rotó durante la adquisición de datos.

En la figura 2A se muestra un modelo de XRPD de ejemplo de forma 7 del polimorfo. Con referencia a la figura 2A, las reflexiones características XRPD 2θ (± 0.2 grados) para la forma 7 son 4.94, 9.82, y 26.68.

Ejemplo 4B: Mediciones de XRPD de la forma 3 del polimorfo y la forma 7 del polimorfo

Este ejemplo describe las condiciones experimentales y los datos para las mediciones de XRPD de la forma 3 del polimorfo y forma 7 del polimorfo.

5 Se recogieron patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD) en un difractorómetro Bruker AXS C2 GADDS usando radiación Cu K α (40 kV, 40 mA), platina XYZ automatizada, microscopio de video láser para posicionamiento automático de muestras y un detector de área bidimensional HiStar. La óptica de rayos X consta de un único espejo multicapa de Göbel acoplado a un colimador estenopeico de 0.3 mm. Se lleva a cabo una verificación de rendimiento semanal usando un corindón (placa plana) estándar certificado NIST 1976.

10 La divergencia del haz, esto es, el tamaño eficaz del haz de rayos X en la muestra, fue de aproximadamente 4 mm. Se empleó un modo de barrido continuo $\theta - \theta$ con una distancia muestra-detector de 20 cm que da un intervalo 2θ eficaz de $3.2^\circ - 29.7^\circ$. Normalmente, la muestra se expondría al haz de rayos X durante 120 segundos. El software usado para la recolección de datos fue GADDS para XP/2000 4.1.43 y los datos fueron analizados y presentados usando *Diffraction Plus* EVA v15.0.0.0.

15 Condiciones ambientales: las muestras procesadas en condiciones ambientales se prepararon como muestras de placa plana usando polvo tal como se recibió sin moler. Aproximadamente 1 - 2 mg de la muestra se presionaron ligeramente sobre un portaobjetos de vidrio para obtener una superficie plana.

Condiciones no ambientales: las muestras procesadas en condiciones no ambientales se montaron en una oblea de silicio con compuesto conductor de calor. Luego, la muestra se calentó a la temperatura apropiada a $20^\circ\text{C}/\text{min}$ y posteriormente se mantuvo isotérmicamente durante 1 minuto antes de que se iniciara la recopilación de datos.

20 Ejemplo 4C: Mediciones de XRPD de la forma 3 del polimorfo y la forma 7 del polimorfo

Este ejemplo describe las condiciones experimentales y los datos para las mediciones de XRPD de la forma 3 del polimorfo y forma 7 del polimorfo.

25 Se recogieron patrones de difracción de polvo de rayos X (XRPD) en un difractorómetro Bruker D8 usando radiación Cu K α (40 kV, 40 mA), goniómetro $\theta-2\theta$ y divergencia de V4 y rendijas receptoras, un monocromador Ge y detector Lynxeye. El rendimiento del instrumento se verifica usando un estándar certificado de Corindón (NIST 1976). El software usado para la recopilación de datos fue *Diffraction Plus* XRD Commander v2.6.1 y los datos se analizaron y presentaron usando *Diffraction Plus* EVA v15.0.0.0.

30 Las muestras se procesaron en condiciones ambientales como muestras de placa plana usando polvo tal como se recibió. La muestra se empaquetó suavemente en una cavidad cortada en una oblea de silicio pulida de fondo cero (510). La muestra se rotó en su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recopilación de datos son:

Rango angular: 2 a $42^\circ 2\theta$

Tamaño de la etapa: $0.05^\circ 2\theta$

Tiempo de recolección: 0.5 s/etapa

35 Las muestras procesadas en condiciones no ambientales: se colocaron aproximadamente 40 mg de la muestra en un portamuestras recubierto de Ni en condiciones ambientales. La muestra se cargó a 25°C . A continuación, la muestra se calentó a la temperatura apropiada. Los detalles de la recopilación de datos son:

Rango angular: 3 a $30^\circ 2\theta$

Tamaño de la etapa: $0.05^\circ 2\theta$

Tiempo de recolección: 0.5 s/etapa

40 Ejemplo 5A: Mediciones DSC de la forma 3 del polimorfo y la forma 7 del polimorfo

Este ejemplo describe las condiciones experimentales y los datos para las mediciones de calorimetría de barrido diferencial modulado (mDSC) y análisis gravimétrico térmico (TGA) de la forma 3 del polimorfo y forma 7 del polimorfo.

45 La DSC se realizó con aproximadamente 2 a 5 mg de sólido en una bandeja de aluminio con un orificio, calentado a $2^\circ\text{C}/\text{min}$ con una modulación de $\pm 0.8^\circ\text{C}$ cada 60 segundos bajo purga de nitrógeno seco usando instrumentos TA (New Castle, DE, EE.UU.) modelo 1000. La TGA se realizó con aproximadamente 2 a 5 mg de sólido calentado a una velocidad de 2 o $10^\circ\text{C}/\text{min}$ usando TA Instruments (New Castle, DE, EE.UU.) modelo 500.

Forma 3 del polimorfo

El termograma DSC y la superposición de los termogramas DSC y TGA de la forma 3 del polimorfo se muestran en las figuras 3A y 3B, respectivamente. Se observó que el patrón de DSC característico de la forma 3 tiene tres endotermos que comienzan a 109 °C, 206 °C y 255 °C. El evento principal observado en el termograma DSC fue la fusión a 260 °C con descomposición simultánea. Se observó una endotermia menor a ~170 °C y una exotermia menor a ~210 °C, cuyos orígenes se desconocían. El termograma TGA de la forma 3 de este ejemplo muestra un cambio escalonado de ~ 3 % entre la temperatura de 75 °C y 100 °C que podría deberse a la pérdida de disolvente residual. Se observó otro cambio escalonado aproximadamente 200 °C, que coincide con la pequeña exotermia en el termograma DSC. Se observó que la descomposición principal comenzaba aproximadamente los 230 °C.

Forma 7 del polimorfo

- 10 El termograma DSC y la superposición de los termogramas DSC y TGA de la forma 7 se muestran en las figuras 4A y 4B, respectivamente. Se observaron dos pequeñas endotermias a ~ 110 °C y 170 °C antes del inicio de la descomposición a ~ 280 °C. El flujo de calor inverso muestra una tg típica a 170 °C, lo que puede indicar que la endotermia mostrada en el flujo de calor total a la misma temperatura no es un evento de fusión. Estas propiedades térmicas pueden ser compatibles con un estado de cristal líquido. El termograma TGA de la forma 7 muestra cambios en dos etapas de ~ 1 % cada uno por debajo de 80 °C, lo que podría deberse a la pérdida de disolvente residual. El sitio de descomposición se observó a ~ 220 °C, que es similar al termograma DSC.

Ejemplo 5B: Mediciones DSC de la forma 3 del polimorfo y la forma 7 del polimorfo

Este ejemplo describe las condiciones experimentales y los datos para las mediciones de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis gravimétrico térmico (TGA) de la forma 3 y forma 7 del polimorfo.

- 20 Los datos de DSC se recogieron en un Mettler DSC 823E equipado con un muestreador automático de 34 posiciones. El instrumento fue calibrado para energía y temperatura usando indio certificado. Normalmente, se calentaron 0.5-3 mg de cada muestra, en una bandeja de aluminio con orificios de alfiler, a 10 °C/min desde 25 °C a 300 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 50 ml/min sobre la muestra. El software de control de instrumentos y análisis de datos fue STARe v12.1. Los datos de TGA se recogieron en un Mettler TGA/SDTA 851e equipado con un muestreador automático de 34 posiciones. El instrumento se calibró en temperatura usando indio certificado.
- 25 cargaron de 5 a 30 mg de cada muestra en un crisol de aluminio pesado previamente y se calentó a 10 °C/min desde la temperatura ambiente hasta 350 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 50 ml/min sobre la muestra. El software de control de instrumentos y análisis de datos fue STARe v12.1.

- 30 En las figuras 3C y 4C se muestran termogramas de ejemplo de DSC y TGA de la forma 3 del polimorfo y forma 7 del polimorfo, respectivamente.

Ejemplo 6A: Estudios de higroscopicidad de la forma 3 del polimorfo y la forma 7 del polimorfo

Este ejemplo demuestra la estabilidad física superior de la forma 3 del polimorfo en comparación con la forma 7 del polimorfo.

- 35 Se determinó la higroscopicidad de la forma 3 del polimorfo y la forma 7 del polimorfo a 25 °C mediante sorción dinámica de vapor (DVS) usando un balance automático de sorción de vapor (Q5000SA; TA instruments, New Castle, DE). La higroscopicidad se estudió en función de la humedad relativa (RH) en el intervalo de 0 a 90 %. Aproximadamente 10 mg de muestra sólida se colocaron directamente en la copa de muestra DVS de cuarzo de 13 mm y se equilibraron a 0 % de humedad relativa (RH) hasta que se alcanzó un peso constante. Después del equilibrio, la RH se incrementó en incrementos del 10 % para alcanzar el 90 % y se controló la absorción de agua. Para la desorción, la humedad relativa disminuyó de manera similar para lograr un ciclo completo de sorción/desorción.

Para todos los experimentos, el instrumento se hizo funcionar en modo dm/dt (variación de masa a lo largo del tiempo) para determinar cuándo se alcanzó el equilibrio. Se seleccionó un valor fijo de dm/dt de $0.0010 \text{ \% min}^{-1}$ para todos los segmentos de RH. Para estos experimentos se seleccionó una etapa máxima de 360 minutos y una etapa mínima de 60 minutos.

- 45 No se observó que la forma 3 del polimorfo fuera higroscópica a una RH del 70 % e inferior. Por encima del 70 % de RH, se observó que absorbía una gran cantidad de humedad. Al 90 %, se observó que la adsorción de agua alcanzó ~ 28 %. Se observó que la adsorción de agua era irreversible como lo indica la existencia de una gran histéresis. Al final del experimento DVS, se recogió la muestra y se analizó mediante XRPD que mostró que la muestra se había convertido en la forma 7. Véase la figura 6.

- 50 Se observó que la forma 7 del polimorfo era altamente higroscópica. Se observó que adsorbe agua continuamente en todas las RH probadas. Al 40 % de RH, se observó que la ganancia de peso era cercana al 10 %. Sin embargo, se observó que la ganancia de peso al 90 % de RH era ~22 %, que es menor que la de la forma 3. A medida que disminuye la RH, la muestra pierde peso y se observó que la ganancia de peso volvía casi a cero al 0 % de RH.

- 55 En resumen, hasta un 70 % de RH, no se observó que la forma 3 del polimorfo fuera higroscópica y presenta una mayor estabilidad en comparación con la forma 7 que adsorbe agua por debajo del 70 % de RH.

Ejemplo 6B: Estudios de higroscopicidad de la forma 3 y forma 7 del polimorfo

Este ejemplo demuestra las estabildades físicas de la forma 3 del polimorfo y la forma 7 del polimorfo.

5 Las isotermas de sorción se obtuvieron usando un analizador de sorción de humedad Hiden IGASorp, controlado por el software CFRSorp. La temperatura de la muestra se mantuvo a 25 °C mediante un baño de agua de recirculación Huber. La humedad se controló mezclando corrientes de nitrógeno seco y húmedo, con una velocidad de flujo total de 250 ml/min. La humedad relativa (RH) se midió con una sonda Vaisala RH calibrada (intervalo dinámico de 0 - 95 % de RH), ubicada cerca de la muestra. El cambio de peso (relajación de masa) de la muestra en función del % de RH fue controlado constantemente por la microbalanza (precisión ±0.001 mg).

10 Se colocaron 10 - 20 mg de muestra en una cesta de acero inoxidable de malla tarada en condiciones ambientales. La muestra se cargó y descargó al 40 % de RH y 25 °C (condiciones típicas de la habitación).

Se realizó una isoterma de absorción de humedad como se indica en la tabla 1 a continuación (2 barridos que dan 1 ciclo completo). La isoterma estándar se realizó a 25 °C a intervalos de 10 % de RH en un intervalo de 0 a 90 % de RH.

Tabla 1. Parámetros del método para experimentos Hiden IGASorp

Parámetros	Valores
Adsorción - Barrido 1	40 - 90
Desorción/Adsorción - Barrido 2	85 - Seco, Seco - 40
Intervalos (% de RH)	10
Número de barridos	2
Velocidad de flujo (ml/min)	250
Temperatura (°C)	25
Estabilidad (°C/min)	0.05
Tiempo mínimo de sorción (horas)	1
Tiempo máximo de sorción (horas)	4
Modo	AF2
Precisión (%)	98

15 El software usa un procedimiento de minimización de mínimos cuadrados junto con un modelo de relajación de masa, para predecir un valor asintótico. El valor de relajación de masa medido debe estar dentro del 5 % del predicho por el software, antes de seleccionar el siguiente valor de % de RH. El tiempo mínimo de equilibrado se estableció en 1 hora y el máximo en 4 horas. El análisis de los datos se llevó a cabo usando el software IGASorp Systems v 6.50.55. La muestra se recuperó después de completar la isoterma y se volvió a analizar por XRPD.

20 En otros casos, también se obtuvieron isotermas de sorción usando un analizador de sorción de humedad intrínseco SMS DVS, controlado por el software DVS Intrinsic Control v1.0.1.2 (o v 1.0.1.3). La temperatura de la muestra se mantuvo a 25 °C mediante los controles del instrumento. La humedad se controló mezclando corrientes de nitrógeno seco y húmedo, con una velocidad de flujo total de 200 ml/min. La humedad relativa se midió con una sonda Rotronic calibrada (intervalo dinámico de 1.0 - 100 % de RH), ubicada cerca de la muestra. El cambio de peso (relajación de masa) de la muestra en función del % de RH fue controlado constantemente por la microbalanza (precisión ±0.005 mg).

25 Se colocaron 5 - 20 mg de muestra en una cesta de acero inoxidable de malla tarada en condiciones ambientales. La muestra se cargó y descargó al 40 % de RH y 25 °C (condiciones típicas de la habitación). Se realizó una isoterma de sorción de humedad como se describe en la tabla 2 a continuación (2 barridos que dan 1 ciclo completo). La isoterma estándar se realizó a 25 °C a intervalos de 10 % de RH en un intervalo de 0 a 90 % de RH. El análisis de datos se llevó a cabo usando Microsoft Excel usando DVS Analysis Suite v6.2 (o 6.1 o 6.0). La muestra se recuperó después de completar la isoterma y se volvió a analizar por XRPD.

