

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 028 099**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/5365** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.11.2020** **PCT/US2020/062197**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2021** **WO21108528**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2020** **E 20828454 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2025** **EP 4065582**

54 Título: **Derivados de carbazol polimórficos y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**26.11.2019 US 201962940481 P**

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

**18.06.2025**

73 Titular/es:

**IKENA ONCOLOGY, INC. (100.00%)  
645 Summer Street, Suite 101  
Boston, Massachusetts 02210, US**

72 Inventor/es:

**CASTRO, ALFREDO C.;  
NOLAN, III, JAMES MARTIN;  
BETHUNE, SARAH JEAN y  
FOLBERTH, CORINNE MARIE**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 3 028 099 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

Derivados de carbazol polimórficos y usos de los mismos

5 **Campo de la invención**

Esta solicitud se refiere a diversas formas y composiciones, y a métodos, útiles para tratar diversas afecciones en las que está implicado el receptor de arilhidrocarburos (AHR, por sus siglas en inglés), mediante la administración de terapias de moléculas pequeñas que actúan como inhibidores de AHR.

10 **Antecedentes de la invención**

El receptor de arilhidrocarburos (AHR) es un factor de transcripción que, sin ligando, existe en estado inactivo en el citoplasma unido a HSP90. Tras la unión del ligando, el AHR se transloca al núcleo donde se dimeriza con ARNT formando un factor de transcripción funcional. AHR/ARNT se une a los elementos de respuesta a dioxinas (DRE, por sus siglas en inglés) en el promotor de muchos genes, donde modula la transcripción génica. Los genes mejor documentados regulados por AHR son los genes del citocromo P450 Cyp1b1 y Cyp1a1, donde la activación de AHR aumenta en gran medida la expresión de estos genes. Por lo tanto, los niveles de ARNm de Cyp1b1 y Cyp1a1 son una lectura selectiva de la activación de AHR (revisado en Murray *et al.*, 2014).

Existen muchos agonistas exógenos y endógenos de AHR que activan el receptor. La clase de ligandos exógenos mejor caracterizados son las dioxinas. Uno de los primeros ligandos endógenos en ser caracterizados es la quinurenina, generada por TDO (Opitz 2011) o IDO (Mezrich 2010). La quinurenina es un metabolito estable en la vía IDO/TDO y es el producto de la degradación del triptófano. Se ha demostrado que la quinurenina activa el AHR según lo medido por un aumento en los niveles de ARNm de Cyp1a1 y/o Cyp1b1 en múltiples tipos de células, junto con otros genes impulsados por DRE.

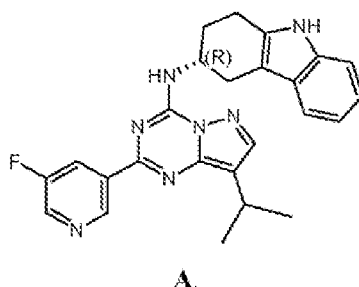
La activación de AHR tiene efectos protumorales al actuar directamente sobre las células tumorales e indirectamente al causar inmunosupresión, por lo tanto, no permite que el propio sistema inmunitario del cuerpo ataque al tumor. Por ejemplo, la activación de AHR a través de múltiples ligandos conduce a una mayor expresión de FoxP3 y da como resultado una polarización de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> hacia un subconjunto supresor llamado linfocitos T reguladores de Foxp3<sup>+</sup> (Treg). Estos linfocitos T-reg inhiben la proliferación de linfocitos T activados (Funatake 2005, otras referencias). Curiosamente, se ha demostrado que la quinurenina induce Treg inmunosupresores a través del AHR. La quinurenina no afecta a la generación de T-reg en los linfocitos T nulos para AHR ni cuando se añade un antagonista de AHR (Mezrich). Además de los T-reg, la activación de AHR también conduce a la expansión de los linfocitos T Tr1 supresores (Gandhi 2010). También se ha demostrado que la expresión de IDO está regulada por la activación de AHR tanto en las células tumorales como en los linfocitos T, lo que conduce a un aumento de la inmunosupresión (Vogel). Es probable que también haya un papel para AHR en las células mieloides inmunosupresoras (Nguyen 2013). La inmunosupresión a menudo se asocia con altos niveles de citocinas antiinflamatorias y existe evidencia de que el AHR participa en la activación de muchas de estas citocinas, tal como IL-10 (Gandhi 2010, Wagage 2014).

El documento US 2018/327411 divulga compuestos específicos útiles como inhibidores de AHR para tratar enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con los mismos.

45 Sigue existiendo una necesidad insatisfecha de desarrollar inhibidores de AHR para tratar enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con los mismos.

**Sumario de la invención**

50 Ahora se ha encontrado que los compuestos de la presente invención, y composiciones de los mismos, son útiles para tratar, prevenir y/o reducir el riesgo de una enfermedad, trastorno o condición en los que la toxicidad del aldehído está implicada en la patogénesis. En general, las formas salinas o formas de base libre, y composiciones farmacéuticamente aceptables de las mismas, son útiles para tratar o reducir la gravedad de una diversidad de enfermedades o trastornos, como se describe en detalle en el presente documento. Dichos compuestos se representan por la estructura química a continuación, representada como Compuesto A:



Los compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar una diversidad de enfermedades, trastornos o afecciones, asociados con el AHR. Dichas enfermedades, trastornos o afecciones incluyen los descritos en el presente documento.

Los compuestos proporcionados por la presente invención son también útiles para el estudio del AHR en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las vías de transducción de señales intracelulares; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de AHR *in vitro* o *in vivo*.

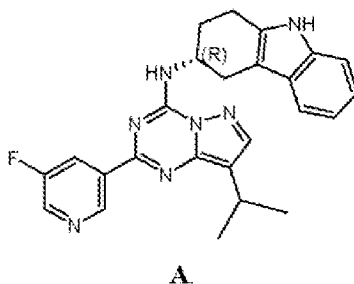
#### Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa el patrón XRPD del Compuesto A, Forma B.  
 La figura 2 representa una traza de TG/DTA del Compuesto A, Forma B.  
 La figura 3 representa el patrón XRPD del Compuesto A, Forma C.  
 La figura 4 representa una traza de TG/DTA del Compuesto A, Forma C.  
 La figura 5 representa el patrón XRPD del Compuesto 1, Forma A.  
 La figura 6 representa una traza de TG/DTA del Compuesto 1, Forma A.  
 La figura 7 representa el patrón XRPD del Compuesto 1, Forma B.  
 La figura 8 representa el patrón XRPD del Compuesto 2, Forma A.  
 La figura 9 representa una traza de TG/DTA del Compuesto 2, Forma A.  
 La figura 10 representa el patrón XRPD del Compuesto 3, Forma A.  
 La figura 11 representa una traza de TG/DTA del Compuesto 3, Forma A.  
 La figura 12 representa el patrón XRPD del Compuesto 3, Forma B.  
 La figura 13 representa una traza de TG/DTA del Compuesto 3, Forma B.  
 La figura 14 representa el patrón XRPD del Compuesto 4, Forma A.  
 La figura 15 representa una traza de TG/DTA del Compuesto 4, Forma A.  
 La figura 16 representa el patrón XRPD del Compuesto 5, Forma A.  
 La figura 17 representa una traza de TG/DTA del Compuesto 5, Forma A.  
 La figura 18 representa el patrón XRPD del Compuesto 6, Forma A.  
 La figura 19 representa una traza de TG/DTA del Compuesto 6, Forma A.  
 La figura 20 representa el patrón XRPD del Compuesto 6, Forma B.  
 La figura 21 representa una traza de TG/DTA del Compuesto 6, Forma B.  
 La figura 22 representa el patrón XRPD del Compuesto 7, Forma A.  
 La figura 23 representa una traza TG/DTA del Compuesto 7, Forma A.  
 La figura 24 representa el patrón XRPD de una mezcla de la Forma A y la Forma B del Compuesto A.  
 La figura 25 representa un TGA/DSC de una mezcla de la Forma A y la Forma B del Compuesto A.

#### Descripción detallada de la invención

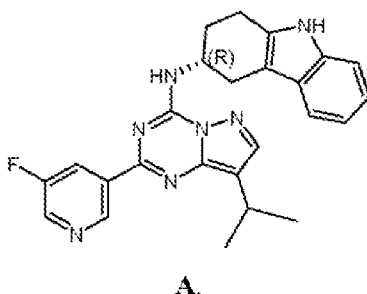
##### Descripción general de determinados aspectos de la invención

La Solicitud de Patente de Estados Unidos con Número de Serie 15/958.586, presentada el 20 de abril de 2018 y publicada como Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos N.º 2018-0327411 el 15 de noviembre de 2018 ("la publicación '411'"), describe determinados compuestos inhibidores de AHR. Dichos compuestos incluyen el Compuesto A:



El Compuesto A, (3R)-N-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-amina, se designa como compuesto I-40 en la publicación '411 y la síntesis del Compuesto A se describe en detalle en el Ejemplo 39 de la publicación '411, y se reproduce en el presente documento para facilitar la referencia.

Sería deseable proporcionar una forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, en forma de una base libre del mismo o sal del mismo) que imparta características tales como mejor solubilidad acuosa, estabilidad y facilidad de formulación. Por consiguiente, la presente invención proporciona tanto formas de base libre como formas salinas del Compuesto A:



#### Formas de base libre del Compuesto A

Se contempla que el Compuesto A puede existir en una diversidad de formas físicas. Por ejemplo, el Compuesto A puede estar forma de solución, suspensión o en forma sólida. En determinadas realizaciones, el Compuesto A está en forma sólida. Cuando el Compuesto A está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino o una mezcla de los mismos. A continuación, se describen en más detalle formas sólidas de ejemplo.

En algunas realizaciones, el Compuesto A está sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente libre de impurezas" significa que el compuesto no contiene una cantidad significativa de materia extraña. Dicha materia extraña puede incluir diferentes formas del Compuesto A, disolventes residuales o cualquier otra impureza que pueda ser resultado de la preparación y/o aislamiento del Compuesto A. En determinadas realizaciones, está presente al menos aproximadamente el 95 % en peso de una forma del Compuesto A. Aún en otras realizaciones, está presente al menos aproximadamente el 99 % en peso de una forma del Compuesto A.

De acuerdo con una realización, una forma del Compuesto A está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso, donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. De acuerdo con otra realización, una forma del Compuesto A no contiene más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en determinadas realizaciones, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales con respecto al área total del cromatograma de HPLC. En otras realizaciones, una forma del Compuesto A no contiene más de aproximadamente el 1,0 % en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento en área de HPLC de cualquier impureza individual, y, en determinadas realizaciones, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento en área de HPLC de cualquier impureza individual, con respecto al área total del cromatograma de HPLC.

La estructura representada para una forma del Compuesto A también pretende incluir todas las formas tautoméricas del Compuesto A. Además, las estructuras presentadas aquí también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura, excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , están comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

Se ha encontrado que el Compuesto **A** puede existir en una diversidad de formas sólidas. Los ejemplos de tales formas incluyen polimorfos como los que se describen en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "polimorfo" se refiere a las diferentes estructuras cristalinas en las que un compuesto, o una sal o solvato del mismo, puede cristalizar.

En determinadas realizaciones, el Compuesto **A** es un sólido cristalino. En otras realizaciones, el Compuesto **A** es un sólido cristalino sustancialmente libre del Compuesto amorfo **A**. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente libre del Compuesto amorfo **A**" significa que el compuesto no contiene una cantidad significativa del Compuesto amorfo **A**. En determinadas realizaciones, está presente al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto cristalino **A**. Aún en otras realizaciones de la invención, está presente al menos aproximadamente el 99 % en peso del Compuesto cristalino **A**.

Se ha encontrado que el Compuesto **A** puede existir en al menos tres formas polimórficas distintas. En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una forma polimórfica del Compuesto **A** denominada en el presente documento Forma A. En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una forma polimórfica del Compuesto **A** denominada en el presente documento Forma B. En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una mezcla de la Forma **A** y la Forma **B** del Compuesto **A**. En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una forma polimórfica del Compuesto **A** denominada en el presente documento Forma C.