Tabla 2. Parámetros del método para experimentos intrínsecos SMS DVS

Parámetros	Valores
Adsorción - Barrido 1	40 - 90
Desorción/Adsorción - Barrido 2	90 - 0, 0 - 40
Intervalos (% de RH)	10
Número de barridos	2
Velocidad de flujo (ml/min)	200
Temperatura (°C)	25
Estabilidad (°C/min)	0.2
Tiempo de sorción (horas)	Tiempo de espera 6 horas

5 No se observó que la forma 3 del polimorfo fuera higroscópica a una RH del 70 % e inferior (Figura 5C). Sin embargo, la forma 3 absorbe hasta ~ 20 % en peso de agua hasta un 90 % de RH a 25 °C. El análisis XRPD de la muestra después del análisis DVS muestra que el material se había convertido a la forma 7.

Se observó que la forma 7 del polimorfo era altamente higroscópica (figura 5D) y recogía ~ 21 % en peso de agua hasta un 90 % de RH a 25 °C. Se encontró que la forma era estable a temperatura ambiente entre 30-60 % de RH. Sin embargo, por debajo de este intervalo, el material se vuelve amorfo. En resumen, hasta un 70 % de RH, la forma 3 del polimorfo no es higroscópica y presenta una mejor estabilidad en comparación con la forma 7.

10 Resonancia magnética nuclear ¹H (RMN)

Los espectros de RMN se recogieron en un instrumento Bruker de 400 MHz equipado con un muestreador automático y controlado por una consola DRX400. Se adquirieron experimentos automatizados usando ICON-RMN v4.0.7 corriendo con Topspin v1.3 usando los experimentos estándar cargados de Bruker. Para la espectroscopia no rutinaria, los datos se adquirieron mediante el uso de Topspin solo.

15 Se prepararon muestras en DMSO-*d*₆, a menos que se indique lo contrario. El análisis fuera de línea se llevó a cabo usando ACD Spectrus Processor 2012. Las figuras 13 y 14 son espectros de RMN de protones de ejemplo de la forma 3 del polimorfo y forma 7 del polimorfo, respectivamente.

Ejemplo 7: Estudios de disolución intrínseca de la forma 3 del polimorfo y una sal mono-MSA de un compuesto de fórmula I

20 Este ejemplo demuestra la velocidad de disolución mejorada de la forma 3 del polimorfo (esto es, un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I) en comparación con una sal mono-mesilato de un compuesto de fórmula I.

25 Se llevaron a cabo experimentos de velocidad de disolución intrínseca usando un aparato de disco giratorio. Se prepararon discos de sustancia farmacológica comprimiendo directamente 100 mg de polvo de forma 3 del polimorfo en una matriz a una presión de 2500 psi durante 2 minutos usando una prensa hidráulica (Carver Press, Fred Carver, Nueva Jersey, EE.UU.). El área de la superficie expuesta del disco resultante fue de 0.5 cm². Para el estudio de disolución se usó un aparato de disolución de la USP regular mantenido a 37 ± 0.5 °C. Cada recipiente de disolución contenía 500 mL de medio de disolución acuoso de HCl 0.05 N o solución reguladora fosfato 20 mM de pH 6.8 con bromuro de cetiltrimetilamonio al 1 % (CTAB). El soporte del disco (troquel) se sumergió hasta la mitad en el medio de disolución y se hizo girar a 100 rpm. Se extrajeron muestras a intervalos de tiempo especificados y se analizaron por HPLC.

30 La velocidad de disolución (J) de un sólido por unidad de superficie se puede describir mediante un modelo de difusión:

$$J = \frac{DA}{h} (C_s - C_b) \quad (\text{Ecuación 2})$$

35 Donde D es el coeficiente de difusión del soluto, h es el espesor de la capa de difusión durante la disolución en la superficie del sólido, C_s es la solubilidad por saturación del sólido en el medio de disolución y C_b es su concentración en el medio a granel. Bajo condición de sumidero (C_s >> C_b), la ecuación 2 se reduce a:

$$I = \frac{DA}{h} (C_s) \quad (\text{Ecuación 3})$$

donde la velocidad de disolución es directamente proporcional a la solubilidad saturada.

Las velocidades de disolución intrínseca (IDR) del compuesto de base libre de fórmula I, la sal mono-MSA del compuesto de fórmula I y la forma 3 del polimorfo (una sal bis-MSA, monohidrato del compuesto de fórmula I) se resumen en la tabla 3 a continuación.

Tabla 3.

Propiedades fisicoquímicas	Compuesto de fórmula I, base libre	mono-MSA	Forma 3 del polimorfo (monohidrato, bis-MSA)
Solubilidad en agua (mg/mL)	< 0.00005	0.08 (pH final 1.6)	> 100 (pH final <1.5)
Velocidad de disolución intrínseca en pH 1.3 HCl 0.05 N con 0.9 % NaCl (mg/min/cm ²)	0.00046	2.5	No determinado
Velocidad de disolución intrínseca en pH 6.8 fosfato 20 mM con CTAB al 1 % (mg/min/cm ²)	No determinado	0.003	1.2

La IDR de la forma cristalina anhidra de la base libre de fórmula I es 0.00046 mg/min/cm² a pH 1.3. A pH 6.8 no se pudo determinar la velocidad de disolución intrínseca porque no se detectó ninguna base libre en el medio de disolución.

La IDR de la forma cristalina del compuesto mono-MSA de fórmula I mostró una alta dependencia del pH. Desde pH 1.3 a 6.8, la IDR disminuyó aproximadamente 1000 veces, desde 2.5 a 0.003 mg/min/cm². Por el contrario, la IDR de la forma cristalina de la forma 3 del polimorfo mostró una IDR mucho más alta que el mono-MSA a pH 6.8. A 1.2 mg/min/cm², la IDR de la forma 3 del polimorfo es 400 veces mayor que la de mono-MSA. Además, la figura 7 muestra una comparación gráfica de la velocidad de disolución de los dos compuestos a pH 6.8.

La forma 3 del polimorfo tiene el resultado inesperado y sorprendente de funcionar significativamente mejor que el compuesto mono-MSA en condiciones de pH incrementado.

Ejemplo 8: Estudio PK en modelo de perro

Este ejemplo demuestra los efectos farmacocinéticos de la administración de la sal mono-MSA o la sal bis-MSA (forma 3 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal bis-MSA, monohidrato) de fórmula I a perros pretratados con pentagastrina o famotidina.

El pretratamiento con pentagastrina (inyección intramuscular de 6 mg/kg 30 minutos antes de la dosificación de la formulación de prueba) en perros en ayunas se usó para simular el pH gástrico en ayunas en humanos. Se usó pretratamiento con famotidina (20 mg por vía oral 1 hora antes de la dosificación de la formulación de prueba) en perros en ayunas para simular el pH gástrico humano cuando se co-dosificó el supresor del ácido con la formulación de prueba. Los comprimidos de la sal mono-MSA o la sal bis-MSA de un compuesto de fórmula I (comprimido convencional y formulación secada por pulverización) se administraron por vía oral seguido de un lavado con agua de 30 ml.

La exposición del compuesto de fórmula I en perros a los que se les administran comprimidos que contienen la forma de sal mono-MSA depende en gran medida del pH gástrico. Como se muestra en la tabla 4, el área bajo la curva durante 24 horas después de la dosificación (AUC₀₋₂₄) disminuyó más de 100 veces en perros pretratados con famotidina en comparación con el AUC₀₋₂₄ en perros pretratados con pentagastrina. Estos resultados son consistentes con el perfil de solubilidad cinética de la sal mono-MSA de un compuesto de fórmula I, donde la solubilidad disminuye drásticamente cuando el pH aumenta de 2 a 3.

Cuando se dosificó una formulación de comprimido similar que contenía la forma 3 en los perros pretratados con famotidina, el AUC₀₋₂₄ aumentó inesperadamente en más de 10 veces en comparación con la formulación de sal mono-MSA. Una formulación secada por pulverización proporciona incluso más aumentos en la biodisponibilidad oral en comparación con la formulación de comprimido convencional. Estos resultados sorprendentes e inesperados muestran una biodisponibilidad mejorada y sugieren que el uso de la forma 3 reduce las interacciones fármaco-fármaco con

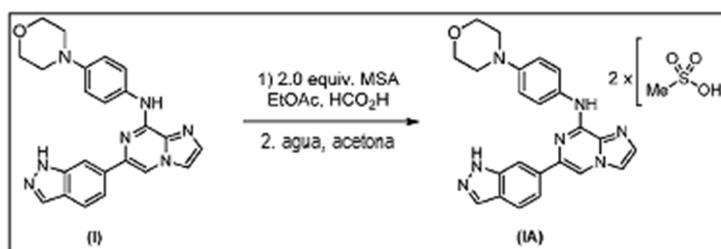
supresores del ácido, en comparación con la sal mono-mesilato. En la figura 8 se muestra una representación gráfica de los resultados.

Tabla 4.

Pretratamiento para perros	Compuesto de fórmula I	F (%)	AUC ₀₋₂₄ (μM h)		C _{máx} (μM)		T _{máx} (h)	
		Media	Media	SD	Media	SD	Media	SD
pentagastrina	sal mono-MSA, comprimido convencional, 100 mg de carga de fármaco al 20 % (clínico)	34	11	1.8	1.6	0.2	2.4	1.2
famotidina		0.2	0.06	0.01	0.02	0.002	1.7	0.6
pentagastrina	Forma 3 (sal bis-MSA, monohidrato), comprimido convencional, 100 mg de carga del fármaco al 20 %	13	4.1	1.4	0.8	0.2	1.8	0.4
famotidina		15	4.9	4.2	0.7	0.5	4.9	9.4
pentagastrina	Forma 3 (sal bis-MSA, monohidrato), 100 mg, comprimido secado por atomización, carga del fármaco al 20 %	18	6.1	1.8	1.1	0.1	2.3	0.8
famotidina		20	6.4	7.8	0.8	0.5	1.7	0.5

5 Ejemplo 9: Método alternativo para obtener la forma 3 del polimorfo

Este ejemplo describe un método alternativo para obtener la forma 3 del polimorfo, en el que el método no comprende agregar semillas de la forma 3. La forma 3 del polimorfo es un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I (y también se pueda describir un polimorfo de un monohidrato del compuesto de fórmula IA mostrado en el esquema de reacción a continuación).

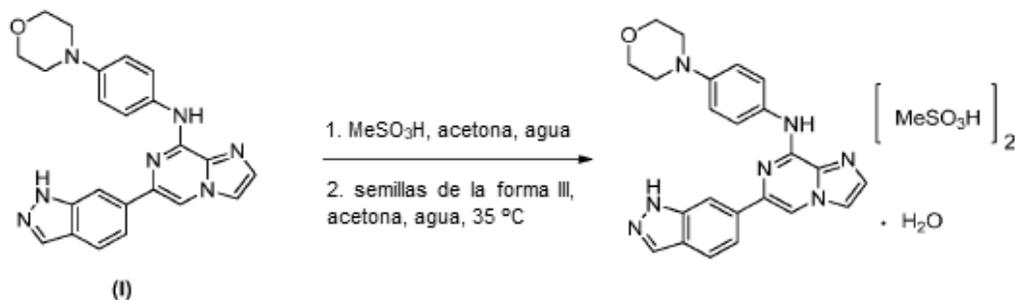


Se agregaron ácido fórmico (3V, 3.6X) y acetato de etilo (2V, 1.8X) al reactor A y se ajustaron a 19-25 °C. Se agregó el compuesto de fórmula I (1.0X) al reactor A mientras se mantenía la temperatura del reactor a 19-25 °C, y se mezcló hasta que los sólidos se disolvieron. La solución en el reactor A se transfirió al reactor B. Se agregaron ácido fórmico (0.08V, 0.1X), acetato de etilo (2V, 1.8X) y ácido metanosulfónico (2.0 equiv. Mol, 0.47X) al reactor A. La solución en el Reactor A se transfirió al reactor B mientras se mantenía una temperatura de 19-25 °C en el reactor B. Se agregó acetato de etilo (5 V, 4.5X) al reactor A y luego al reactor B durante un mínimo de 1 hora. Los contenidos del reactor B se agitaron durante aproximadamente 16 h a 19-25 °C, luego se filtró, se enjuagó con acetato de etilo (4V, 3.6X) y se secó al vacío a 60 °C.

Los sólidos se transfirieron al reactor A junto con acetona (18.9 V, 15.0X) y agua (0.5 V, 0.5X). La bomba y los conductos se enjuagaron hasta el reactor A con acetona (0.9 V, 0.7X). Los contenidos del reactor A se mezclaron a 19-25 °C. La conversión se controló mediante análisis XRPD. La mezcla de reacción se filtró, se enjuagó con acetona (3 V, 2.4X) y se secó al vacío a 60 °C para obtener la forma 3 del polimorfo.

Ejemplo 10: Síntesis de la forma 3 del polimorfo

Este ejemplo describe un método para obtener la forma 3 del polimorfo, que es un polimorfo de una sal monohidrato de bis-mesilato de un compuesto de fórmula I como se representa en el esquema de reacción a continuación.



5 Se agregó una mezcla del ácido metanosulfónico (0.56 X) y agua (0.5 X) a una mezcla de compuesto de fórmula I (1.0 X), acetona (3.6 X) y agua (4.0 X) mientras se mantenía una temperatura del contenido de por debajo de aproximadamente 35 °C hasta que los sólidos se disuelvan. La solución se agitó durante aproximadamente 10 minutos y la temperatura del contenido se ajustó a aproximadamente 19 a 25 °C. Con alta agitación, se agregó acetona (11.9 X) durante aproximadamente 2 h. Después de este período, la temperatura del contenido se ajustó a aproximadamente 0 a 6 °C. La mezcla se agitó durante al menos aproximadamente 5 h, se filtró y la torta de filtración se enjuagó con acetona (4.0 X). La torta húmeda se secó al vacío a un máximo de aproximadamente 60 °C.

10 Los sólidos secos se transfirieron de nuevo a un recipiente de reacción y se agregaron secuencialmente acetona (15.0 X), agua (0.5 X) y acetona (0.4 X). Se agregaron semillas de la forma 3 del polimorfo (0.0147 X, 1 % en moles) y Los contenidos se ajustaron a aproximadamente 32 a 38 °C y se agitó hasta que la conversión de la forma 7 a la forma 3 se consideró completa por XRD (aproximadamente 24 a 60 h). La lechada se enfrió a aproximadamente 19 a 25 °C y se filtró. La torta del filtro se enjuagó con acetona (2.4 X). La torta húmeda se secó al vacío a un máximo de aproximadamente 60 °C.

15 Ejemplo 11: Estructura de rayos X de cristal único de la forma 3 del polimorfo

Este ejemplo describe la estructura de rayos X monocristalino de la forma 3 del polimorfo, esto es, de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I.

20 La estructura de rayos X monocristalino de la forma 3 del polimorfo se determinó a RT en el sistema triclinico, grupo espacial P-1. Había un catión del compuesto de fórmula I, 2 aniones mesilato y una molécula de agua en la unidad asimétrica y el R1 final [$I > 2\sigma(I)$] = 4.53 %. Se calculó un patrón de XRPD a partir de la estructura cristalina para que sirviera de referencia para esta forma (Figura 9).

Características estructurales

25 Se obtuvo un cristal de tamaño y calidad suficientes para el análisis por difracción de rayos X de monocristal mediante maduración entre 50 °C y RT en un ciclo de ocho horas en acetato de isopropilo. El cristal era de morfología de bloque con dimensiones aproximadas de 0.50 x 0.22 x 0.15 mm.

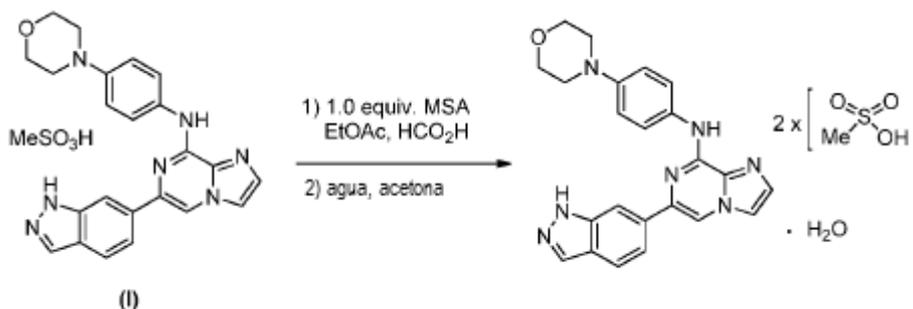
La estructura de la forma 3 del polimorfo se determinó como se muestra en las figuras 10A, 10B, 11 y 12. La tabla 5 a continuación resume la muestra y los datos del cristal para la forma 3 del polimorfo.

Tabla 5.

Método de cristalización	Maduración entre TA y 50 °C	
Fórmula empírica	C ₂₅ H ₃₁ N ₇ OS ₂	
Peso de fórmula	621.69	
Temperatura	298 (2) K	
Longitud de onda	1.54178 Å	
Tamaño de cristal	0.500 x 0.220 x 0.150 mm	
Hábito cristalino	Columna incolora	
Sistema cristalino	Triclinico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 8.7831(6) Å	α = 98.108(6)°
	b = 11.8484(8) Å	β = 100.955(6)°
	c = 14.2485(10) Å	γ = 98.861(6)°
Volumen	1416.05 (17) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.458 mg/m ³	
Coefficiente de absorción	2.239 mm ⁻¹	
F(000)2	652	

Ejemplo 12: Ruta de síntesis alternativa para la forma 3 del polimorfo a través del intermedio mono-MSA

Este ejemplo proporciona una descripción de la síntesis de la forma 3 del polimorfo (que es un polimorfo de una sal bis-MSA, monohidrato de un compuesto de fórmula I) a partir de una sal mono-MSA de un compuesto de fórmula I.



5

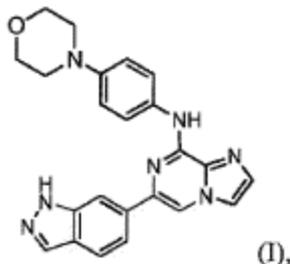
Se carga ácido fórmico (3.7 X) en un recipiente de reacción y se combina con acetato de etilo (9.7 X). Los contenidos se agitan y se ajusta a aproximadamente 19 a 25 °C. El compuesto mono-MSA de fórmula I (1.0 X) se carga en porciones mientras se mantiene la temperatura del contenido entre aproximadamente 19 y 25 °C. Los contenidos se agitan a aproximadamente 19 a 25 °C hasta que se disuelven todos los sólidos.

10 Al contenido anterior se le agrega una solución de acetato de etilo (0.6 X) y ácido metanosulfónico (0.169 X, corregido por el contenido de MSA y el agua presente en el compuesto mono-MSA) preparada en un recipiente de reacción separado. La mezcla resultante se agita a aproximadamente 19 a 25 °C, durante aproximadamente 24 h. Se toman muestras de la mezcla de reacción y se analiza el contenido de MSA mediante cromatografía iónica. La agitación se continúa hasta que se alcanza el intervalo deseado de contenido de MSA. Una vez completada la reacción, se filtra el contenido del recipiente de reacción, se aclara con acetato de etilo (3.6 X) y se seca la torta de filtración húmeda al vacío a aproximadamente 60 °C. Los sólidos secos se transfieren de nuevo al recipiente de reacción.

15 A los sólidos secos se les agregó acetona (15.0 X) y la mezcla resultante se agitó al máximo. Se agrega agua (0.50 X) seguida de acetona (0.70 X). La mezcla se agita a aproximadamente 19 a 25 °C hasta que se completa la conversión de la forma a la forma 3 del polimorfo, según lo confirma el análisis XRPD. Los sólidos se filtran, se aclaran con acetona
20 (2.4 X) y la torta húmeda se seca al vacío a aproximadamente 60 °C.

REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo de una sal bis-mesilato, monohidrato de un compuesto de fórmula I:



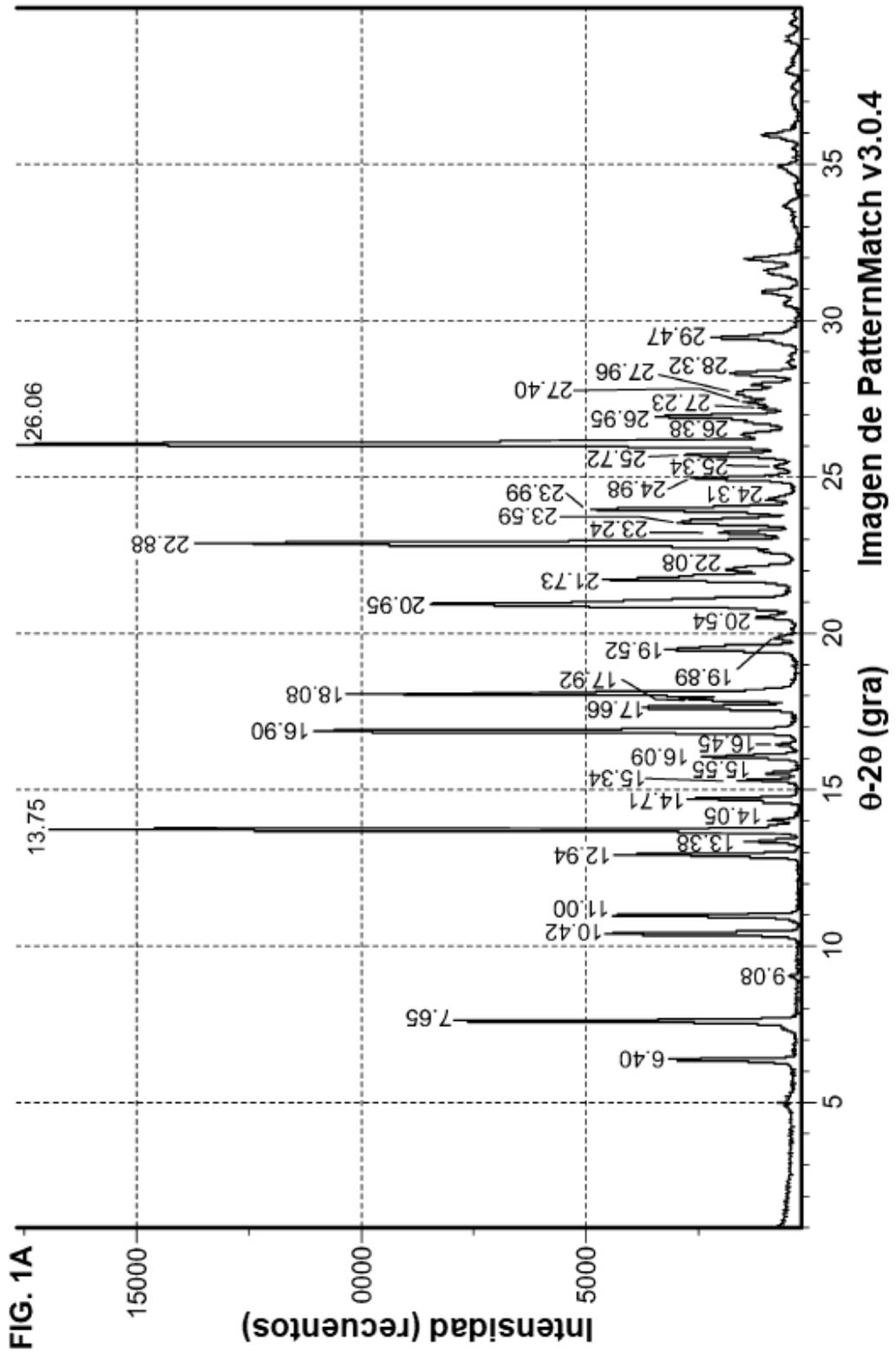
- 5 caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ , más o menos 0.2 grados 2θ , seleccionados del grupo que consiste en A: 13.8, 16.9, 22.9, y 26.1; B: 7.7, 12.9, 17.7, y 18.1; y C: 7.7, 12.9, 13.8, 16.9, 17.7, 18.1, 22.9, y 26.1.
2. El polimorfo de la reivindicación 1, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X como se muestra en la figura 1A o 1B.
3. Un método de producción de un polimorfo de la reivindicación 1 o 2 que comprende:
- 10 agregar una cantidad de semillas de un polimorfo de la reivindicación 1 o 2 y un disolvente a la forma 7 del polimorfo de una sal bis-mesilato, hidrato de un compuesto de fórmula I para formar una mezcla;
y
producir el polimorfo de la reivindicación 1 o 2 en la mezcla,
- 15 en el que la forma 7 del polimorfo tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ , más o menos 0.2 grados 2θ , seleccionados del grupo que consiste en A: 4.9, 9.8, y 26.7; B: 15.0 y 18.0; y C: 4.9, 9.8, 15.0, 18.0, y 26.7.
4. El método de la reivindicación 3, que comprende además aislar el polimorfo de la reivindicación 1 o 2.
5. El método de la reivindicación 4, en el que el disolvente comprende acetona.
6. El método de la reivindicación 5, en el que el disolvente comprende además agua.
- 20 7. El método de la reivindicación 6, en el que la proporción de agua a acetona es 1:15 a 1:40, o en el que la proporción de agua a acetona es 1:18 a 1:22.
8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, que además comprende:
- 25 agitar la mezcla;
calentar la mezcla agitada; y
enfriar la mezcla calentada.
9. Un método de producción de un polimorfo de la reivindicación 1 o 2, que comprende:
- a) agregar un disolvente a un compuesto de fórmula I para formar una mezcla;
b) agregar una cantidad del ácido metanosulfónico a la mezcla de la etapa (a);
c) calentar la mezcla de la etapa (b);
30 d) agregar una cantidad de semillas de un polimorfo de la reivindicación 1 o 2 a la mezcla de la etapa (c); y
e) enfriar la mezcla de la etapa (d) para producir el polimorfo de la reivindicación 1 o 2.
10. El método de la reivindicación 9, que comprende además aislar el polimorfo de la reivindicación 1 o 2.
11. El método de la reivindicación 9, en el que la cantidad del ácido metanosulfónico agregada está entre 2.0 y 2.4 equivalentes molares con respecto a 1 equivalente molar del compuesto de fórmula I.
- 35 12. Un polimorfo de la reivindicación 1 o 2 preparado mediante un método de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11.
13. Una composición farmacéutica que comprende:
un polimorfo de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 12; y
un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico.