En algunas realizaciones, el Compuesto **A** es amorfo. En algunas realizaciones, el Compuesto **A** es amorfo, y está sustancialmente libre del Compuesto cristalino **A**.

#### *Forma B del Compuesto A*

En algunas realizaciones, la Forma B del Compuesto A tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 picos espectrales seleccionados de los picos enumerados en la Tabla B a continuación.

**Tabla B - Posiciones de los picos XRPD para la Forma B del Compuesto A**

Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
8,5	10,3405	0,8
9,2	9,5896	11
9,5	9,3466	100
9,8	8,9763	26,3
11,3	7,7944	4
12,8	6,907	9,6
13,7	6,4438	3,9
14,2	6,2284	10
14,7	6,0202	27,4
15,4	5,7663	3,5
16,8	5,2862	13,9
17,5	5,0495	7,6
17,9	4,9378	1
18,5	4,8002	0,7
19,0	4,6705	1,3
19,2	4,6159	2
19,8	4,485	9,8
20,1	4,4138	14,2
20,9	4,2497	1,1
21,6	4,1169	2,3

Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
21,8	4,073	1,4
22,5	3,9481	44
23,6	3,7662	1,5
24,2	3,6729	5,8
24,6	3,6111	1,5
25,7	3,4637	6,2
26,0	3,4299	3,1
27,3	3,2589	1,8
27,7	3,2135	3,4
28,1	3,1726	1,4
28,6	3,1145	1,6
29,1	3,0612	1
29,7	3,0045	4,8
31,5	2,8379	3,4

<sup>1</sup> En esta y todas las tablas posteriores, la posición  $2\theta$  está dentro de  $\pm 0,2$ .

- En algunas realizaciones, la Forma B del Compuesto **A** está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 9,5, aproximadamente 9,8 y aproximadamente 14,7 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma B del Compuesto **A** está caracterizada por que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 9,5, aproximadamente 9,8 y aproximadamente 14,7 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma B del Compuesto **A** está caracterizada por que tiene los tres picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 9,5, aproximadamente 9,8 y aproximadamente 14,7 grados 2-theta.
- En determinadas realizaciones, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la Forma B del Compuesto **A** es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 1.

A continuación se describen métodos para preparar la Forma B del Compuesto **A**.

#### 15 Forma C del Compuesto **A**

En algunas realizaciones, la Forma C del Compuesto **A** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 picos espectrales seleccionados de los picos enumerados en la Tabla C a continuación.

20 **Tabla C - Posiciones de los picos XRPD para la Forma C del Compuesto A**

Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
6,02	14,6575	100
7,34	12,0353	37,5
8,45	10,4488	5,5
8,60	10,275	13,5
8,61	10,2605	39,2
9,03	9,7846	16,8
10,29	8,5906	81,2
13,27	6,668	12,9
14,28	6,1968	3

Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
14,45	6,1252	21,4
14,86	5,9561	26
15,20	5,8241	4,8
15,53	5,6994	11,5
15,80	5,6027	3,6
16,54	5,3548	1,3
16,85	5,256	2,6
17,26	5,1331	28,9
17,69	5,0108	1,4
18,10	4,8972	8,1
18,29	4,8453	8,7
18,59	4,7689	1,4
19,09	4,6451	3,1
19,43	4,5653	6,3
19,61	4,5233	11,2
19,89	4,4608	5
20,25	4,3824	18,9
21,18	4,191	21,9
22,30	3,984	3,1
22,41	3,9644	6,2
22,90	3,881	2,5
23,53	3,7773	2,5
24,44	3,6389	1,2
24,82	3,5836	3,6
25,39	3,5055	1,3
25,66	3,4686	2,3
26,00	3,4238	9,4
26,14	3,4064	8,8
26,69	3,3367	4
27,04	3,2951	8,6
27,35	3,2585	7,9
28,02	3,1813	2
29,12	3,0638	2

<sup>1</sup> En esta y todas las tablas posteriores, la posición  $2\theta$  está dentro de  $\pm 0,2$ .

En algunas realizaciones, la Forma C del Compuesto **A** está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,02, aproximadamente 8,61 y aproximadamente 10,29 grados  $2\theta$ . En algunas realizaciones, la Forma C del Compuesto **A** está caracterizada por que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,02, aproximadamente 8,61 y aproximadamente 10,29 grados  $2\theta$ . En algunas realizaciones, la Forma C del Compuesto **A** está caracterizada por que tiene los tres picos en su patrón de difracción de polvo de

rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,02, aproximadamente 8,61 y aproximadamente 10,29 grados 2-theta.

En determinadas realizaciones, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la Forma C del Compuesto **A** es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 3.

A continuación se describen métodos para preparar la Forma C del Compuesto **A**.

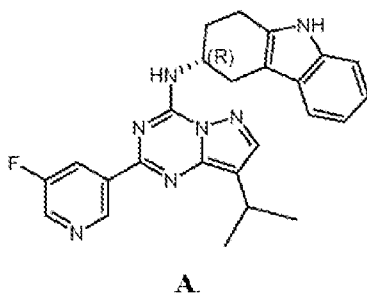
*Mezcla de la Forma A y la Forma B del Compuesto A*

En algunas realizaciones, se proporciona una mezcla de la Forma A y la Forma B del Compuesto **A**, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 24.

En algunas realizaciones, una mezcla de la Forma A y la Forma B del Compuesto **A** tiene un TGA sustancialmente similar al TGA proporcionado en la figura 25. En algunas realizaciones, una mezcla de la Forma A y la Forma B del Compuesto **A** tiene una DSC sustancialmente similar a la DSC proporcionada en la figura 25.

A continuación se describen métodos para preparar una mezcla de la Forma A y la Forma B del Compuesto **A**.

En algunas realizaciones, se proporciona el Compuesto **A**:



en donde dicho compuesto es cristalino.

En algunas realizaciones, se proporciona el Compuesto **A**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre del Compuesto amorfo **A**.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **A**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **A**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la figura 1.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **A**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la figura 3.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **A**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la figura 24.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición que comprende el Compuesto **A** y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En lo sucesivo, siempre que se haga referencia a un "método para inhibir" mediante la administración de un compuesto o una composición, siempre se refiere al uso de dicho compuesto o composición en dicho método. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el AHR que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **A** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el AHR en un paciente que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **A** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad del AHR que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **A** o una composición del mismo.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar un trastorno mediado por AHR que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite el Compuesto **A** o una composición del mismo.

En algunas realizaciones, el trastorno mediado por AHR es una enfermedad proliferativa tal como cáncer o un trastorno



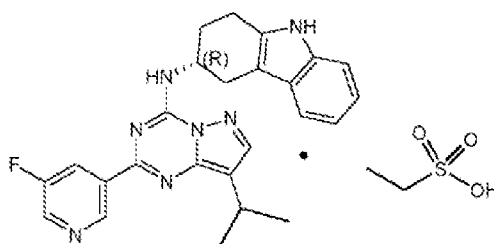
inflamatorio.

#### Formas salinas del Compuesto A

- 5 En algunas realizaciones, un ácido y el Compuesto **A** se unen iónicamente para formar uno de los Compuestos **1 a 7**, descritos a continuación. Se contempla que los Compuestos **1 a 7** pueden existir en diversas formas físicas. Por ejemplo, los Compuestos **1 a 7** pueden estar en forma de solución, suspensión o en forma sólida. En determinadas realizaciones, los Compuestos **1 a 7** están en forma sólida. Cuando los Compuestos **1 a 7** están en forma sólida, dichos compuestos pueden ser amorfos, cristalinos o una mezcla de los mismos. Los ejemplos de dichas formas sólidas de los Compuestos **1 a 7** se describen en más detalle a continuación.

#### *Compuesto 1 (sales esilato del Compuesto A)*

- 15 De acuerdo con una realización, la presente divulgación proporciona una sal esilato del Compuesto **A**, representada por el Compuesto **1**:



**1.**

- 20 Se apreciará por un experto en la técnica que el ácido etanosulfónico y el Compuesto **A** están unidos iónicamente para formar el Compuesto **1**. Se contempla que el Compuesto **1** puede existir en una diversidad de formas físicas. Por ejemplo, el Compuesto **1** puede estar en forma de solución, suspensión o en forma sólida. En determinadas realizaciones, el Compuesto **1** está en forma sólida. Cuando el Compuesto **1** está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino o una mezcla de los mismos. A continuación, se describen en más detalle formas sólidas de ejemplo.

- 25 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **1** sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente libre de impurezas" significa que el compuesto no contiene una cantidad significativa de materia extraña. Dicha materia extraña puede incluir exceso de ácido metanosulfónico, exceso del Compuesto **A**, disolventes residuales o cualquier otra impureza que pueda ser resultado de la preparación y/o aislamiento del Compuesto **1**. En determinadas realizaciones, está presente al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto **1**. Aún en otras realizaciones de la invención, está presente al menos aproximadamente el 99 % en peso del Compuesto **1**.

- 35 De acuerdo con una realización, el Compuesto **1** está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso, donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. De acuerdo con otra realización, el Compuesto **1** no contiene más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en determinadas realizaciones, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales con respecto al área total del cromatograma de HPLC. En otras realizaciones, el Compuesto **1** no contiene más de aproximadamente el 1,0 % en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento en área de HPLC de cualquier impureza individual, y, en determinadas realizaciones, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento en área de HPLC de cualquier impureza individual, con respecto al área total del cromatograma de HPLC.

- 45 La estructura representada para el Compuesto **1** también pretende incluir todas las formas tautoméricas del Compuesto **1**. Además, las estructuras presentadas aquí también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura, excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , están comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

- 50 Se ha encontrado que el Compuesto **1** puede existir en una diversidad de formas sólidas. Los ejemplos de tales formas incluyen polimorfos como los que se describen en el presente documento.

- En determinadas realizaciones, el Compuesto **1** es un sólido cristalino. En otras realizaciones, el Compuesto **1** es un sólido cristalino sustancialmente libre del Compuesto amorfo **1**. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente libre del Compuesto amorfo **1**" significa que el compuesto no contiene una cantidad significativa del Compuesto amorfo **1**. En determinadas realizaciones, está presente al menos aproximadamente el 95 % en peso del

Compuesto cristalino **1**. Aún en otras realizaciones, está presente al menos aproximadamente el 99 % en peso del Compuesto cristalino **1**.

5 Se ha encontrado que el Compuesto **1** puede existir en al menos una forma polimórfica distinta. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una forma polimórfica del Compuesto **1** denominada en el presente documento Forma A. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una forma polimórfica del Compuesto **1** denominada en el presente documento Forma B.

10 En algunas realizaciones, el Compuesto **1** es amorfo. En algunas realizaciones, el Compuesto **1** es amorfo, y está sustancialmente libre del Compuesto cristalino **1**.

#### *Forma A del Compuesto 1*

15 En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **1** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 picos espectrales seleccionados de los picos enumerados en la Tabla 1 a continuación.

**Tabla 1 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma A del Compuesto 1**

Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
5,8	15,3556	100
9,0	9,7887	4,8
11,6	7,6552	50,4
12,7	6,9761	2,4
13,5	6,5581	7,2
13,9	6,3739	6,4
14,2	6,2271	20
15,0	5,8855	16
15,3	5,7732	2,3
16,2	5,467	5
16,9	5,2552	1,1
17,4	5,099	4
18,1	4,8971	2,6
18,8	4,7082	32,3
19,4	4,5638	1,8
20,7	4,2954	6,3
23,2	3,8286	2,6
23,9	3,716	1,7
24,4	3,6524	2,1
24,5	3,6304	2,1
24,9	3,5667	1,7
25,5	3,4859	12,2
25,9	3,4353	14
26,5	3,3649	0,6
27,2	3,2797	3,6
27,6	3,2317	2,6
28,1	3,1783	1,1

Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
28,3	3,1519	4,2
28,7	3,1126	1,9
29,2	3,0595	3,8
29,5	3,0212	0,9
31,1	2,8721	0,8
32,8	2,7304	0,8
33,1	2,7026	0,6
35,1	2,5538	1
35,9	2,4998	1,1
39,5	2,282	0,7

<sup>1</sup> En esta y todas las tablas posteriores, la posición  $2\theta$  está dentro de  $\pm 0,2$ .