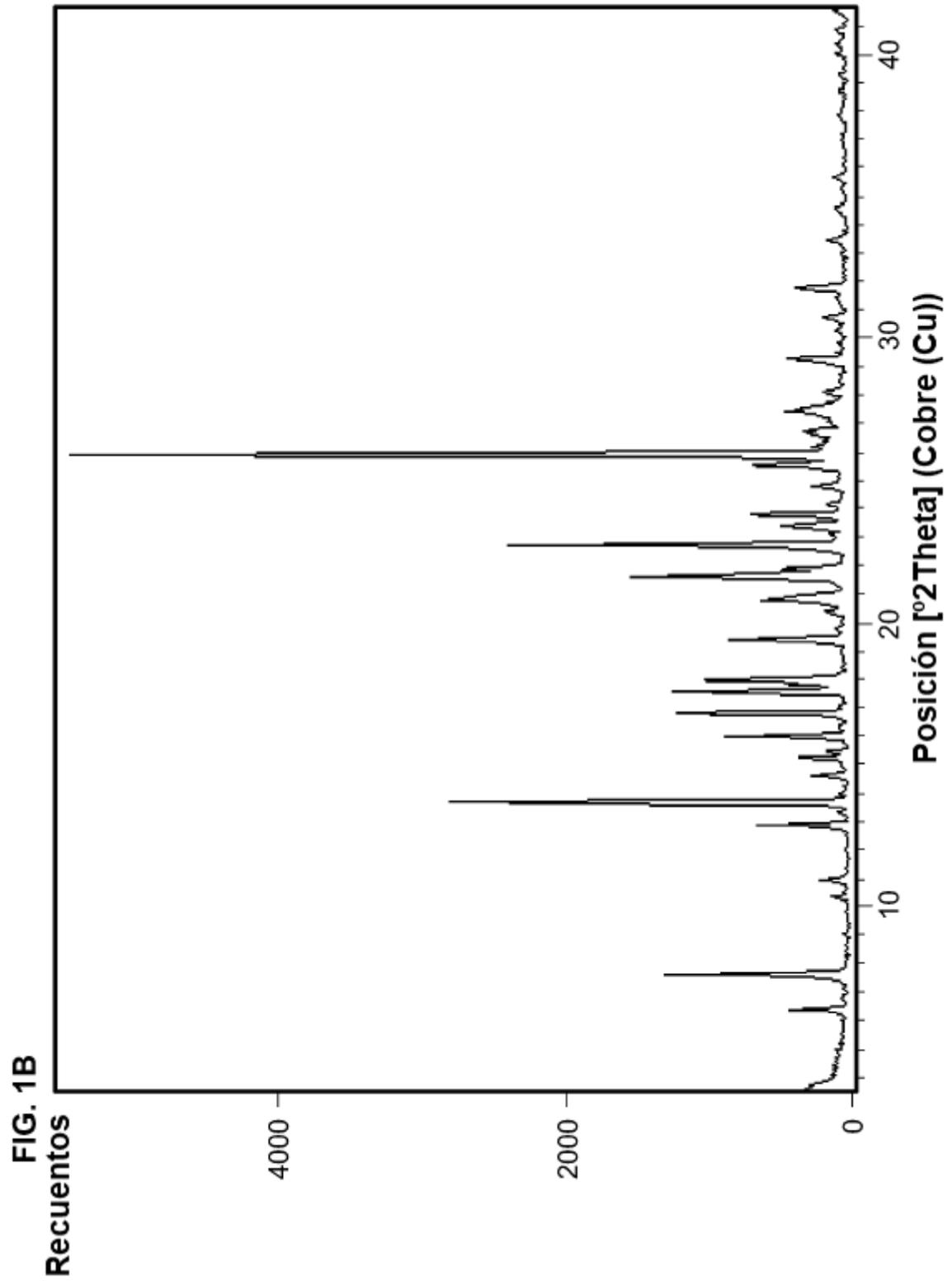
14. Un artículo de fabricación que comprende un polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 12 o una composición farmacéutica de la reivindicación 13.

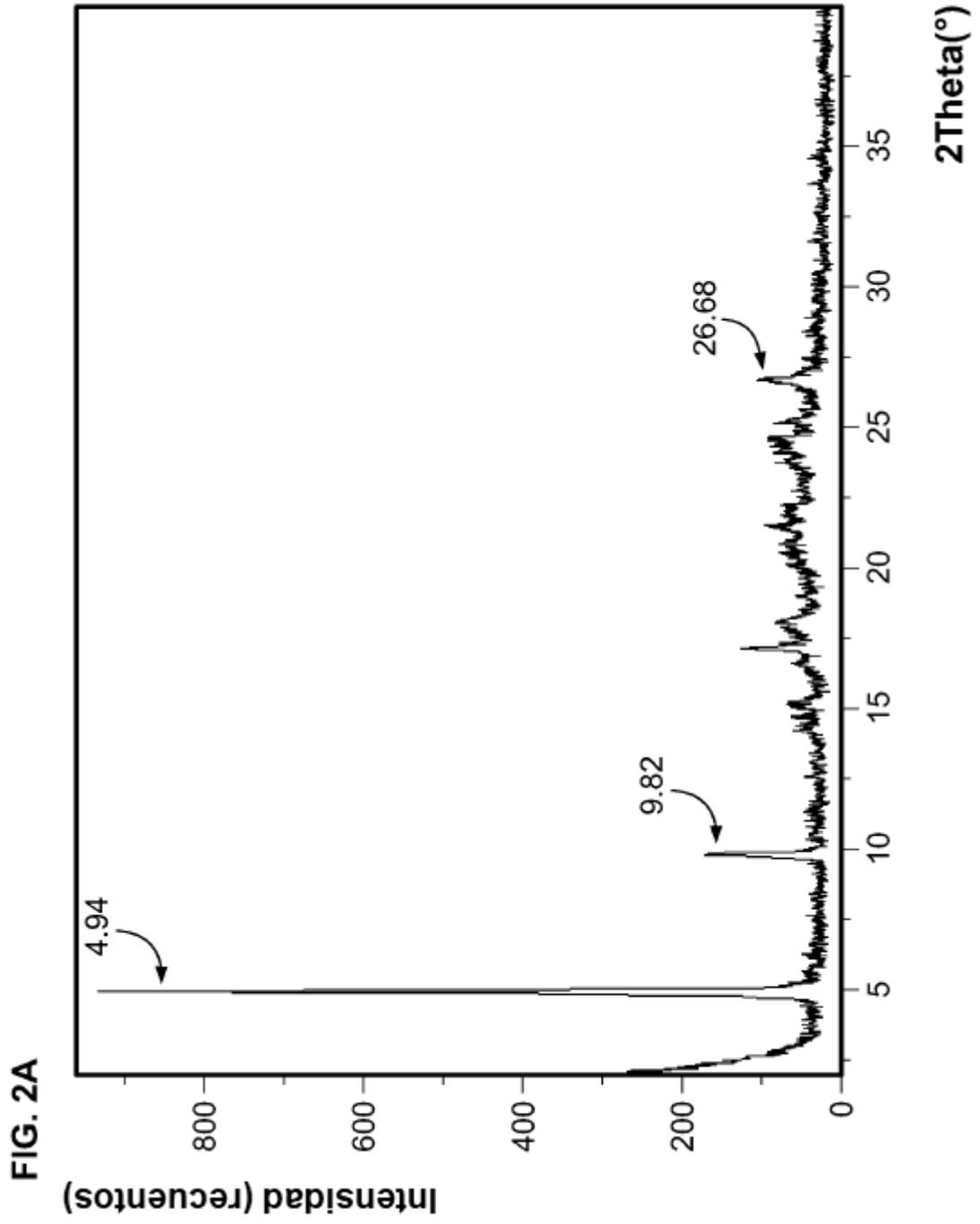
5 15. Un polimorfo de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 12; o una composición farmacéutica de la reivindicación 13 para su uso en un método de tratamiento de una afección en un ser humano que lo necesite, en el que la afección se selecciona del grupo que consiste en cáncer y enfermedad autoinmune, opcionalmente en el que

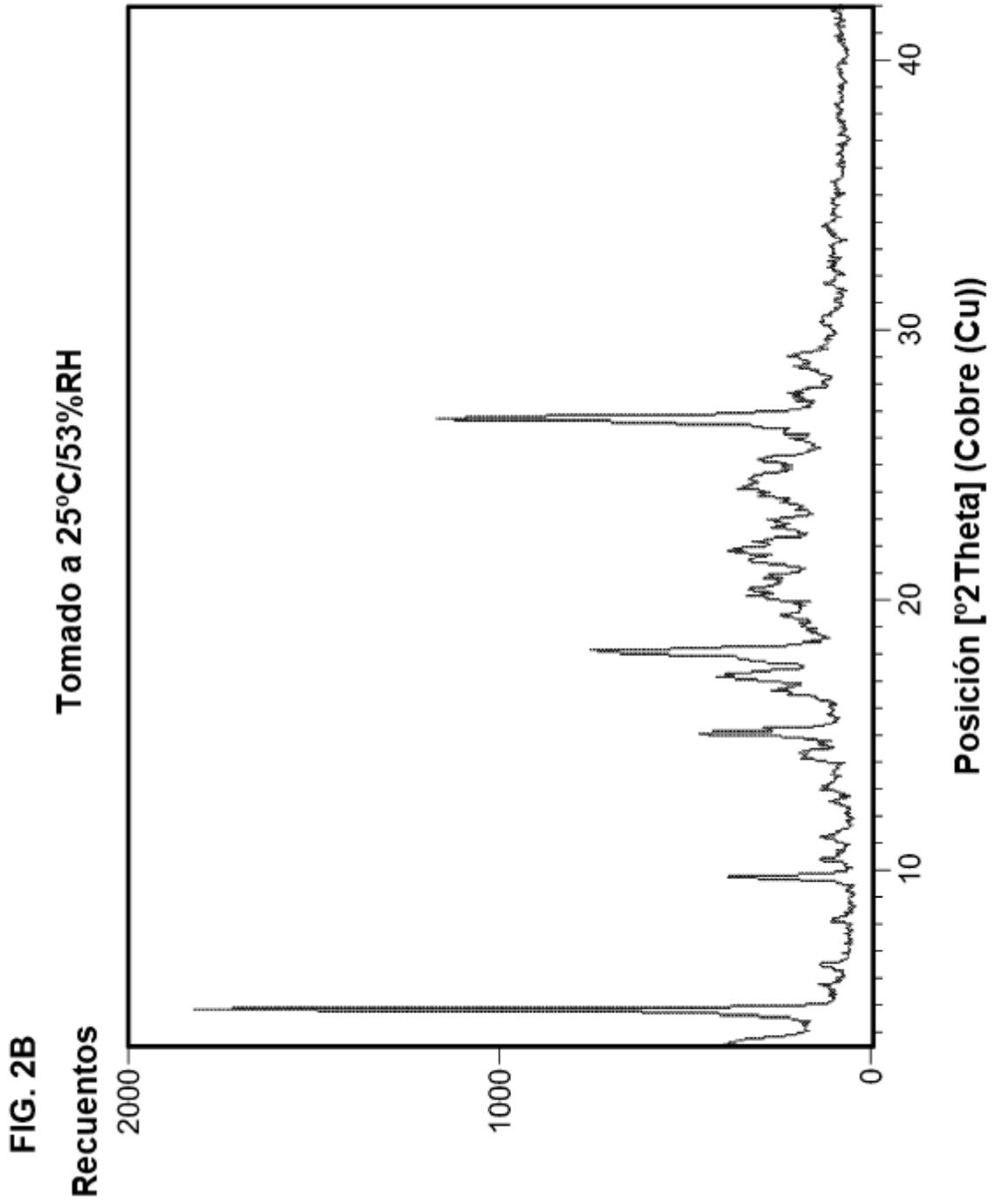
10 (a) la afección se selecciona del grupo que consiste en leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de linfocitos pequeños (SLL), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), macroglobulinemia de Waldenström (WM), linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma linfoplasmocítico (LPL), y linfoma de zona marginal (MZL), preferiblemente la afección es linfoma no Hodgkin (NHL), más preferiblemente linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), más preferiblemente iNHL refractario o iNHL no FL; o

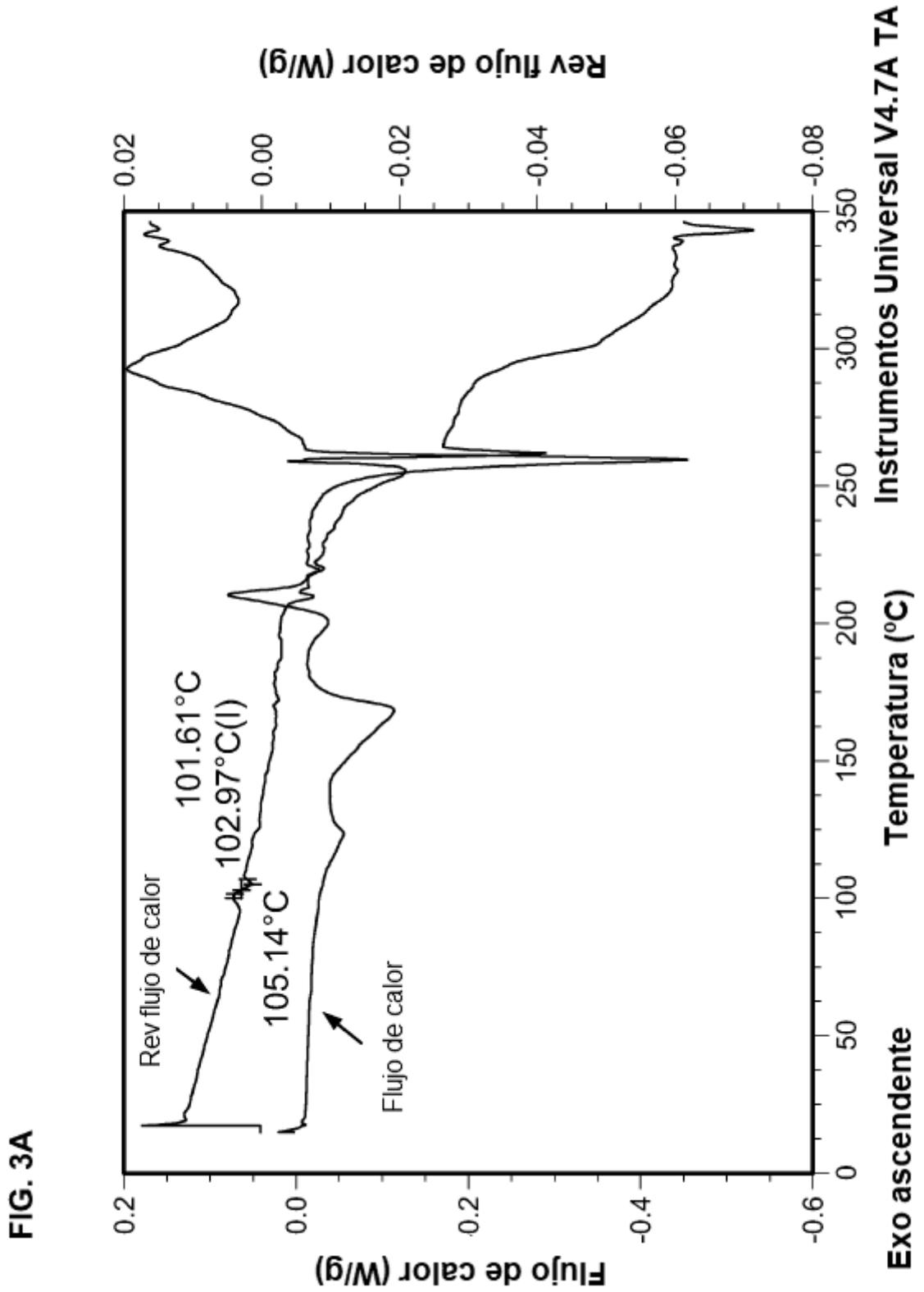
(b) en el que la afección se selecciona del grupo que consiste en asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus.

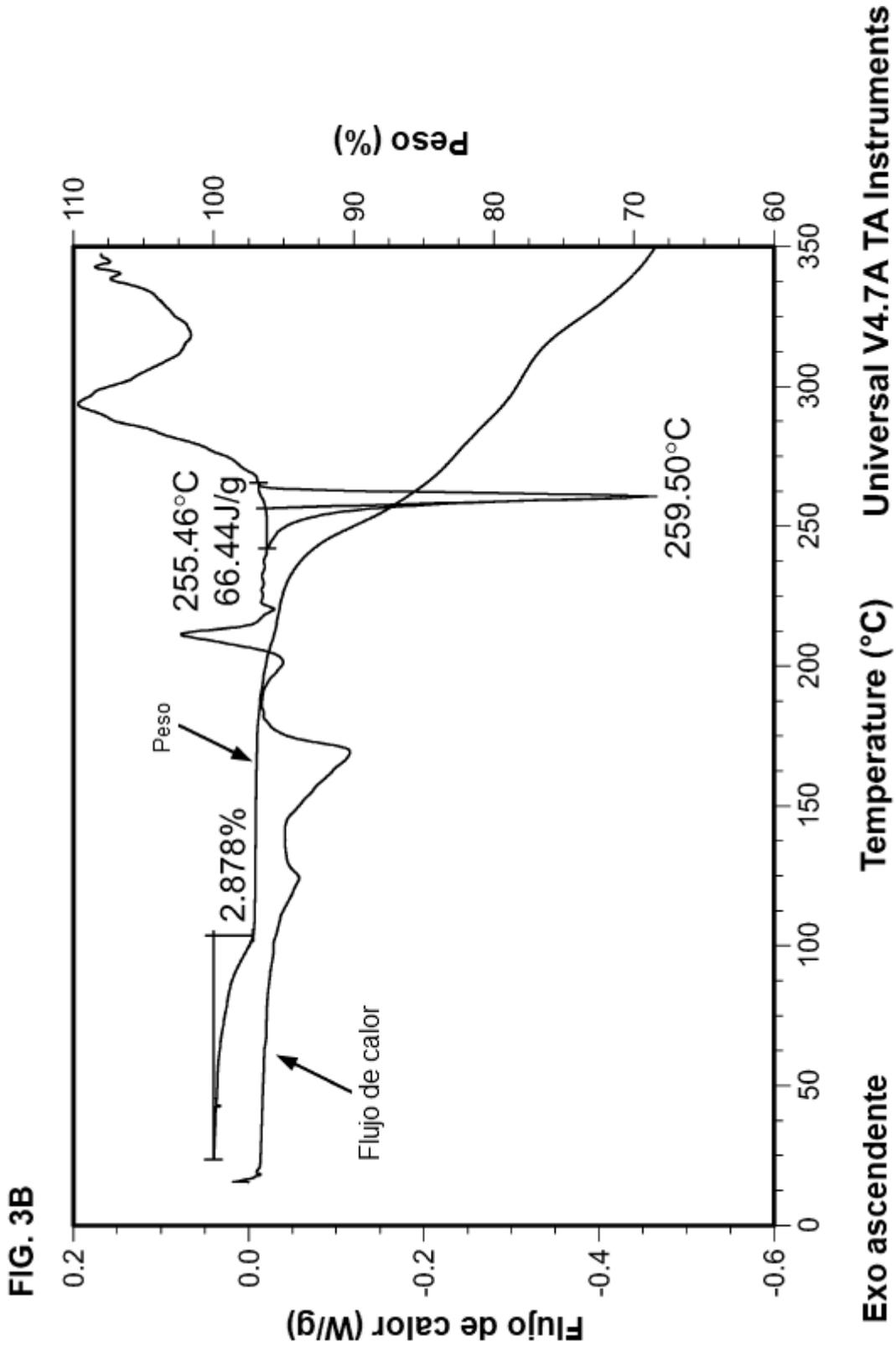






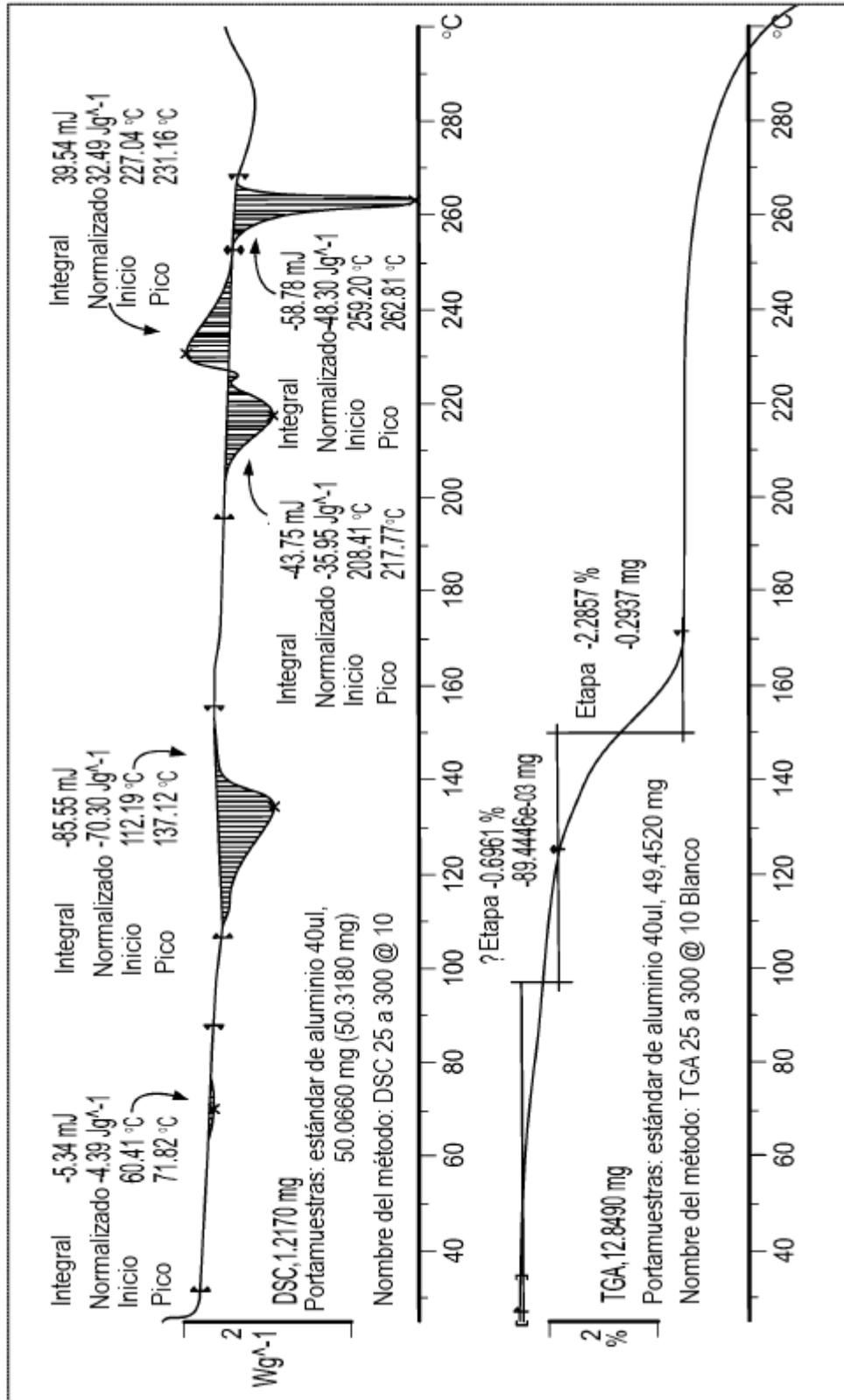


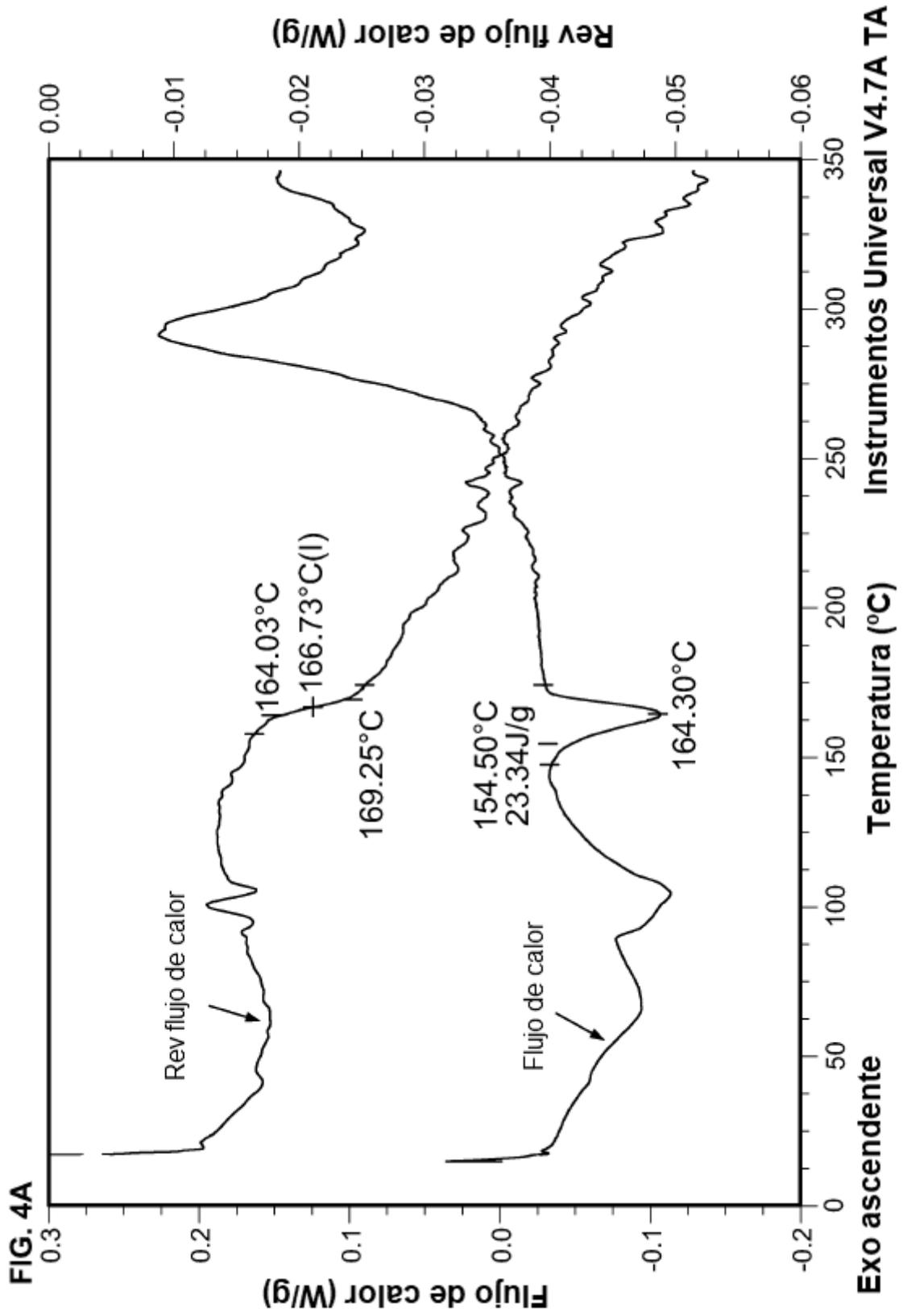




Exo ascendente Temperature (°C) Universal V4.7A TA Instruments

FIG. 3C





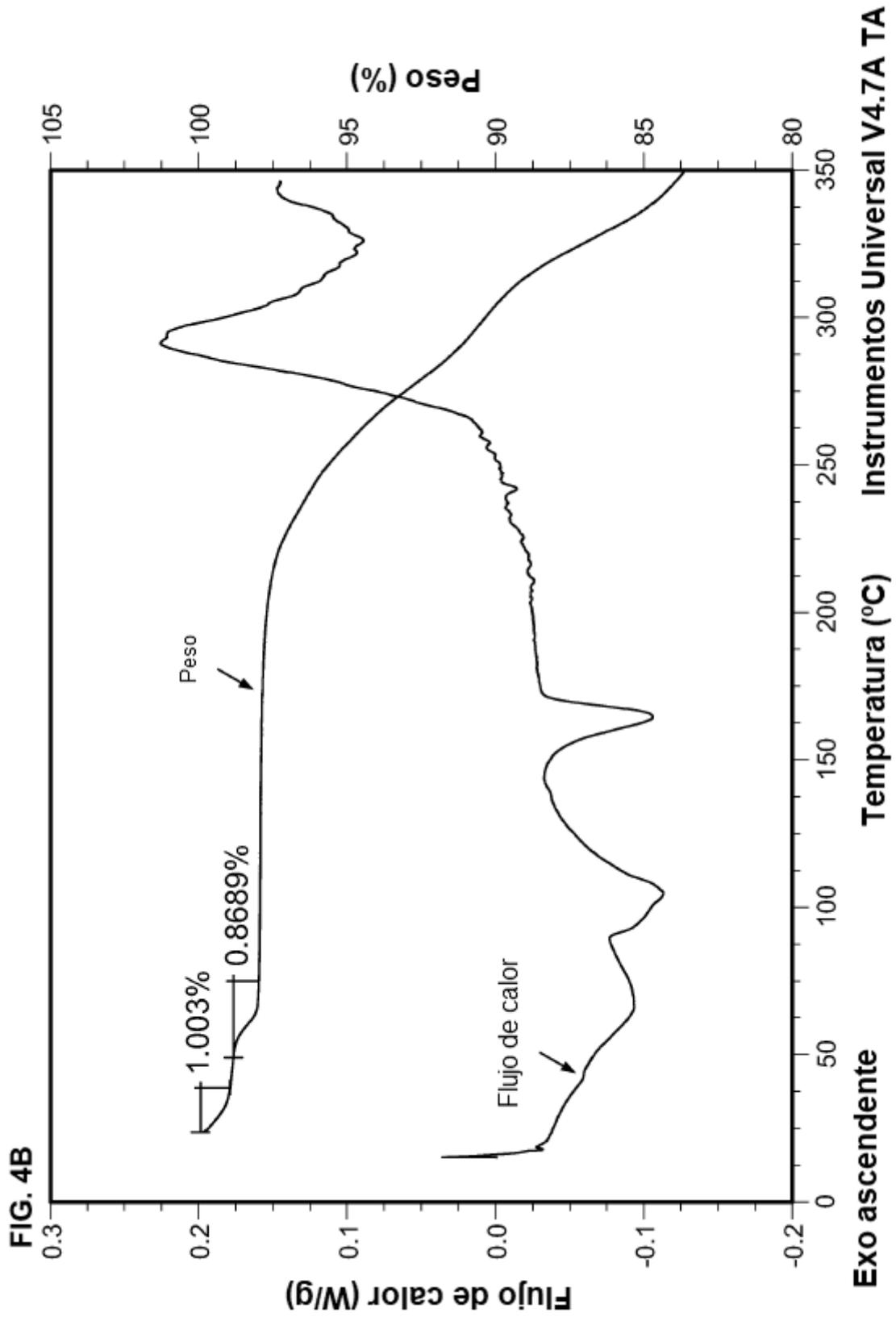