En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **1** está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,8, aproximadamente 11,6 y aproximadamente 18,8 grados  $2\theta$ . En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **1** está caracterizada por que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,8, aproximadamente 11,6 y aproximadamente 18,8 grados  $2\theta$ . En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **1** está caracterizada por que tiene los tres picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,8, aproximadamente 11,6 y aproximadamente 18,8 grados  $2\theta$ .

En determinadas realizaciones, el patrón de difracción de polvo de rayos X es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 5.

A continuación se describen métodos para preparar la Forma A del Compuesto **1**.

#### 15 *Forma B del Compuesto 1*

En algunas realizaciones, la Forma B del Compuesto **1** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 picos espectrales seleccionados de los picos enumerados en la Tabla 2 a continuación.

20

**Tabla 2 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma B del Compuesto 1**

Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	d (Angstroms)	Intensidad [%]
5,1	17,2744	1,5
5,6	15,7493	100
8,9	9,9195	1,3
9,5	9,3413	1,2
9,9	8,965	0,1
10,2	8,7059	0,4
10,9	8,1087	1,8
11,2	7,8636	60
12,2	7,2352	0,1
12,8	6,9174	0
13,2	6,6957	3
14,0	6,3029	1,3
14,7	6,0184	0,3

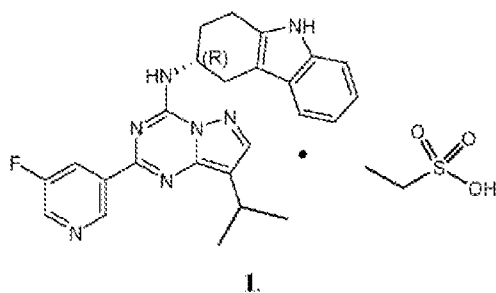
Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	d (Angstroms)	Intensidad [%]
15,0	5,9183	3,2
15,7	5,643	1
16,2	5,4526	0,1
16,9	5,2422	6,7
17,5	5,0508	0
17,9	4,9563	0,2
18,5	4,7908	1,1
19,8	4,4798	0,3
20,9	4,238	1,2
21,6	4,1127	0,1
22,0	4,0401	0,1
22,5	3,9459	0,6
23,7	3,7457	0,3
24,2	3,6719	0,1
24,6	3,6151	0,3
25,6	3,4774	1,8
26,0	3,4236	0,2
26,6	3,3461	0,8
26,8	3,321	0,2
28,4	3,1454	3,2
29,2	3,0548	0,5

<sup>1</sup> En esta y todas las tablas posteriores, la posición  $2\theta$  está dentro de  $\pm 0,2$ .

- En algunas realizaciones, la Forma B del Compuesto **1** está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,6, aproximadamente 11,2 y aproximadamente 16,9 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma B del Compuesto **1** está caracterizada por que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,6, aproximadamente 11,2 y aproximadamente 16,9 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma B del Compuesto **1** está caracterizada por que tiene los tres picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,6, aproximadamente 11,2 y aproximadamente 16,9 grados 2-theta.
- En determinadas realizaciones, el patrón de difracción de polvo de rayos X es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 7.

A continuación se describen métodos para preparar la Forma B del Compuesto **1**.

- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **1**:



En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **1**, en donde dicho compuesto es cristalino.

- 5 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **1**, en donde dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente libre del Compuesto amorfo **1**.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **1**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.

- 10 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **1**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de aquellos a 5,8, aproximadamente 11,6 y aproximadamente 18,8 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente invención proporciona el Compuesto **1**, en donde dicho compuesto tiene dos picos en su XRPD seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,8, aproximadamente 11,6 y aproximadamente 18,8 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente invención proporciona el Compuesto **1**, en donde dicho compuesto es de la Forma A.

- 20 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **1**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la figura 5.

- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **1**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de aquellos a 5,6, aproximadamente 11,2 y aproximadamente 16,9 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **1**, en donde dicho compuesto tiene dos picos en su XRPD seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,6, aproximadamente 11,2 y aproximadamente 16,9 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **1**, en donde dicho compuesto es de la Forma B.

- 30 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **1**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la figura 7.

- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición que comprende el Compuesto **1** y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

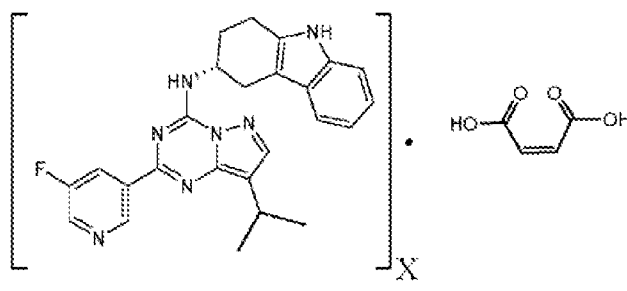
- 35 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el AHR que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **1** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el AHR en un paciente que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **1** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad del AHR que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **1** o una composición del mismo.

- 40 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar un trastorno mediado por AHR que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite el Compuesto **1** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por AHR es una enfermedad proliferativa tal como cáncer o un trastorno inflamatorio.

- 45 **Compuesto 2 (sales maleato del Compuesto A)**

- De acuerdo con la reivindicación 1, la presente invención proporciona una sal maleato del Compuesto **A**, representada por el Compuesto **2**:

- 50



**2**

en donde aproximadamente  $1 \leq x \leq$  aproximadamente 2, y en donde dicho compuesto es cristalino.

Se apreciará por un experto en la técnica que el ácido maleico y el Compuesto **A** están unidos iónicamente para formar el Compuesto **2**. En algunas realizaciones, el Compuesto **A** y el ácido maleico están en una relación de aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, el Compuesto **A** y el ácido maleico están en una relación de aproximadamente 2:1. A continuación, se describen en más detalle formas sólidas de ejemplo.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el Compuesto **2** sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente libre de impurezas" significa que el compuesto no contiene una cantidad significativa de materia extraña. Dicha materia extraña puede incluir exceso de ácido bencenosulfónico, exceso del Compuesto **A**, disolventes residuales o cualquier otra impureza que pueda ser resultado de la preparación y/o aislamiento del Compuesto **2**. En determinadas realizaciones, está presente al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto **2**. Aún en otras realizaciones de la invención, está presente al menos aproximadamente el 99 % en peso del Compuesto **2**.

De acuerdo con una realización, el Compuesto **2** está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso, donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. De acuerdo con otra realización, el Compuesto **2** no contiene más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en determinadas realizaciones, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales con respecto al área total del cromatograma de HPLC. En otras realizaciones, el Compuesto **2** no contiene más de aproximadamente el 1,0 % en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento en área de HPLC de cualquier impureza individual, y, en determinadas realizaciones, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento en área de HPLC de cualquier impureza individual, con respecto al área total del cromatograma de HPLC.

La estructura representada para el Compuesto **2** también pretende incluir todas las formas tautoméricas del Compuesto **2**. Además, las estructuras presentadas aquí también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura, excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , están comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

Se ha encontrado que el Compuesto **2** puede existir en al menos una forma polimórfica distinta. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una forma polimórfica del Compuesto **2** denominada en el presente documento Forma A. En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **2** comprende el Compuesto **A** y el ácido maleico en una relación de aproximadamente 2:1.

De acuerdo con la reivindicación 1, el Compuesto **2** es un sólido cristalino. En otras realizaciones, el Compuesto **2** es un sólido cristalino sustancialmente libre del Compuesto amorfo **2**. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente libre del Compuesto amorfo **2**" significa que el compuesto no contiene una cantidad significativa del Compuesto amorfo **2**. En determinadas realizaciones, está presente al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto cristalino **2**. Aún en otras realizaciones de la invención, está presente al menos aproximadamente el 99 % en peso del Compuesto cristalino **2**.

Se ha encontrado que el Compuesto **2** puede existir en al menos una forma polimórfica distinta. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una forma polimórfica del Compuesto **2** denominada en el presente documento Forma A.

En algunas realizaciones, el Compuesto **2** es amorfo. En algunas realizaciones, el Compuesto **2** es amorfo, y está sustancialmente libre del Compuesto cristalino **2**.

#### *Forma A del Compuesto 2*

En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **2** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 picos espectrales seleccionados de los picos enumerados en la Tabla 3 a continuación.

**Tabla 3 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma A del Compuesto 2**

Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
5,3	16,6727	100
6,6	13,3333	3,8
8,0	11,0992	4
9,6	9,2459	3,9
10,6	8,3351	3,2
11,3	7,8022	40,9

Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
13,3	6,6763	10,7
14,1	6,2596	1,9
14,7	6,0118	1,1
16,0	5,5517	24,5
16,8	5,2683	2
17,4	5,1039	1,3
17,8	4,9827	3,6
18,7	4,7433	1,2
19,2	4,6251	2,2
19,9	4,4483	0,6
20,7	4,293	3,4
21,3	4,1699	5,6
22,7	3,9225	2,3
24,0	3,7105	3,1
24,5	3,6303	2,4
26,3	3,3879	1,6
26,7	3,3409	2,1
27,1	3,2939	2
27,6	3,2338	0,6
28,1	3,1769	0,9
28,8	3,1015	0,3
29,3	3,0447	0,6
31,8	2,8079	0,5
32,2	2,7771	0,5

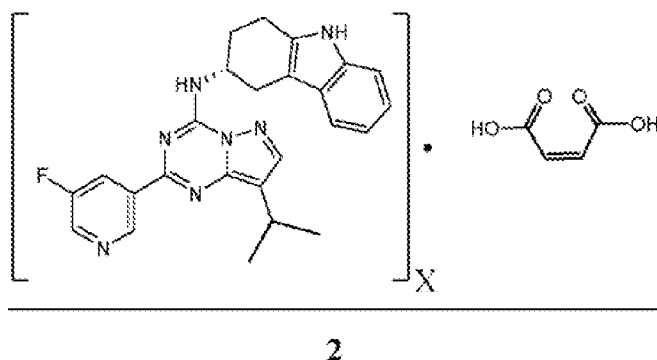
<sup>1</sup> En esta y todas las tablas posteriores, la posición  $2\theta$  está dentro de  $\pm 0,2$ .

En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **2** está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,3, aproximadamente 11,3 y aproximadamente 16,0 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **2** está caracterizada por que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,3, aproximadamente 11,3 y aproximadamente 16,0 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **2** está caracterizada por que tiene los tres picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,3, aproximadamente 11,3 y aproximadamente 16,0 grados 2-theta.

10 En determinadas realizaciones, el patrón de difracción de polvo de rayos X es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 9.

A continuación se describen métodos para preparar la Forma A del Compuesto **2**.

15 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el compuesto **2**:



en donde aproximadamente  $1 \leq x \leq$  aproximadamente 2.

- 5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el compuesto **2**, en donde dicho compuesto es cristalino.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el Compuesto **2**, en donde dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente libre del Compuesto amorfo **2**.

- 10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el Compuesto **2**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el Compuesto **2**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,3, aproximadamente 11,3 y aproximadamente 16,0 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente invención proporciona el Compuesto **2**, en donde dicho compuesto tiene dos picos en su XRPD seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,3, aproximadamente 11,3 y aproximadamente 16,0 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente invención proporciona el compuesto **2**, en donde dicho compuesto es de la Forma A. En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **2** comprende el Compuesto **A** y el ácido maleico en una relación de aproximadamente 2:1.

- 20 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el compuesto **2**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la figura 9.

- 25 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición que comprende el Compuesto **2** y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

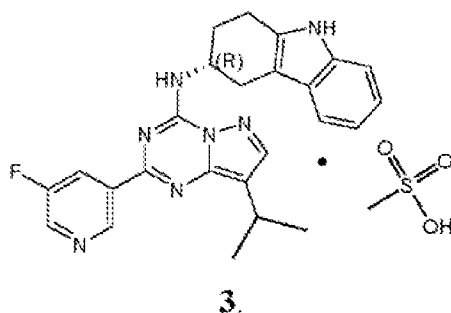
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para inhibir el AHR que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **2** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para inhibir el AHR en un paciente que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **2** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad del AHR que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **2** o una composición del mismo.