FIG. 4C

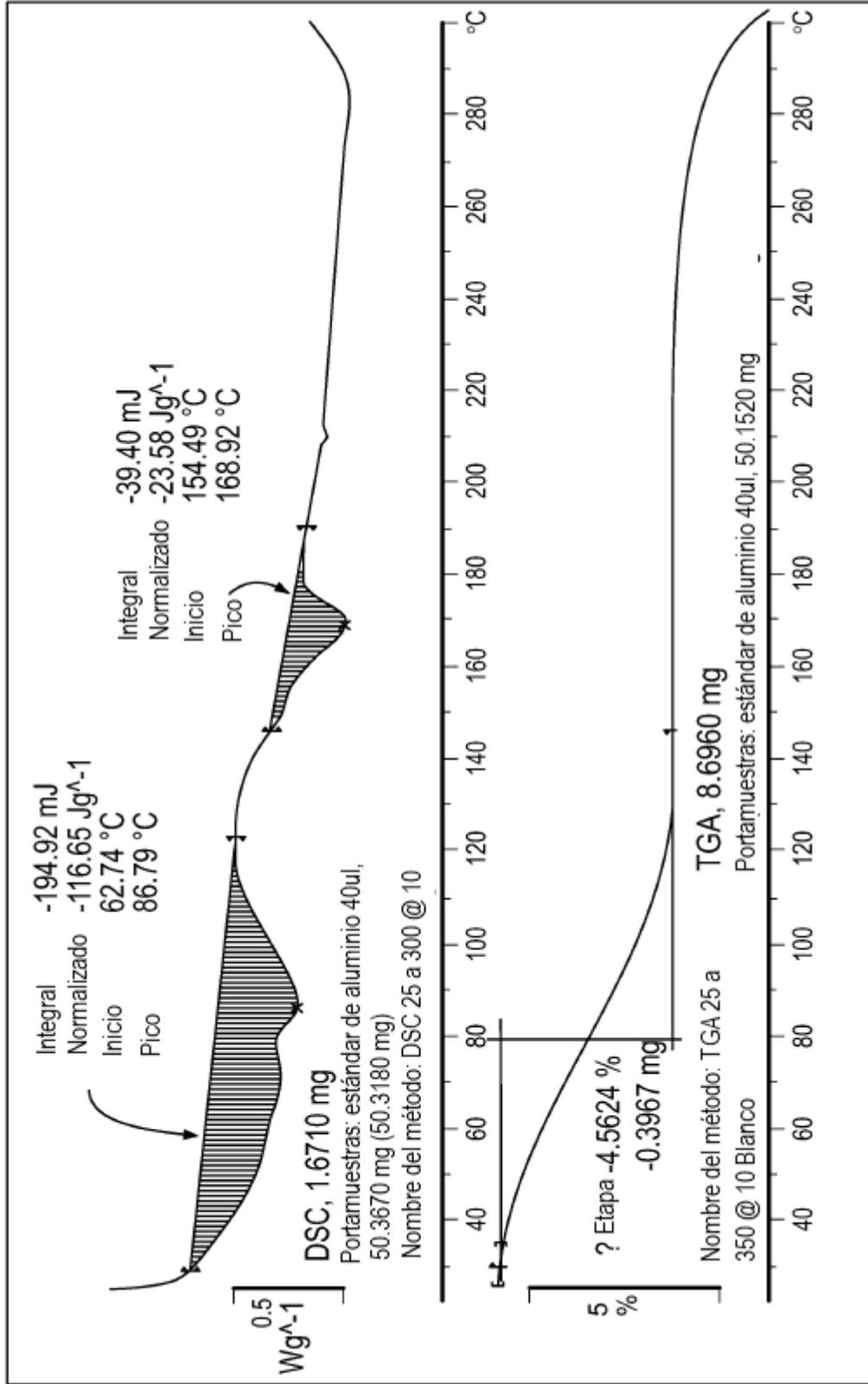
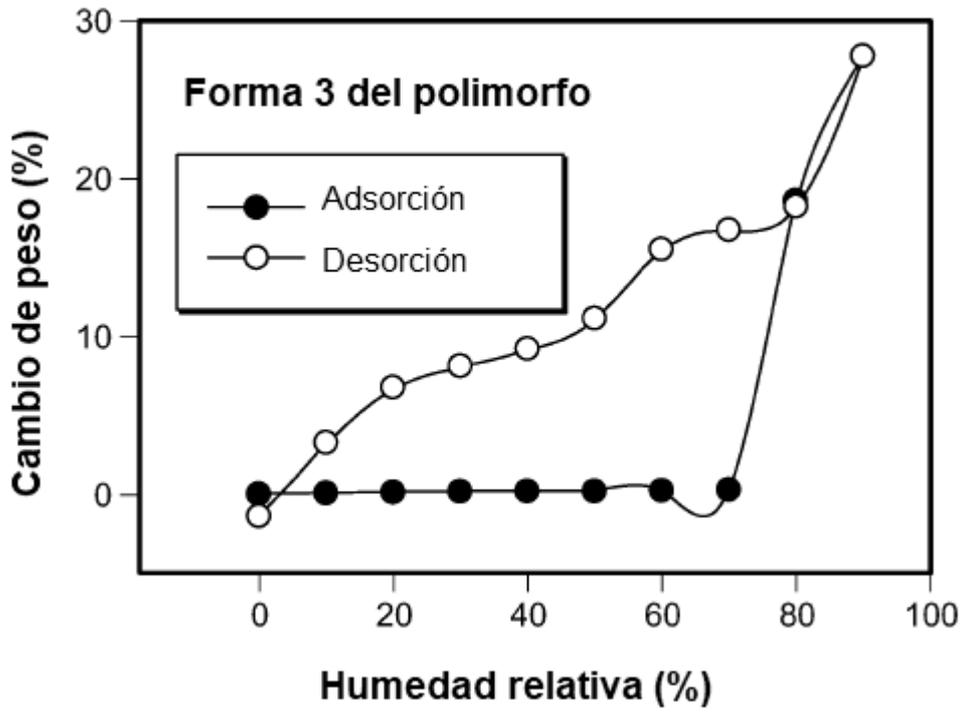


FIG. 5
(A)



(B)

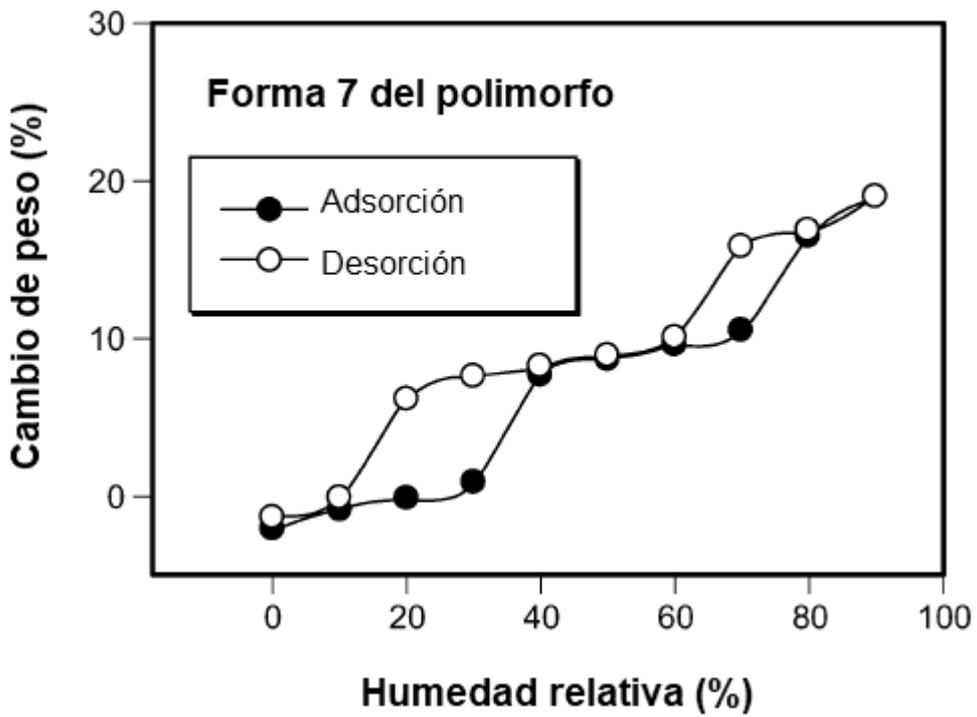
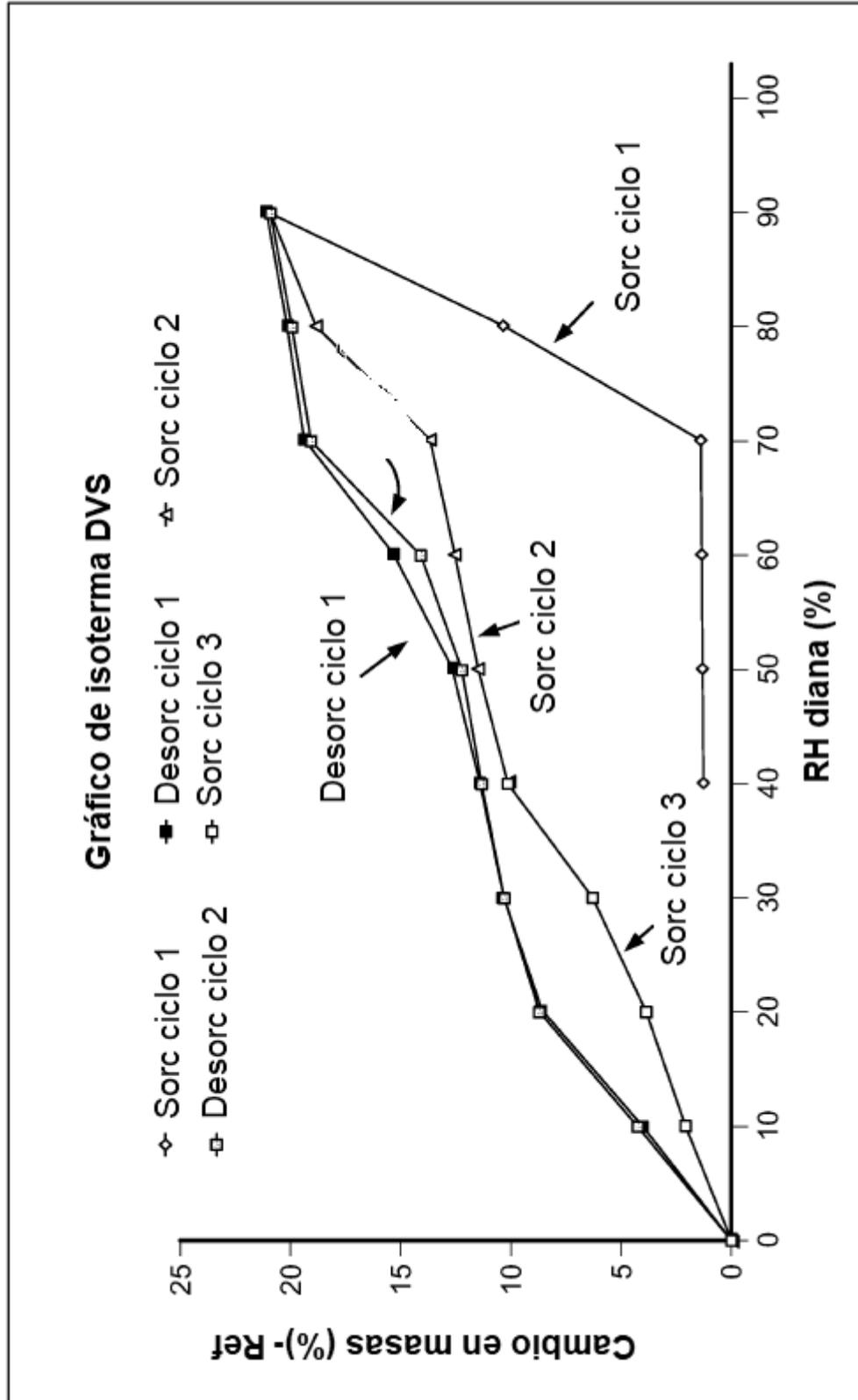
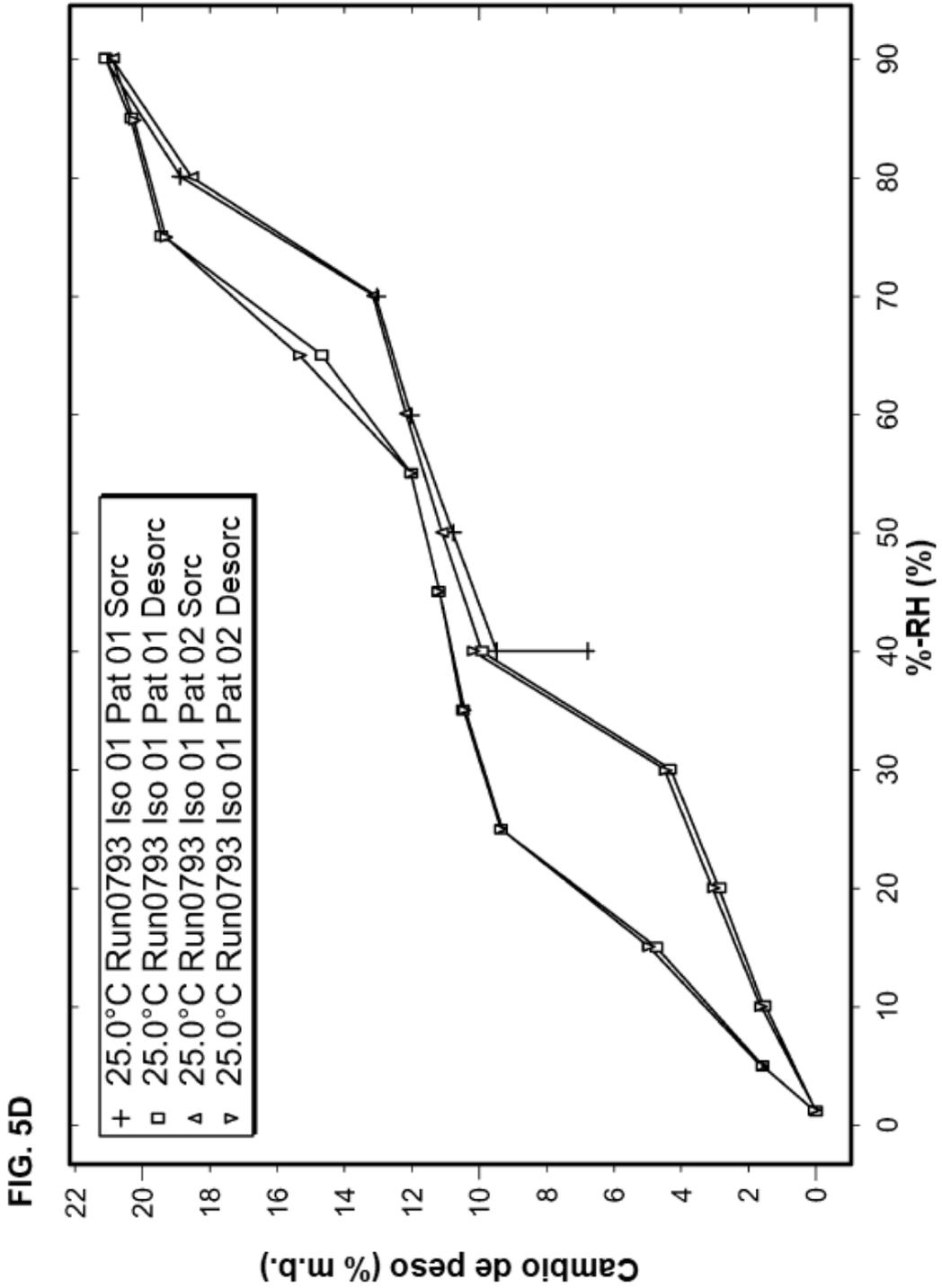


FIG. 5C





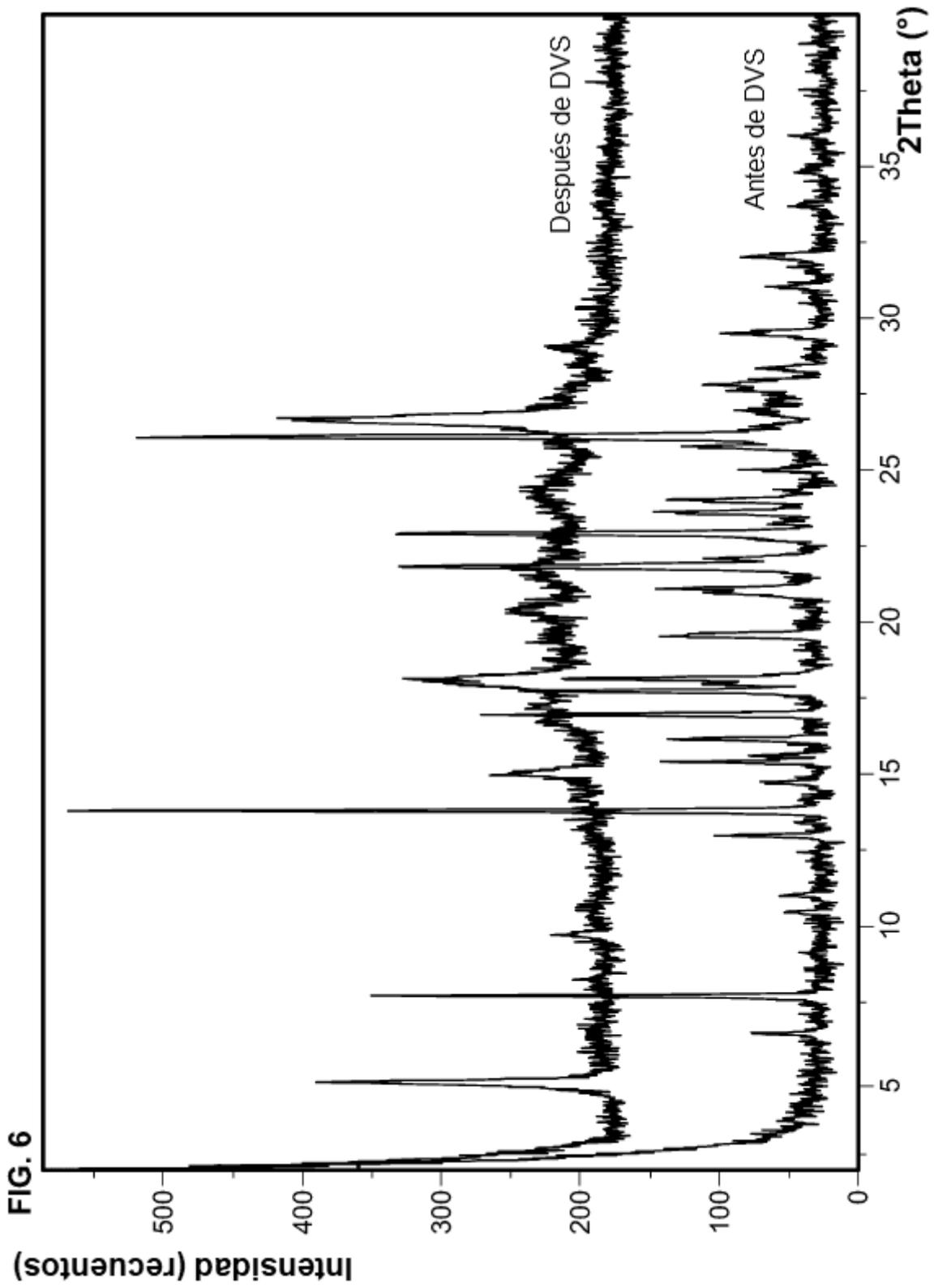


FIG. 7

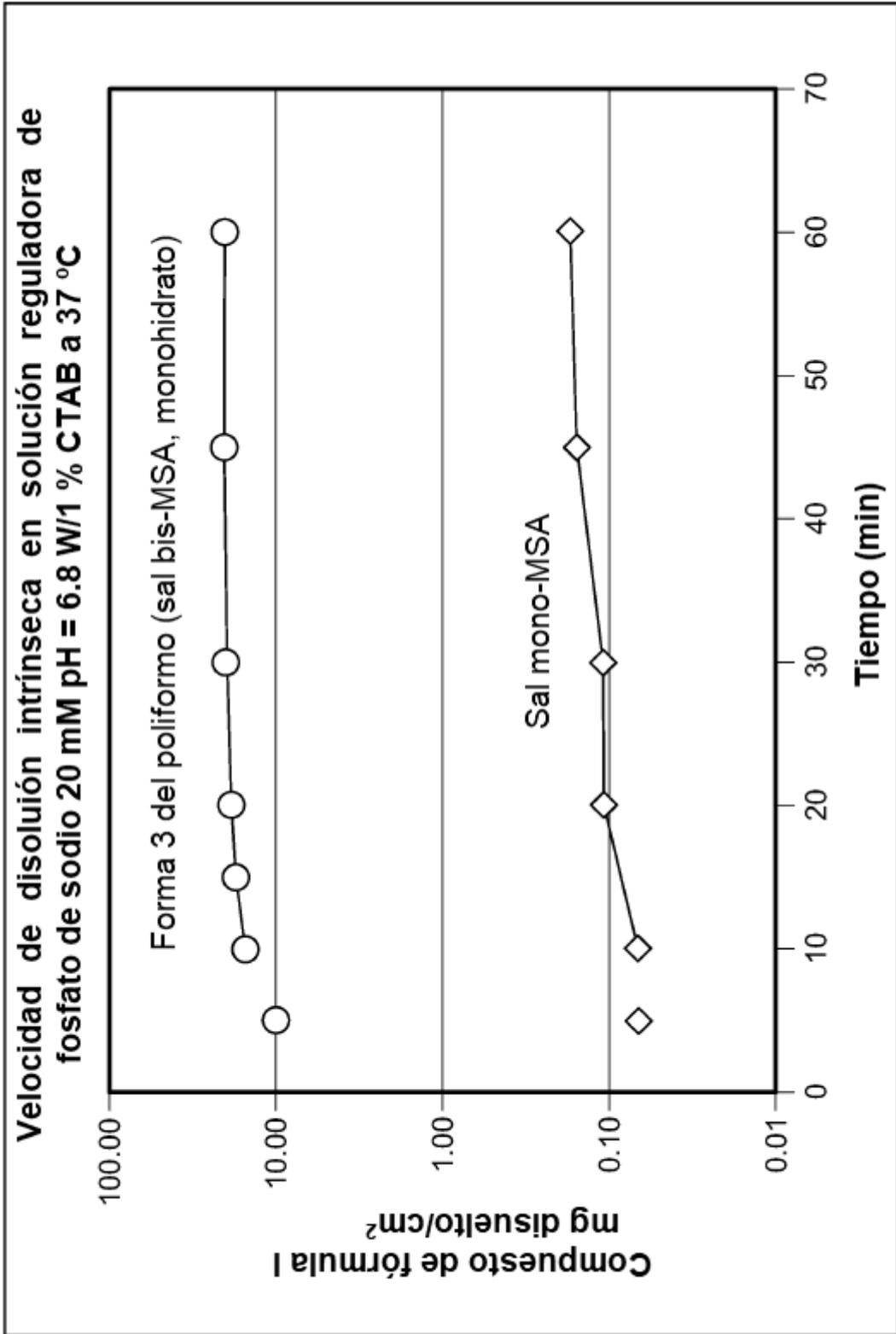
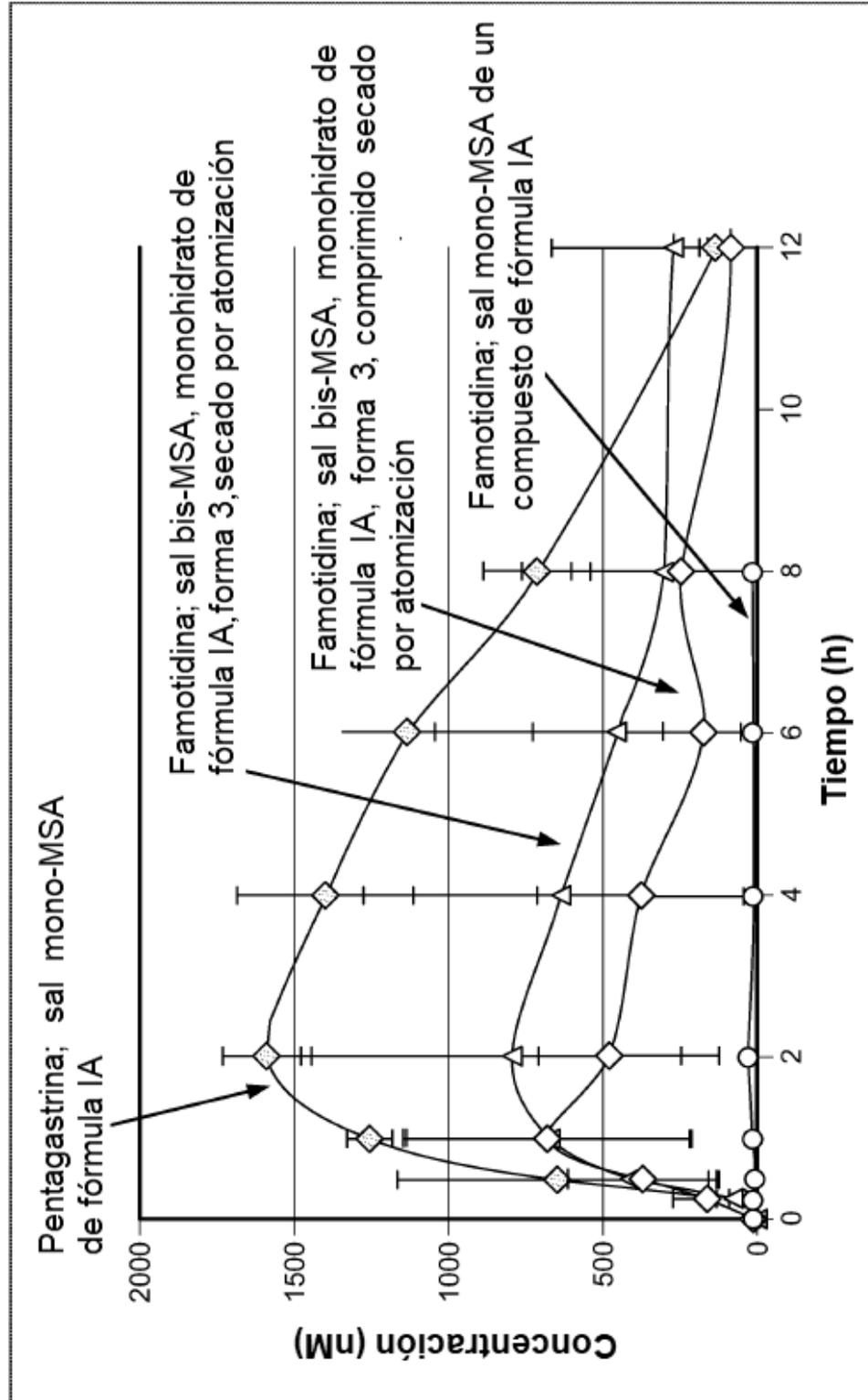