- 35 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por AHR que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite el Compuesto **2** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por AHR es una enfermedad proliferativa tal como cáncer o un trastorno inflamatorio.

*Compuesto 3 (sales mesilato del Compuesto A)*

- 40 De acuerdo con una realización, la presente divulgación proporciona una sal mesilato del Compuesto **A**, representada por el Compuesto **3**:





Se apreciará por un experto en la técnica que el ácido metanosulfónico y el Compuesto **A** están unidos iónicamente para formar el Compuesto **3**. Se contempla que el Compuesto **3** puede existir en una diversidad de formas físicas. Por ejemplo, el Compuesto **3** puede estar en forma de solución, suspensión, o en forma sólida. En determinadas realizaciones, el Compuesto **3** está en forma sólida. Cuando el Compuesto **3** está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino o una mezcla de los mismos. A continuación, se describen en más detalle formas sólidas de ejemplo.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **3** sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente libre de impurezas" significa que el compuesto no contiene una cantidad significativa de materia extraña. Dicha materia extraña puede incluir exceso de ácido sulfúrico, exceso del Compuesto **A**, disolventes residuales o cualquier otra impureza que pueda ser resultado de la preparación y/o aislamiento del Compuesto **3**. En determinadas realizaciones, está presente al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto **3**. Aún en otras realizaciones de la divulgación, está presente al menos aproximadamente el 99 % en peso del Compuesto **3**.

De acuerdo con una realización, el Compuesto **3** está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso, donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. De acuerdo con otra realización, el Compuesto **3** no contiene más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en determinadas realizaciones, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales con respecto al área total del cromatograma de HPLC. En otras realizaciones, el Compuesto **3** no contiene más de aproximadamente el 1,0 % en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento en área de HPLC de cualquier impureza individual, y, en determinadas realizaciones, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento en área de HPLC de cualquier impureza individual, con respecto al área total del cromatograma de HPLC.

La estructura representada para el Compuesto **3** también pretende incluir todas las formas tautoméricas del Compuesto **3**. Además, las estructuras presentadas aquí también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura, excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , están comprendidos dentro del alcance de la presente divulgación.

Se ha encontrado que el Compuesto **3** puede existir en al menos dos formas polimórficas distintas. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una forma polimórfica del Compuesto **3** denominada en el presente documento Forma A. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una forma polimórfica del Compuesto **3** denominada en el presente documento Forma B.

En determinadas realizaciones, el Compuesto **3** es un sólido cristalino. En otras realizaciones, el Compuesto **3** es un sólido cristalino sustancialmente libre del Compuesto amorfo **3**. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente libre del Compuesto amorfo **3**" significa que el compuesto no contiene una cantidad significativa del Compuesto amorfo **3**. En determinadas realizaciones, está presente al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto cristalino **3**. Aún en otras realizaciones de la divulgación, está presente al menos aproximadamente el 99 % en peso del Compuesto cristalino **3**.

En algunas realizaciones, el Compuesto **3** es amorfo. En algunas realizaciones, el Compuesto **3** es amorfo, y está sustancialmente libre del Compuesto cristalino **3**.

#### Forma A del Compuesto **3**

En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **3** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 picos espectrales seleccionados de los picos enumerados en la Tabla 4 a continuación.

**Tabla 4 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma A del Compuesto **3****

Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
5,1	17,2728	1,2
5,6	15,7025	100
9,0	9,7695	3,6
10,2	8,7061	0,3
11,0	8,0007	2,7
11,2	7,8648	35
12,1	7,3154	0,4
12,4	7,1465	0,3
13,3	6,6505	2,9
14,0	6,313	3,2
14,3	6,1969	2,1
15,3	5,7988	6,3
15,8	5,6164	1,7
16,3	5,4343	0,4
16,9	5,2456	8
18,0	4,9265	0,4
18,4	4,8306	0,6
18,7	4,7514	1,9
18,9	4,7028	1,8
19,5	4,5477	0,7
20,0	4,4386	0,4
21,0	4,229	1,2
22,0	4,0295	0,4
24,2	3,6743	0,5
25,5	3,4972	5,3
25,9	3,4328	0,7
26,7	3,3316	1,6
28,3	3,1506	2,5
29,2	3,053	0,5

<sup>1</sup> En esta y todas las tablas posteriores, la posición  $2\theta$  está dentro de  $\pm 0,2$ .

- En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **3** está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,6, aproximadamente 11,2 y aproximadamente 16,9 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **3** está caracterizada por que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,6, aproximadamente 11,2 y aproximadamente 16,9 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **3** está caracterizada por que tiene los tres picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,6, aproximadamente 11,2 y aproximadamente 16,9 grados 2-theta.
- 5 En determinadas realizaciones, el patrón de difracción de polvo de rayos X es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura **11**.
- 10

A continuación se describen métodos para preparar la Forma A del Compuesto **3**.

*Forma B del Compuesto 3*

En algunas realizaciones, la Forma B del Compuesto 3 tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 picos espectrales seleccionados de los picos enumerados en la Tabla 5 a continuación.

**Tabla 5 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma B del Compuesto 3**

Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	d (Angstroms)	Intensidad [%]
6,0	14,7036	100
11,6	7,6195	10
12,1	7,3357	32,3
13,6	6,5115	2,1
14,6	6,0801	3,1
15,6	5,66	2
16,1	5,514	0,6
17,6	5,0376	4,5
18,1	4,8948	12,5
19,8	4,4702	1
20,1	4,4033	3,3
20,8	4,2687	0,2
21,1	4,2034	1,3
21,9	4,0542	2,2
22,2	4,0022	4,2
22,6	3,9386	0,5
23,0	3,8694	0,3
23,5	3,7822	1,2
24,3	3,6649	0,3
25,1	3,5465	1,8
26,9	3,3177	1,9
27,4	3,2583	3
28,3	3,1563	0,9
29,4	3,0401	0,9

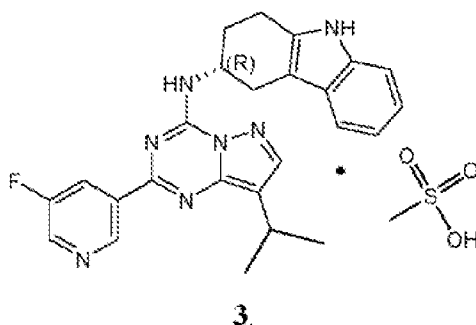
<sup>1</sup> En esta y todas las tablas posteriores, la posición  $2\theta$  está dentro de  $\pm 0,2$ .

En algunas realizaciones, la Forma B del Compuesto 3 está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,0, aproximadamente 12,1 y aproximadamente 18,1 grados  $2\theta$ . En algunas realizaciones, la Forma B del Compuesto 3 está caracterizada por que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,0, aproximadamente 12,1 y aproximadamente 18,1 grados  $2\theta$ . En algunas realizaciones, la Forma B del Compuesto 3 está caracterizada por que tiene los tres picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,0, aproximadamente 12,1 y aproximadamente 18,1 grados  $2\theta$ .

En determinadas realizaciones, el patrón de difracción de polvo de rayos X es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 13.

A continuación se describen métodos para preparar la Forma B del Compuesto 3.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el compuesto 3:



5 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **3**, en donde dicho compuesto es cristalino.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **3**, en donde dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente libre del Compuesto amorfo **3**.

10 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **3**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.

15 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **3**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,6, aproximadamente 11,2 y aproximadamente 16,9 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **3**, en donde dicho compuesto tiene dos picos en su XRPD seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,6, aproximadamente 11,2 y aproximadamente 16,9 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **3**, en donde dicho compuesto es de la Forma A.

20 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **3**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la figura **11**.

25 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **3**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,0, aproximadamente 12,1 y aproximadamente 18,1 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **3**, en donde dicho compuesto tiene dos picos en su XRPD seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,0, aproximadamente 12,1 y aproximadamente 18,1 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **3**, en donde dicho compuesto es de la Forma B.

30 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **3**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la figura **13**.

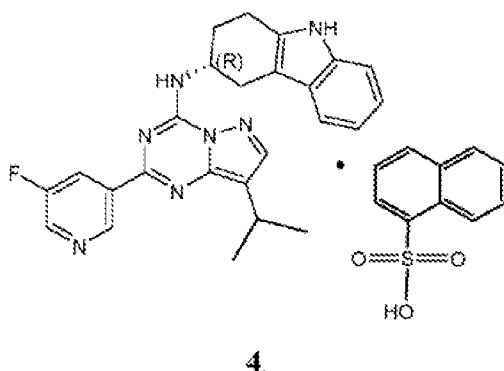
35 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición que comprende el Compuesto **3** y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el AHR que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **3** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el AHR en un paciente que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **3** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad del AHR que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **3** o una composición del mismo.

45 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar un trastorno mediado por AHR que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite el Compuesto **3** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por AHR es una enfermedad proliferativa tal como cáncer o un trastorno inflamatorio.

*Compuesto 4 (sales napsilato del Compuesto A)*

50 De acuerdo con una realización, la presente divulgación proporciona una sal napsilato del Compuesto **A**, representada por el Compuesto **4**:



Se apreciará por un experto en la técnica que el ácido naftalenosulfónico y el Compuesto A están unidos iónicamente para formar el Compuesto 4. Se contempla que el Compuesto 4 puede existir en una diversidad de formas físicas. Por ejemplo, el Compuesto 4 puede estar en forma de solución, suspensión, o en forma sólida. En determinadas realizaciones, el Compuesto 4 está en forma sólida. Cuando el Compuesto 4 está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino o una mezcla de los mismos. A continuación, se describen en más detalle formas sólidas de ejemplo.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto 4 sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente libre de impurezas" significa que el compuesto no contiene una cantidad significativa de materia extraña. Dicha materia extraña puede incluir exceso de ácido *p*-toluenosulfónico, exceso del Compuesto A, disolventes residuales o cualquier otra impureza que pueda ser resultado de la preparación y/o aislamiento del Compuesto 4. En determinadas realizaciones, está presente al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto 4. Aún en otras realizaciones de la divulgación, está presente al menos aproximadamente el 99 % en peso del Compuesto 4.

De acuerdo con una realización, el Compuesto 4 está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso, donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. De acuerdo con otra realización, el Compuesto 4 no contiene más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en determinadas realizaciones, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales con respecto al área total del cromatograma de HPLC. En otras realizaciones, el Compuesto 4 no contiene más de aproximadamente el 1,0 % en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento en área de HPLC de cualquier impureza individual, y, en determinadas realizaciones, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento en área de HPLC de cualquier impureza individual, con respecto al área total del cromatograma de HPLC.

La estructura representada para el Compuesto 4 también pretende incluir todas las formas tautoméricas del Compuesto 4. Además, las estructuras presentadas aquí también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura, excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , están comprendidos dentro del alcance de la presente divulgación.

Se ha encontrado que el Compuesto 4 puede existir en al menos una forma sólida distinta. Los ejemplos de tales formas incluyen polimorfos como los que se describen en el presente documento.

Se ha encontrado que el Compuesto 4 puede existir en al menos una forma polimórfica distinta. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una forma polimórfica del Compuesto 4 denominada en el presente documento Forma A.

En determinadas realizaciones, el Compuesto 4 es un sólido cristalino. En otras realizaciones, el Compuesto 4 es un sólido cristalino sustancialmente libre del Compuesto amorfo 4. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente libre del Compuesto amorfo 4" significa que el compuesto no contiene una cantidad significativa del Compuesto amorfo 4. En determinadas realizaciones, está presente al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto cristalino 4. Aún en otras realizaciones de la divulgación, está presente al menos aproximadamente el 99 % en peso del Compuesto cristalino 4.

En algunas realizaciones, el Compuesto 4 es amorfo. En algunas realizaciones, el Compuesto 4 es amorfo, y está sustancialmente libre del Compuesto cristalino 4.

#### Forma A del Compuesto 4

En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto 4 tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 picos espectrales seleccionados

de los picos enumerados en la Tabla 6 a continuación.

**Tabla 6 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma A del Compuesto 4**

Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	d (Angstroms)	Intensidad [%]
6,8	13,0644	1,1
7,5	11,81	100
7,8	11,2555	9,4
8,4	10,5306	78,5
9,5	9,3437	5,7
9,8	9,0463	7,2
9,9	8,8891	7,5
11,1	7,9975	8,2
11,9	7,404	5,2
12,6	7,0284	1,4
12,9	6,8706	1,6
13,5	6,5355	5
13,8	6,4284	11,9
14,5	6,1263	26,4
14,7	6,029	1,2
15,1	5,8748	8,3
15,8	5,6186	10,1
16,1	5,5086	4
16,5	5,3844	20,1
16,6	5,3221	1,8
16,8	5,2691	1,7
17,3	5,1223	1,3
18,1	4,9044	11,6
19,1	4,6279	4,7
19,6	4,5254	11,4
19,7	4,496	9,8
20,1	4,424	47,9
20,6	4,2976	7,6
20,9	4,2364	2,5
21,5	4,1352	0,3
21,8	4,0652	1,1
22,0	4,0293	5,8
22,4	3,9624	28,3
22,9	3,8768	1,7
23,7	3,745	7,5

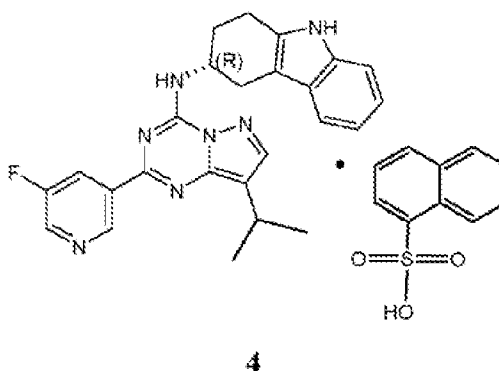
Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	d (Angstroms)	Intensidad [%]
24,6	3,6159	5,8
24,8	3,5884	3,8
25,2	3,5259	2,9

<sup>1</sup> En esta y todas las tablas posteriores, la posición  $2\theta$  está dentro de  $\pm 0,2$ .

- En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **4** está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 7,5, aproximadamente 8,4 y aproximadamente 20,1 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **4** está caracterizada por que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 7,5, aproximadamente 8,4 y aproximadamente 20,1 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **4** está caracterizada por que tiene los tres picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 7,5, aproximadamente 8,4 y aproximadamente 20,1 grados 2-theta.
- En determinadas realizaciones, el patrón de difracción de polvo de rayos X es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura **15**.

A continuación se describen métodos para preparar la Forma A del Compuesto **4**.

- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **4**:



- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **4**, en donde dicho compuesto es cristalino.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **4**, en donde dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente libre del Compuesto amorfo **4**.

- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **4**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.

- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de aquellos a aproximadamente 7,5, aproximadamente 8,4 y aproximadamente 20,1 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene dos picos en su XRPD seleccionados de aquellos a aproximadamente 7,5, aproximadamente 8,4 y aproximadamente 20,1 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **4**, en donde dicho compuesto es de la Forma A.

- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la figura **15**.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición que comprende el Compuesto **4** y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

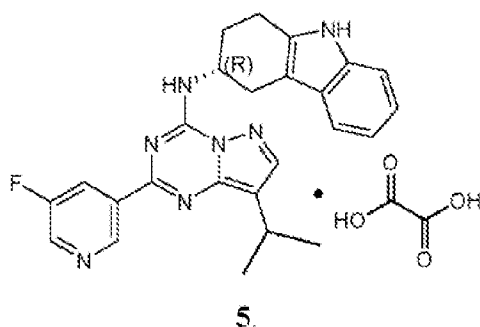
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el AHR que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **4** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el AHR en un paciente que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **4** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método

para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad del AHR que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **4** o una composición del mismo.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar un trastorno mediado por AHR que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite el Compuesto **4** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por AHR es una enfermedad proliferativa tal como cáncer o un trastorno inflamatorio.

*Compuesto 5 (sales oxalato del Compuesto A)*

De acuerdo con una realización, la presente divulgación proporciona una sal oxalato del Compuesto **A**, representada por el Compuesto **5**:



Se apreciará por un experto en la técnica que el ácido oxálico y el Compuesto **A** están unidos iónicamente para formar el Compuesto **5**. Se contempla que el Compuesto **5** puede existir en una diversidad de formas físicas. Por ejemplo, el Compuesto **5** puede estar en forma de solución, suspensión, o en forma sólida. En determinadas realizaciones, el Compuesto **5** está en forma sólida. Cuando el Compuesto **5** está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino o una mezcla de los mismos. A continuación, se describen en más detalle formas sólidas de ejemplo.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **5** sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente libre de impurezas" significa que el compuesto no contiene una cantidad significativa de materia extraña. Dicha materia extraña puede incluir exceso de ácido clorhídrico, exceso del Compuesto **A**, disolventes residuales o cualquier otra impureza que pueda ser resultado de la preparación y/o aislamiento del Compuesto **5**. En determinadas realizaciones, está presente al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto **5**. Aún en otras realizaciones de la divulgación, está presente al menos aproximadamente el 99 % en peso del Compuesto **5**.

De acuerdo con una realización, el Compuesto **5** está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso, donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. De acuerdo con otra realización, el Compuesto **5** no contiene más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en determinadas realizaciones, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales con respecto al área total del cromatograma de HPLC. En otras realizaciones, el Compuesto **5** no contiene más de aproximadamente el 1,0 % en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento en área de HPLC de cualquier impureza individual, y, en determinadas realizaciones, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento en área de HPLC de cualquier impureza individual, con respecto al área total del cromatograma de HPLC.

La estructura representada para el Compuesto **5** también pretende incluir todas las formas tautoméricas del Compuesto **5**. Además, las estructuras presentadas aquí también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura, excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , están comprendidos dentro del alcance de la presente divulgación.

Se ha encontrado que el Compuesto **5** puede existir en al menos una forma polimórfica distinta. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una forma polimórfica del Compuesto **5** denominada en el presente documento Forma A.

En determinadas realizaciones, el Compuesto **5** es un sólido cristalino. En otras realizaciones, el Compuesto **5** es un sólido cristalino sustancialmente libre del Compuesto amorfo **5**. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente libre del Compuesto amorfo **5**" significa que el compuesto no contiene una cantidad significativa del Compuesto amorfo **5**. En determinadas realizaciones, está presente al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto cristalino **5**. Aún en otras realizaciones de la divulgación, está presente al menos aproximadamente el 99 % en peso del Compuesto cristalino **5**.



En algunas realizaciones, el Compuesto **5** es amorfo. En algunas realizaciones, el Compuesto **5** es amorfo, y está sustancialmente libre del Compuesto cristalino **5**.

#### 5 Forma A del Compuesto **5**

En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **5** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 picos espectrales seleccionados de los picos enumerados en la Tabla 7 a continuación.

10

**Tabla 7 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma A del Compuesto **5****

Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
6,4	13,7901	100
7,1	12,4378	20,2
11,4	7,7871	4,9
12,7	6,9614	63,9
14,4	6,1639	6
17,5	5,0766	16,5
18,3	4,8405	3,3
19,2	4,6288	3,2
21,1	4,2167	2,7
22,3	3,9765	1,7
23,1	3,8472	8,2
27,3	3,2647	1,7
29,0	3,0719	0,9

<sup>1</sup> En esta y todas las tablas posteriores, la posición  $2\theta$  está dentro de  $\pm 0,2$ .

En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **5** está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,4, aproximadamente 7,1 y aproximadamente 12,7 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **5** está caracterizada por que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,4, aproximadamente 7,1 y aproximadamente 12,7 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **5** está caracterizada por que tiene los tres picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,4, aproximadamente 7,1 y aproximadamente 12,7 grados 2-theta.

15

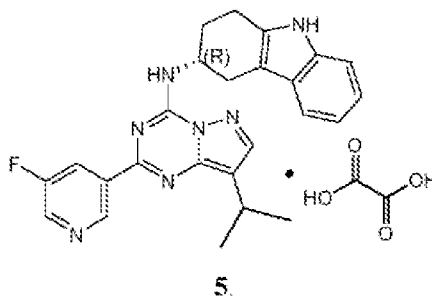
En determinadas realizaciones, el patrón de difracción de polvo de rayos X es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 17.

20

A continuación se describen métodos para preparar la Forma A del Compuesto **5**.

25

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el compuesto **5**:



En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **5**, en donde dicho compuesto es cristalino.

30

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **5**, en donde dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente libre del Compuesto amorfo **5**.

- 5 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **5**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.

- 10 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **5**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,4, aproximadamente 7,1 y aproximadamente 12,7 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **5**, en donde dicho compuesto tiene dos picos en su XRPD seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,4, aproximadamente 7,1 y aproximadamente 12,7 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **5**, en donde dicho compuesto es de la Forma A.

- 15 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **5**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la figura **17**.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición que comprende el Compuesto **5** y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

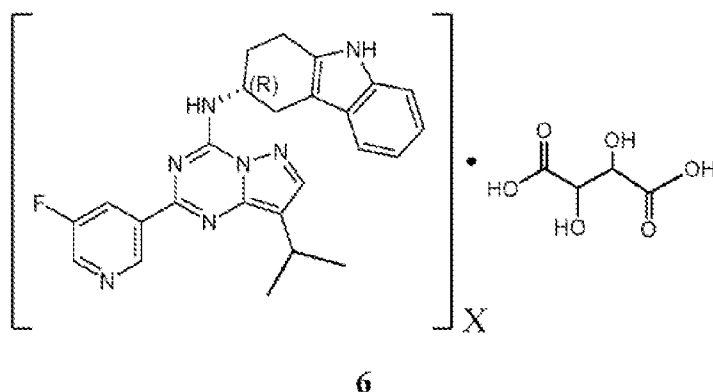
- 20 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el AHR que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **5** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el AHR en un paciente que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **5** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad del AHR que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **5** o una composición del mismo.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar un trastorno mediado por AHR que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite el Compuesto **5** o una composición del mismo.

- 30 En algunas realizaciones, el trastorno mediado por AHR es una enfermedad proliferativa tal como cáncer o un trastorno inflamatorio.

#### Compuesto **6** (sales tartrato del Compuesto **A**)

- 35 De acuerdo con una realización, la presente divulgación proporciona una sal tartrato del Compuesto **A**, representada por el Compuesto **6**:



- 40 en donde aproximadamente  $1 \leq x \leq$  aproximadamente 2.

- Se apreciará por un experto en la técnica que el ácido tartárico y el Compuesto **A** están unidos iónicamente para formar el Compuesto **6**. En algunas realizaciones, el Compuesto **A** y el ácido tartárico están en una relación de aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, el Compuesto **A** y el ácido tartárico están en una relación de aproximadamente 2:1. Se contempla que el Compuesto **6** puede existir en una diversidad de formas físicas. Por ejemplo, el Compuesto **6** puede estar en forma de solución, suspensión, o en forma sólida. En determinadas realizaciones, el Compuesto **6** está en forma sólida. Cuando el Compuesto **6** está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino o una mezcla de los mismos. A continuación, se describen en más detalle formas sólidas de ejemplo.

- 50 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **6** sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente libre de impurezas" significa que el compuesto

no contiene una cantidad significativa de materia extraña. Dicha materia extraña puede incluir exceso de ácido oxálico, exceso del Compuesto **A**, disolventes residuales o cualquier otra impureza que pueda ser resultado de la preparación y/o aislamiento del Compuesto **6**. En determinadas realizaciones, está presente al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto **6**. Aún en otras realizaciones de la divulgación, está presente al menos aproximadamente el 99 % en peso del Compuesto **6**.

De acuerdo con una realización, el Compuesto **6** está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso, donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. De acuerdo con otra realización, el Compuesto **6** no contiene más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en determinadas realizaciones, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales con respecto al área total del cromatograma de HPLC. En otras realizaciones, el Compuesto **6** no contiene más de aproximadamente el 1,0 % en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento en área de HPLC de cualquier impureza individual, y, en determinadas realizaciones, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento en área de HPLC de cualquier impureza individual, con respecto al área total del cromatograma de HPLC.

La estructura representada para el Compuesto **6** también pretende incluir todas las formas tautoméricas del Compuesto **6**. Además, las estructuras presentadas aquí también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura, excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , están comprendidos dentro del alcance de la presente divulgación.