FIG. 8



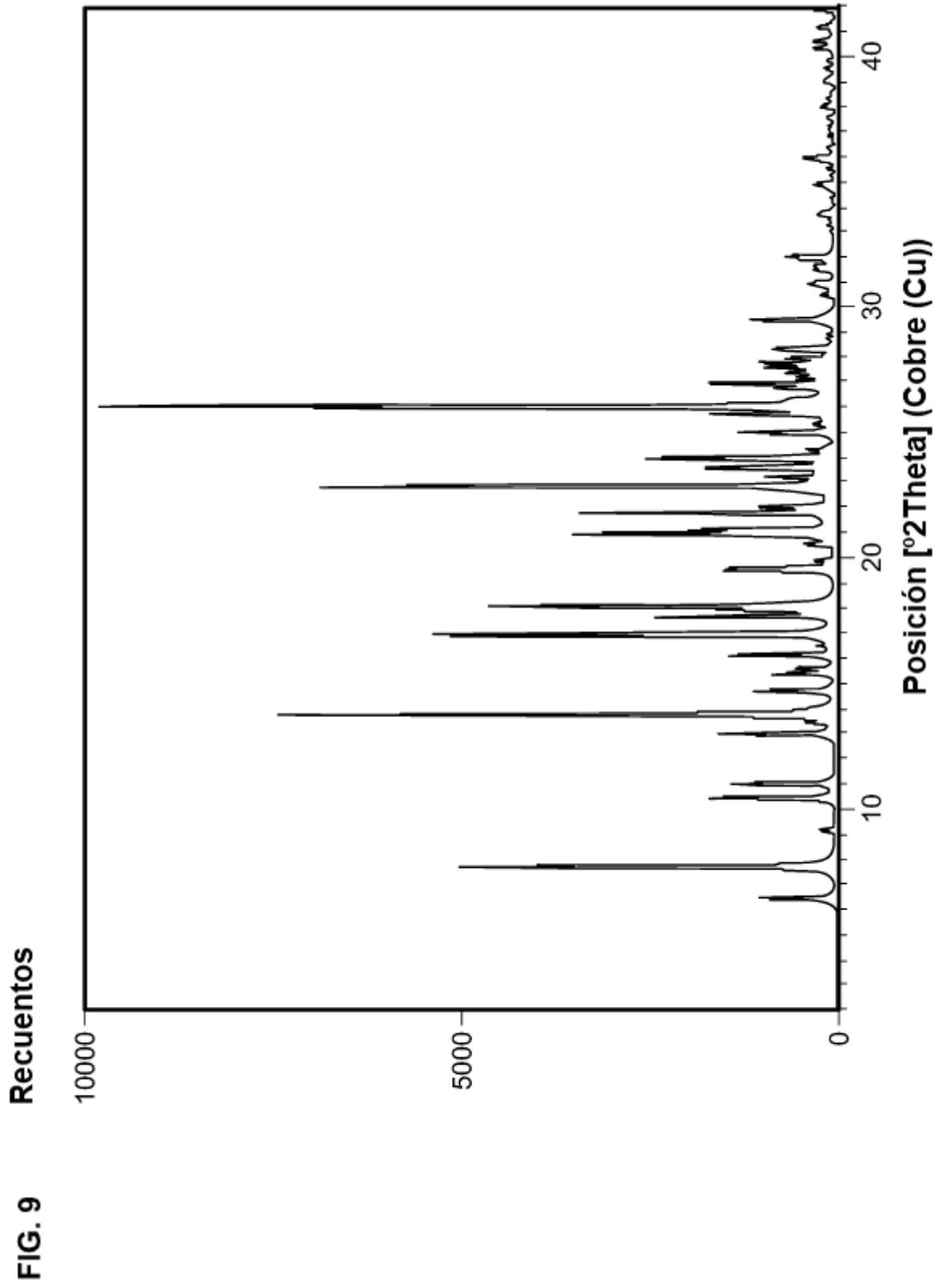


FIG. 10B

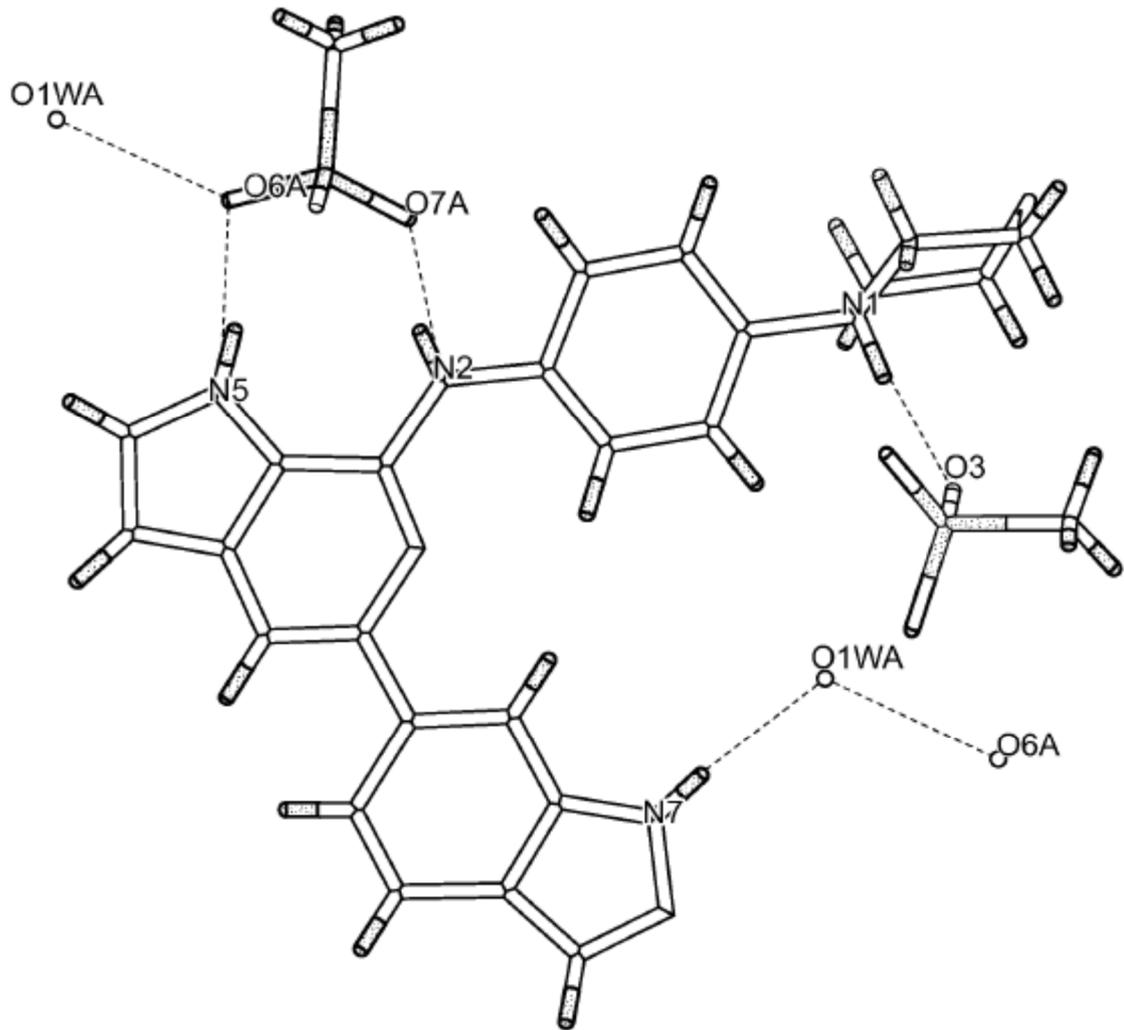
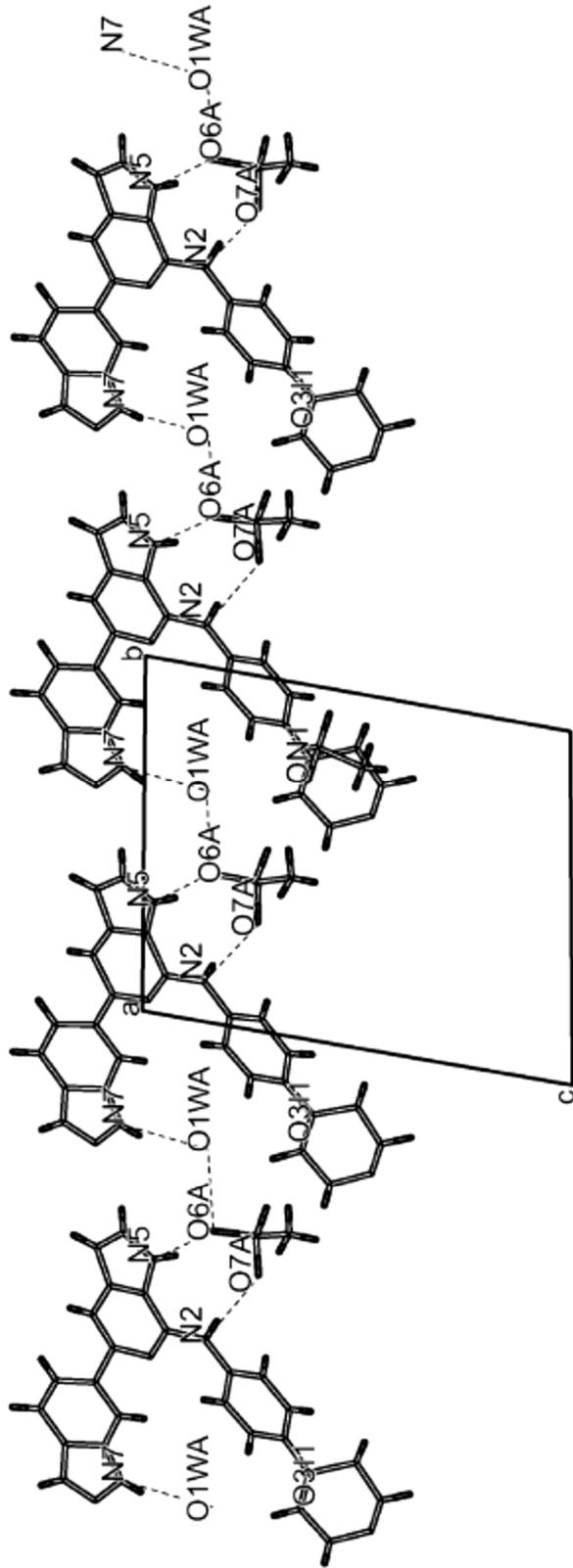


FIG. 11



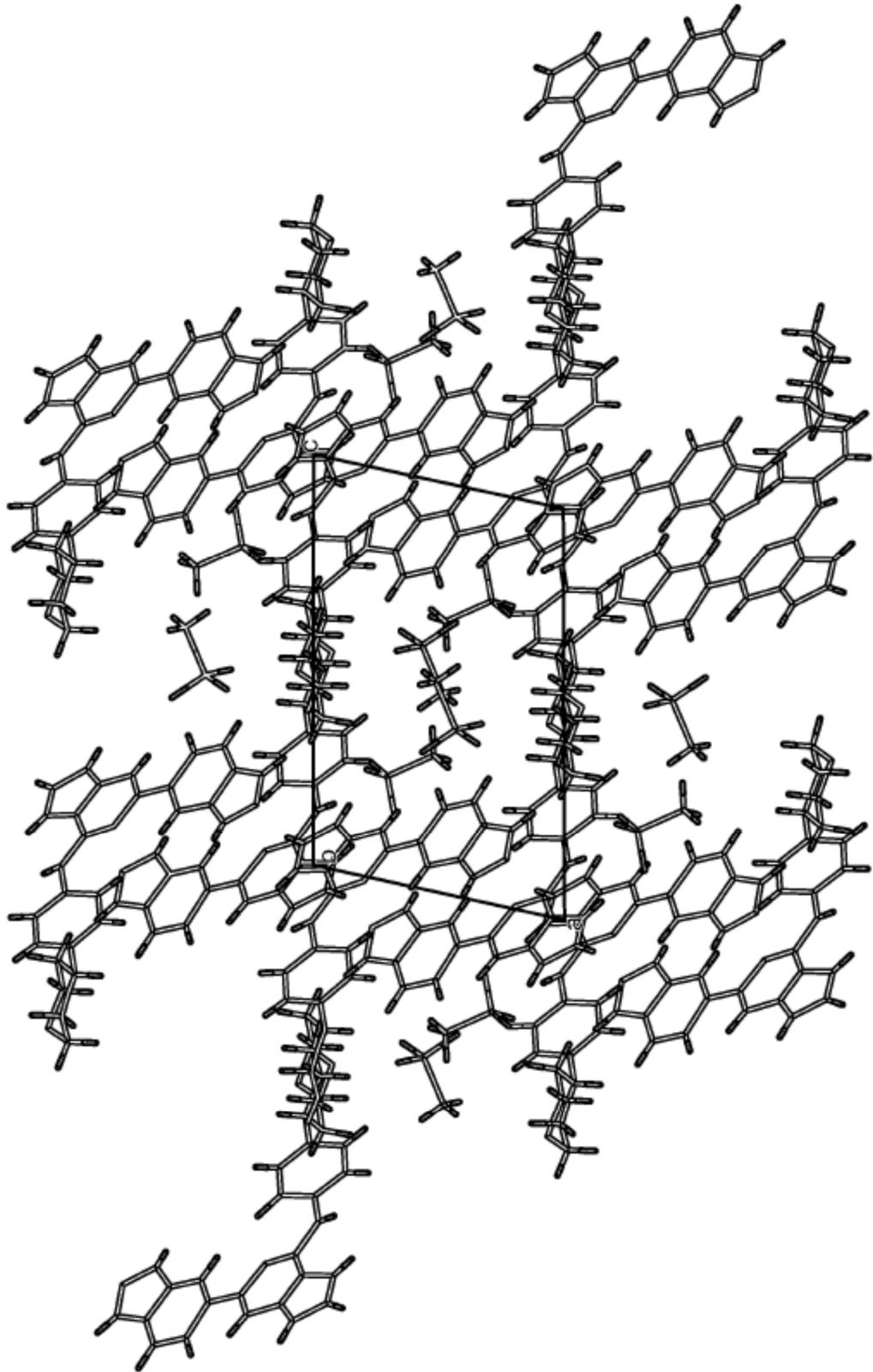


FIG. 12