Se ha encontrado que el Compuesto **6** puede existir en al menos dos formas polimórficas distintas. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una forma polimórfica del Compuesto **6** denominada en el presente documento Forma A. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una forma polimórfica del Compuesto **6** denominada en el presente documento Forma B. En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **6** comprende el Compuesto **A** y ácido tartárico en una relación de aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, la Forma B del Compuesto **6** comprende el Compuesto **A** y ácido tartárico en una relación de aproximadamente 2:1.

En determinadas realizaciones, el Compuesto **6** es un sólido cristalino. En otras realizaciones, el Compuesto **6** es un sólido cristalino sustancialmente libre del Compuesto amorfo **6**. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente libre del Compuesto amorfo **6**" significa que el compuesto no contiene una cantidad significativa del Compuesto amorfo **6**. En determinadas realizaciones, está presente al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto cristalino **6**. Aún en otras realizaciones de la divulgación, está presente al menos aproximadamente el 99 % en peso del Compuesto cristalino **6**.

En algunas realizaciones, el Compuesto **6** es amorfo. En algunas realizaciones, el Compuesto **6** es amorfo, y está sustancialmente libre del Compuesto cristalino **6**.

#### Forma A del Compuesto **6**

En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **6** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 picos espectrales seleccionados de los picos enumerados en la Tabla 8 a continuación.

**Tabla 8 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma A del Compuesto **6****

Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
5,5	16,1924	100
7,0	12,6864	1,4
8,2	10,8305	7,5
8,4	10,5158	9
9,1	9,6845	0,7
10,3	8,5415	1,6
11,1	7,9331	15,7
13,4	6,6022	1,1
14,5	6,1046	5
15,6	5,6633	4,8

Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
16,3	5,4202	4,5
17,4	5,1082	13,5
17,6	5,0375	6,7
18,9	4,7033	17,7
20,3	4,371	4
22,3	3,976	5,8
23,1	3,8469	6,6
24,5	3,6371	4,1
26,3	3,3865	8,3
26,7	3,3422	5,9
27,0	3,2941	2,6
29,9	2,9861	3,4

<sup>1</sup> En esta y todas las tablas posteriores, la posición  $2\theta$  está dentro de  $\pm 0,2$ .

- En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **6** está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,5, aproximadamente 11,1 y aproximadamente 18,9 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **6** está caracterizada por que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,5, aproximadamente 11,1 y aproximadamente 18,9 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **6** está caracterizada por que tiene los tres picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,5, aproximadamente 11,1 y aproximadamente 18,9 grados 2-theta.
- En determinadas realizaciones, el patrón de difracción de polvo de rayos X es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura **19**.

A continuación se describen métodos para preparar la Forma A del Compuesto **6**.

#### 15 *Forma B del Compuesto 6*

En algunas realizaciones, la Forma B del Compuesto **6** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 picos espectrales seleccionados de los picos enumerados en la Tabla 9 a continuación.

20 **Tabla 9 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma B del Compuesto 6**

Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
5,3	16,5046	1,7
6,2	14,2356	74,6
6,8	13,0713	100
7,2	12,183	2,4
8,6	10,2145	5
9,5	9,2819	0,6
10,7	8,2682	8,2
11,5	7,7192	4,5
12,4	7,1588	12,4
13,5	6,5301	24,8
14,6	6,0796	6,9

Posición $2\theta$ <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
16,3	5,4162	2,1
17,1	5,1667	11,2
17,7	5,0058	3,2
18,7	4,7289	9,7
19,3	4,5962	3
20,6	4,3182	15,7
20,9	4,2371	11,5
21,8	4,0643	5,9
23,2	3,8387	0,8
24,3	3,6659	1,8
25,3	3,5112	1
26,1	3,4101	1,3

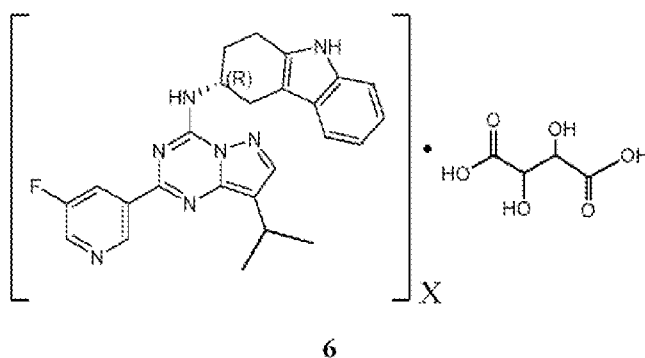
<sup>1</sup> En esta y todas las tablas posteriores, la posición  $2\theta$  está dentro de  $\pm 0,2$ .

En algunas realizaciones, la Forma B del Compuesto **6** está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,8 y aproximadamente 13,5 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma B del Compuesto **6** está caracterizada por que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,8 y aproximadamente 13,5 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma B del Compuesto **6** está caracterizada por que tiene los tres picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,8 y aproximadamente 13,5 grados 2-theta.

En determinadas realizaciones, el patrón de difracción de polvo de rayos X es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura **21**.

A continuación se describen métodos para preparar la Forma B del Compuesto **6**.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **6**:



en donde aproximadamente  $1 \leq x \leq$  aproximadamente 2.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **6**, en donde dicho compuesto es cristalino.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **6**, en donde dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente libre del Compuesto amorfo **6**.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **6**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **6**, en donde dicho compuesto tiene uno

o más picos en su XRPD seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,5, aproximadamente 11,1 y aproximadamente 18,9 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **6**, en donde dicho compuesto tiene dos picos en su XRPD seleccionados de aquellos a aproximadamente 5,5, aproximadamente 11,1 y aproximadamente 18,9 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente divulgación proporciona el compuesto **6**, en donde dicho compuesto es de la Forma A. En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **6** comprende el Compuesto **A** y ácido tartárico en una relación de aproximadamente 1:1.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **6**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la figura **19**.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el compuesto **6**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,8 y aproximadamente 13,5 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente divulgación proporciona el compuesto **6**, en donde dicho compuesto tiene dos picos en su XRPD seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,8 y aproximadamente 13,5 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **6**, en donde dicho compuesto es de la Forma B. En algunas realizaciones, la Forma B del Compuesto **6** comprende el Compuesto **A** y ácido tartárico en una relación de aproximadamente 2:1.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **6**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la figura **21**.

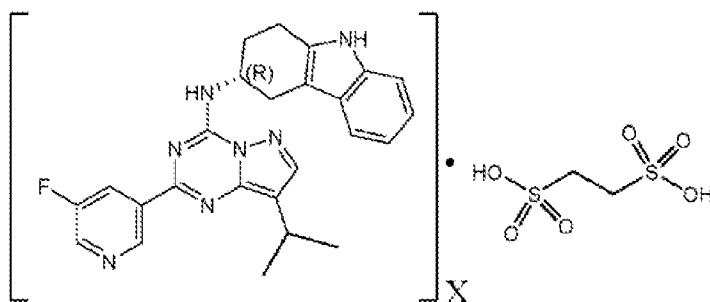
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición que comprende el Compuesto **6** y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el AHR que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **6** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el AHR en un paciente que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **6** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad del AHR que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **6** o una composición del mismo.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar un trastorno mediado por AHR que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite el Compuesto **6** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por AHR es una enfermedad proliferativa tal como cáncer o un trastorno inflamatorio.

#### Compuesto **7** (sales edisilato del Compuesto **A**)

De acuerdo con una realización, la presente divulgación proporciona una sal edisilato del Compuesto **A**, representada por el Compuesto **7**:



**7**

en donde aproximadamente  $1 \leq x \leq$  aproximadamente 2.

Se apreciará por un experto en la técnica que el ácido etanosulfónico y el Compuesto **A** están unidos iónicamente para formar el Compuesto **7**. En algunas realizaciones, el Compuesto **A** y el ácido etanosulfónico están en una relación de aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, el Compuesto **A** y el ácido etanosulfónico están en una relación de aproximadamente 2:1. Se contempla que el Compuesto **7** puede existir en una diversidad de formas físicas. Por ejemplo, el Compuesto **7** puede estar en forma de solución, suspensión, o en forma sólida. En determinadas realizaciones, el Compuesto **7** está en forma sólida. Cuando el Compuesto **7** está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino o una mezcla de los mismos. A continuación, se describen en más detalle formas sólidas de ejemplo.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **7** sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente libre de impurezas" significa que el compuesto no contiene una cantidad significativa de materia extraña. Dicha materia extraña puede incluir exceso de ácido fosfórico, exceso del Compuesto **A**, disolventes residuales o cualquier otra impureza que pueda ser resultado de la preparación y/o aislamiento del Compuesto **7**. En determinadas realizaciones, está presente al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto **7**. Aún en otras realizaciones de la divulgación, está presente al menos aproximadamente el 99 % en peso del Compuesto **7**.

De acuerdo con una realización, el Compuesto **7** está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso, donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. De acuerdo con otra realización, el Compuesto **7** no contiene más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en determinadas realizaciones, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales con respecto al área total del cromatograma de HPLC. En otras realizaciones, el Compuesto **7** no contiene más de aproximadamente el 1,0 % en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento en área de HPLC de cualquier impureza individual, y, en determinadas realizaciones, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento en área de HPLC de cualquier impureza individual, con respecto al área total del cromatograma de HPLC.

La estructura representada para el Compuesto **7** también pretende incluir todas las formas tautoméricas del Compuesto **7**. Además, las estructuras presentadas aquí también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura, excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , están comprendidos dentro del alcance de la presente divulgación.

Se ha encontrado que el Compuesto **7** puede existir en al menos una forma polimórfica distinta. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una forma polimórfica del Compuesto **7** denominada en el presente documento Forma A. En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **7** comprende el Compuesto **A** y ácido etanosulfónico en una relación de aproximadamente 2:1.

En determinadas realizaciones, el Compuesto **7** es un sólido cristalino. En otras realizaciones, el Compuesto **7** es un sólido cristalino sustancialmente libre del Compuesto amorfo **7**. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente libre del Compuesto amorfo **7**" significa que el compuesto no contiene una cantidad significativa del Compuesto amorfo **7**. En determinadas realizaciones, está presente al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto cristalino **7**. Aún en otras realizaciones de la divulgación, está presente al menos aproximadamente el 99 % en peso del Compuesto cristalino **7**.

En algunas realizaciones, el Compuesto **7** es amorfo. En algunas realizaciones, el Compuesto **7** es amorfo, y está sustancialmente libre del Compuesto cristalino **7**.

#### *Forma A del Compuesto 7*

En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **7** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 picos espectrales seleccionados de los picos enumerados en la Tabla 10 a continuación.

**Tabla 10 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma A del Compuesto 7**

Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
6,6	13,4754	100
8,0	11,0262	0,7
10,4	8,5378	5
13,2	6,7031	7,3
16,0	5,5191	2,4
18,2	4,871	0,8
19,1	4,6422	1,8
19,3	4,5954	1,7
20,4	4,3516	0,7

Posición $2\theta$ <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
22,4	3,9584	1,5
26,5	3,3549	0,6

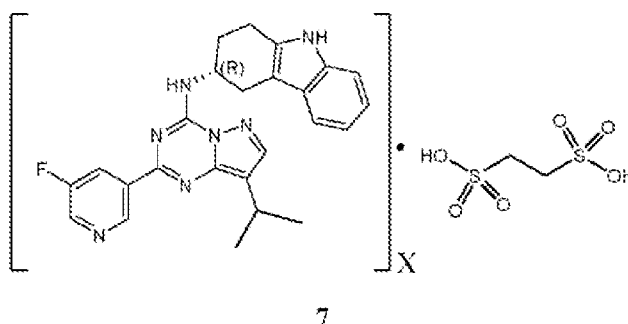
<sup>1</sup> En esta y todas las tablas posteriores, la posición  $2\theta$  está dentro de  $\pm 0,2$ .

En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **7** está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,6, aproximadamente 10,4 y aproximadamente 13,2 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **7** está caracterizada por que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,6, aproximadamente 10,4 y aproximadamente 13,2 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **7** está caracterizada por que tiene los tres picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,6, aproximadamente 10,4 y aproximadamente 13,2 grados 2-theta.

En determinadas realizaciones, el patrón de difracción de polvo de rayos X es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura **23**.

A continuación se describen métodos para preparar la Forma A del Compuesto **7**.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **7**:



en donde aproximadamente  $1 \leq x \leq$  aproximadamente 2.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **7**, en donde dicho compuesto es cristalino.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **7**, en donde dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente libre del Compuesto amorfo **7**.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **7**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **7**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,6, aproximadamente 10,4 y aproximadamente 13,2 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente divulgación proporciona el compuesto **7**, en donde dicho compuesto tiene dos picos en su XRPD seleccionados de aquellos a aproximadamente 6,6, aproximadamente 10,4 y aproximadamente 13,2 grados 2-theta. En algunas de dichas realizaciones, la presente divulgación proporciona el compuesto **7**, en donde dicho compuesto es de la Forma A. En algunas realizaciones, la Forma A del Compuesto **7** comprende el Compuesto **A** y ácido etanosulfónico en una relación de aproximadamente 2:1.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto **7**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la figura **23**.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición que comprende el Compuesto **7** y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el AHR que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **7** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el AHR en un paciente que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **7** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método



para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad del AHR que comprende administrar a dicho paciente el Compuesto **7** o una composición del mismo.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar un trastorno mediado por AHR que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite el Compuesto **7** o una composición del mismo. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por AHR es una enfermedad proliferativa tal como cáncer o un trastorno inflamatorio.

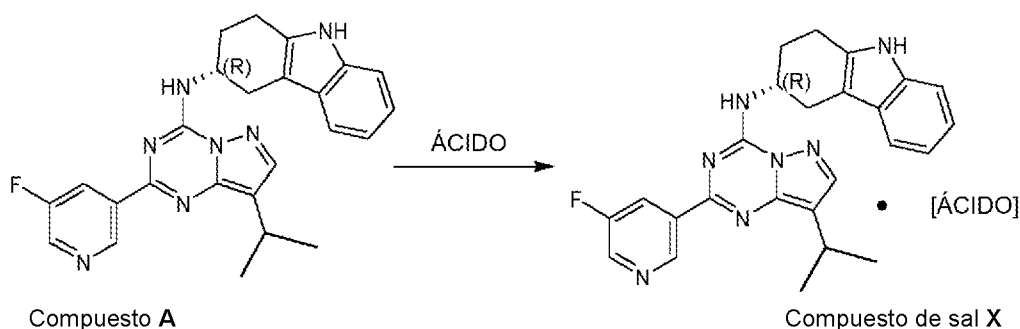
De acuerdo con la reivindicación 7, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de: Compuesto **A**, Forma B; Compuesto **A**, Forma C; Compuesto **1**, Forma A; Compuesto **1**, Forma B; Compuesto **2**, Forma A; Compuesto **3**, Forma A; Compuesto **3**, Forma B; Compuesto **4**, Forma A; Compuesto **5**, Forma A; Compuesto **6**, Forma A; Compuesto **6**, Forma B; y Compuesto **7**, Forma A. En algunas de dichas realizaciones, la presente invención proporciona una composición que comprende una de las formas de compuesto anteriores y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas de dichas realizaciones, la presente invención proporciona un método para inhibir el AHR que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención o una composición del mismo. En algunas de dichas realizaciones, la presente invención proporciona un método para inhibir el AHR en un paciente que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención o una composición del mismo. En algunas de dichas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad del AHR que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención o una composición del mismo.

En algunas de dichas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por AHR que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de la presente invención o una composición del mismo. En algunas de dichas realizaciones, el trastorno mediado por AHR es una enfermedad proliferativa tal como cáncer o un trastorno inflamatorio.

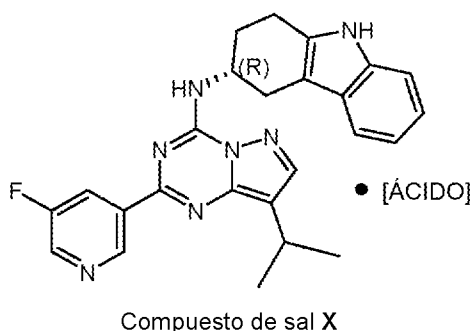
### Métodos generales para proporcionar un compuesto de sal

El Compuesto **A** se prepara de acuerdo con los métodos descritos en detalle en la publicación '411. Los compuestos de sal de fórmula general **X**, cuya fórmula abarca, entre otros, los Compuestos de sal **1 a 7**, y/o formas particulares de los mismos, se preparan a partir del Compuesto **A**, de acuerdo con el Esquema general a continuación.



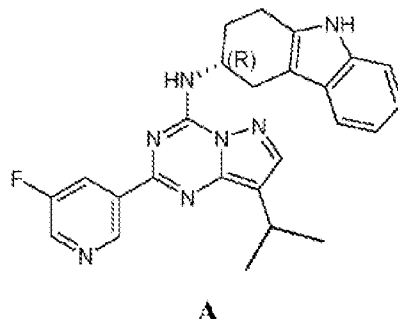
Por ejemplo, cada uno de los Compuestos **1** a **7**, y formas de los mismos, se preparan a partir del Compuesto **A** combinando el Compuesto **A** con un ácido apropiado para formar una sal de ese ácido. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención proporciona un método para preparar los Compuestos **1** a **7**, y formas de los mismos.

Como se ha descrito en general anteriormente, de acuerdo con la reivindicación 14, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de sal de fórmula general **X**:



que comprende las etapas de:

combinar el Compuesto **A**:



con un ácido adecuado y opcionalmente un disolvente adecuado en condiciones adecuadas para formar un compuesto de sal de fórmula general **X**.

En algunas realizaciones, un ácido adecuado es ácido etanosulfónico. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para elaborar una sal esilato del Compuesto **A**. En determinadas realizaciones, la sal esilato del Compuesto **A** es el Compuesto **1**. En determinadas realizaciones, la sal esilato del Compuesto **A** es la Forma A del Compuesto **1**. En determinadas realizaciones, la sal esilato del Compuesto **A** es la Forma B del Compuesto **1**.

En algunas realizaciones, un ácido adecuado es ácido maleico. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para elaborar una sal maleato del Compuesto **A**. En determinadas realizaciones, la sal maleato del Compuesto **A** es el Compuesto **2**. En determinadas realizaciones, la sal maleato del Compuesto **A** es la Forma A del Compuesto **2**.

En algunas realizaciones, un ácido adecuado es ácido metanosulfónico. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para elaborar una sal mesilato del Compuesto **A**. En determinadas realizaciones, la sal mesilato del Compuesto **A** es el Compuesto **3**. En determinadas realizaciones, la sal mesilato del Compuesto **A** es la Forma A del Compuesto **3**. En determinadas realizaciones, la sal mesilato del Compuesto **A** es la Forma B del Compuesto **3**.

En algunas realizaciones, un ácido adecuado es ácido naftalenosulfónico. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para elaborar una sal napsilato del Compuesto **A**. En determinadas realizaciones, la sal napsilato del Compuesto **A** es el Compuesto **4**. En determinadas realizaciones, la sal napsilato del Compuesto **A** es la Forma A del Compuesto **4**.

En algunas realizaciones, un ácido adecuado es ácido oxálico. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para elaborar una sal oxalato del Compuesto **A**. En determinadas realizaciones, la sal oxalato del Compuesto **A** es el Compuesto **5**. En determinadas realizaciones, la sal oxalato del Compuesto **A** es la Forma A del Compuesto **5**.

En algunas realizaciones, un ácido adecuado es ácido tartárico. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para elaborar una sal tartrato del Compuesto **A**. En determinadas realizaciones, la sal tartrato del Compuesto **A** es el Compuesto **6**. En determinadas realizaciones, la sal tartrato del Compuesto **A** es la Forma A del Compuesto **6**. En determinadas realizaciones, la sal tartrato del Compuesto **A** es la Forma B del Compuesto **6**.

En algunas realizaciones, un ácido adecuado es ácido etanodisulfónico. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para elaborar una sal edisilato del Compuesto **A**. En determinadas realizaciones, la sal edisilato del Compuesto **A** es el Compuesto **7**. En determinadas realizaciones, la sal edisilato del Compuesto **A** es la Forma A del Compuesto **7**.

Un disolvente adecuado puede ser cualquier sistema de disolventes (por ejemplo, un disolvente o una mezcla de disolventes) en el que el Compuesto **A** y/o un ácido son solubles, o son al menos parcialmente solubles.

Los ejemplos de disolventes adecuados útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, disolventes próticos, disolventes apróticos, disolvente aprótico polar o mezclas de los mismos. En determinadas realizaciones, los disolventes adecuados incluyen un éter, un éster, un alcohol, una cetona o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente es uno o más alcoholes orgánicos. En algunas realizaciones, el disolvente está clorado. En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente aromático.

En determinadas realizaciones, un disolvente adecuado es metanol, etanol, isopropanol o acetona, en donde dicho disolvente es anhidro o está en combinación con agua o heptano. En algunas realizaciones, los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, glima, diglima, metil t-butil éter, t-butanol, n-butanol y acetonitrilo. En algunas realizaciones, un disolvente adecuado es etanol. En algunas realizaciones, un disolvente adecuado es etanol anhidro. En algunas realizaciones, el disolvente adecuado es MTBE.

En algunas realizaciones, un disolvente adecuado es acetato de etilo. En algunas realizaciones, un disolvente adecuado es una mezcla de metanol y cloruro de metileno. En algunas realizaciones, un disolvente adecuado es una mezcla de acetonitrilo y agua. En determinadas realizaciones, un disolvente adecuado es acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetona o tetrahidrofurano. En determinadas realizaciones, un disolvente adecuado es éter dietílico. En determinadas realizaciones, un disolvente adecuado es agua. En determinadas realizaciones, un disolvente adecuado es metil etil cetona. En determinadas realizaciones, un disolvente adecuado es tolueno.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de sal de fórmula general **X**, que comprende una o más etapas para eliminar un disolvente y añadir un disolvente. En algunas realizaciones, un disolvente añadido es el mismo que el disolvente eliminado. En algunas realizaciones, un disolvente añadido es diferente del disolvente eliminado. Los medios de eliminación de disolventes son conocidos en las técnicas sintéticas y químicas e incluyen, pero sin limitación, cualquiera de los descritos en el presente documento y en los Ejemplos.

En algunas realizaciones, un método para preparar un compuesto de sal de fórmula general **X** comprende una o más etapas de calentar o enfriar una preparación.

En algunas realizaciones, un método para preparar un compuesto de sal de fórmula general **X** comprende una o más etapas de agitar una preparación.

En algunas realizaciones, un método para preparar un compuesto de sal de fórmula general **X** comprende una etapa de añadir un ácido adecuado a una solución o suspensión del Compuesto **A**.

En algunas realizaciones, un método para preparar un compuesto de sal de fórmula general **X** comprende una etapa de calentamiento.

En determinadas realizaciones, un compuesto de sal de fórmula **X** se precipita de la mezcla. En otra realización, un compuesto de sal de fórmula **X** cristaliza en la mezcla. En otras realizaciones, un compuesto de sal de fórmula **X** cristaliza en la solución tras la siembra de la solución (es decir, adición de cristales de un compuesto de sal de fórmula **X** a la solución).

Un compuesto de sal de fórmula **X** puede eliminarse por precipitación de la mezcla de reacción o generarse mediante la eliminación de parte o la totalidad del disolvente mediante métodos tales como evaporación, destilación, filtración (por ejemplo, nanofiltración, ultrafiltración), ósmosis inversa, absorción y reacción, adición de un antidisolvente, tal como heptano, enfriamiento o diferentes combinaciones de estos métodos.

Como se ha descrito en general anteriormente, un compuesto de sal de fórmula **X** está aislado opcionalmente. Se apreciará que un compuesto de sal de fórmula **X** puede aislarse mediante cualquier medio físico adecuado conocido por un experto en la técnica. En determinadas realizaciones, el compuesto de sal sólido precipitado de fórmula **X** se separa del sobrenadante mediante filtración. En otras realizaciones, el compuesto de sal sólido precipitado de fórmula **X** se separa del sobrenadante mediante decantación del sobrenadante.

En determinadas realizaciones, un compuesto de sal de fórmula **X** se separa del sobrenadante mediante filtración.

En determinadas realizaciones, un compuesto de sal aislado de fórmula **X** se seca al aire. En otras realizaciones, el compuesto de sal aislado de fórmula **X** se seca a presión reducida, opcionalmente a temperatura elevada.

### ***Usos, formulación y administración y composiciones farmacéuticamente aceptables***

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la presente invención o una sal, éster o sal de éster farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad del compuesto en composiciones de la presente invención es tal que es eficaz para inhibir de manera medible el AHR, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto en composiciones de la presente invención es tal que es eficaz para inhibir de manera medible el AHR, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, una composición de la presente invención se formula para su administración a un paciente que necesita dicha composición. En algunas realizaciones, una composición de la presente invención se formula para su administración oral a un paciente.

El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero y lo

más preferentemente, un ser humano.

La expresión "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante, o vehículo atóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado atóxico de un compuesto de la presente invención que, tras su administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito con actividad inhibidora o un residuo del mismo.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, por pulverización por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. Como se usa en el presente documento, el término "parenteral" incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión.

Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleaginosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tales como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados comúnmente, tales como Tween, Span y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también pueden usarse con fines de formulación.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral, incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para su uso oral, los portadores usados comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden típicamente. Para la administración oral en forma de una cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando se requieren suspensiones acuosas para su uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, saporíferos o colorantes.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tubo intestinal inferior se puede efectuar en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos por vía tópica.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en

un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una loción o crema adecuados que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para su uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica de pH ajustado, o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica de pH ajustado, ya sea con o sin un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en un ungüento tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica y pueden prepararse en forma de soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Lo más preferentemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para administración oral. Dichas formulaciones pueden administrarse con o sin alimento. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran sin alimento. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran con alimento.

La cantidad de los compuestos de la presente invención que puede combinarse con los materiales transportadores para producir una composición en una forma farmacéutica unitaria variará dependiendo del hospedador tratado, del modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de tal manera que se pueda administrar una dosificación de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

También debe entenderse que una pauta posológica y de tratamiento específica para cualquier paciente particular dependerá de distintos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica y el criterio del médico a cargo del tratamiento y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

#### **Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables**

La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como inhibidor del AHR puede ensayarse *in vitro* o *in vivo*. Puede realizarse una evaluación *in vivo* de los compuestos de la invención usando un modelo animal de obesidad o síndrome metabólico, por ejemplo, un modelo de roedor o primate. Los ensayos a base de células pueden realizarse usando, por ejemplo, una línea celular aislada de un tejido que expresa AHR. Además, pueden realizarse ensayos bioquímicos o basados en mecanismos, por ejemplo, ensayos de transcripción utilizando una proteína purificada, transferencia de Northern, RT-PCR, etc. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la morfología celular, la expresión de proteínas y/o la citotoxicidad, la actividad inhibidora de enzimas, y/o las consecuencias funcionales posteriores al tratamiento de las células con los compuestos de la invención. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a proteínas o moléculas de ácido nucleico dentro de la célula. La unión del inhibidor puede medirse mediante radiomarcado del inhibidor antes de la unión, aislamiento del complejo inhibidor/molécula diana, y determinación de la cantidad del compuesto radiomarcado. Como alternativa, la unión del inhibidor puede determinarse realizando un experimento de competición donde los inhibidores nuevos se incuban con proteínas o ácidos nucleicos purificados unidos a radioligandos conocidos. En los Ejemplos siguientes se muestran las condiciones detalladas para evaluar un compuesto utilizado en la presente invención como un inhibidor de AHR. Los ensayos mencionados anteriormente son ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. El médico experto puede apreciar que se pueden realizar modificaciones de los ensayos convencionales para desarrollar ensayos equivalentes que obtengan el mismo resultado.

Como se usan en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar", y la expresión "que trata" se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio de o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno o de uno o más síntomas del mismo, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la vista de antecedentes de síntomas y/o a la vista de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas se hayan

resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar la reaparición.

Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad de un trastorno o afección metabólica, cáncer, una infección bacteriana, una infección fúngica, una infección parasítica (por ejemplo, malaria), un trastorno autoinmunitario, un trastorno neurodegenerativo o neurológico, esquizofrenia, un trastorno relacionado con los huesos, hepatopatía o trastorno cardíaco.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad asociada con el AHR.

La cantidad exacta necesaria variará entre sujetos, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Como se usa en el presente documento, la expresión "forma farmacéutica unitaria" se refiere a una unidad físicamente concreta de agente adecuada para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel específico de dosis eficaz para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo el trastorno que se trate y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de la administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidiendo con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero y lo más preferentemente, un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (en forma de polvos, ungüentos o gotas), bucal, en forma de un pulverizador oral o nasal o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se va a tratar. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saporíferos y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, es deseable con frecuencia ralentizar la absorción del compuesto de inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, se realiza la absorción retardada de una forma de compuesto administrado por vía parenteral disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-

poliglicólico. Dependiendo de la relación de compuesto con respecto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de depósito atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o portadores adecuados no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derriten en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o transportador inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polvinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonítica e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes tamponantes.

También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libere el uno o más principios activos solo, o preferentemente, en una parte determinada del tubo intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar lácteo, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros adyuvantes para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libere el uno o más principios activos solo, o preferentemente, en una parte determinada del tubo intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según sea necesario. Las formulaciones oftálmicas, las gotas óticas y/o los colirios también se contemplan como dentro del alcance de la presente invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

#### **Usos y métodos de tratamiento**

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a un método para inhibir el AHR RE en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o

extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de enzimas en una muestra biológica es de utilidad para una diversidad de fines conocidos del experto en la técnica. Los ejemplos de dichos fines incluyen, pero sin limitación, ensayos biológicos, estudios de expresión génica, e identificación de dianas biológicas.

Otra realización de la presente invención se refiere a un método para inhibir el AHR en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

Los compuestos proporcionados son inhibidores de AHR y, por lo tanto, son útiles para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad de AHR. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por AHR que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de la presente invención o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un uso de un compuesto o una forma sólida de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección como se describe en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, la expresión trastornos, enfermedades y/o afecciones "mediados por AHR", como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que AHR, o un mutante del mismo, desempeña una función. Por consiguiente, otra realización de la presente invención se refiere a tratar o reducir la gravedad de una o más enfermedades en las que se sabe que AHR, o un mutante del mismo, desempeña una función.

Los trastornos mediados por AHR están bien establecidos en la técnica. El nexo entre el AHR y los trastornos, enfermedades y/o afecciones mediados por AHR como se mencionan en el presente documento está bien establecido en las técnicas pertinentes. Por ejemplo, véanse: Uyttenhove *et al.*, "Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase" *Nature Medicine*, 2003 vol. 9(10), 1038; Murray *et al.*, "AH RECEPTOR LIGANDS IN CANCER: FRIEND AND FOE" *Nat. Rev. Cancer*, diciembre de 2014, vol. 14(12), páginas 801-814; Moon *et al.*, "Targeting the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway in cancer" *J. ImmunoTherapy of Cancer*, 2015 vol 3, página 51; Ishida *et al.*, "Activation of aryl hydrocarbon receptor promotes invasion of clear cell renal cell carcinoma and is associated with poor prognosis and cigarette smoke" *Int. J. Cancer* julio de 2015 vol. 15, n.º 137(2), páginas 299-310; Ishida *et al.*, "Activation of the aryl hydrocarbon receptor pathway enhances cancer cell invasion by upregulating the MMP expression and is associated with poor prognosis in upper urinary tract urothelial cancer" *Carcinogenesis*, febrero de 2010 vol. 31(2), páginas 287-295. Su *et al.*, "Prognostic value of nuclear translocation of aryl hydrocarbon receptor for non-small cell lung cancer" *Anticancer Res.* Septiembre de 2013, vol. 33(9), páginas 3953-3961; Peng *et al.*, "Aryl hydrocarbon receptor pathway activation enhances gastric cancer cell invasiveness likely through a c-Jun-dependent induction of matrix metalloproteinase-9" *BMC Cell Biol.* Abril de 2009 vol. 16; páginas 10-27; Jin *et al.*, "Aryl Hydrocarbon Receptor Activation Reduces Dendritic Cell Function during Influenza Virus Infection" *Toxicol Sci.* Agosto de 2010, vol. 116(2), páginas 514-522; Head *et al.*, "The aryl hydrocarbon receptor is a modulator of anti-viral immunity" *Biochem. Pharmacol.* Febrero de 2009 vol. 15; n.º 77(4), páginas 642-53; Jin *et al.*, "New insights into the role of the aryl hydrocarbon receptor in the function of CD11c+ cells during respiratory viral infection" *Eur. J. Immunol.* junio de 2014, vol. 44(6), páginas 1685-98; Nguyen *et al.*, "Aryl hydrocarbon receptor and kynurenine: recent advances in autoimmune disease research" *Front Immunol.* Octubre de 2014, vol. 29, n.º 5, página 551; Esser *et al.*, "The aryl hydrocarbon receptor in immunity" *Trends in Immunology*, Vol. 30, N.º 9.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar uno o más trastornos, enfermedades y/o afecciones, en donde el trastorno, enfermedad o afección es una enfermedad proliferativa, tal como un cáncer, un trastorno inflamatorio o una infección vírica.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un cáncer u otra enfermedad proliferativa, que comprende administrar un compuesto o composición de la presente invención a un paciente con cáncer u otro trastorno proliferativo. En determinadas realizaciones, el método para tratar el cáncer u otro trastorno proliferativo comprende administrar los compuestos y composiciones de la presente invención a un mamífero. En determinadas realizaciones, el mamífero es un ser humano.

Como se usan en el presente documento, las expresiones "inhibición del cáncer" e "inhibición de la proliferación de células cancerosas" se refieren a la inhibición del crecimiento, la división, la maduración o la viabilidad de células cancerosas, y/o que produce la muerte de las células cancerosas, individualmente o agregadas con otras células cancerosas, por citotoxicidad, agotamiento de nutrientes, o inducción de apoptosis.

Los ejemplos de tejidos que contienen células cancerosas cuya proliferación se inhibe mediante los compuestos y composiciones descritos en el presente documento y contra las que son de utilidad los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, mama, próstata, cerebro, sangre, médula ósea, hígado, páncreas,



piel, riñón, colon, ovario, pulmón, testículo, pene, tiroides, glándula paratiroidea, hipófisis, timo, retina, úvea, conjuntiva, bazo, cabeza, cuello, tráquea, vesícula biliar, recto, glándula salival, glándula suprarrenal, garganta, esófago, ganglios linfáticos, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, músculo, corazón y estómago.

- 5 En algunas realizaciones, el cáncer tratado por los compuestos o composiciones de la invención es un melanoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemia, cáncer de riñón, cáncer de esófago, cáncer de cerebro, linfoma o cáncer de colon. En determinadas realizaciones, el cáncer es un linfoma de efusión primaria (PEL, por sus siglas en inglés).
- 10 Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de una enfermedad proliferativa seleccionada de un tumor benigno o maligno, carcinoma del cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina, cuello del útero, testículos, aparato genitourinario, esófago, laringe, piel, hueso o tiroides, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple o
- 15 cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal o un tumor del cuello y la cabeza, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia prostática, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma macrocítico, carcinoma de pulmón no microcítico, linfomas, Hodgkin y no Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenström, un carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, un trastorno impulsado por MYD88, DLBCL, ABC DLBCL, un trastorno impulsado por IL-1, mieloma múltiple latente o indolente, o una leucemia.
- 20 El cáncer incluye, en algunas realizaciones, sin limitación, leucemias (por ejemplo, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, eritroleucemia aguda, leucemia crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica), policitemia vera, linfoma (por ejemplo, enfermedad de Hodgkin o enfermedad no Hodgkiniana), macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple, enfermedad de la cadena pesada y tumores sólidos tales como sarcomas y carcinomas (por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de
- 25 páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma escamocelular, carcinoma basocelular, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de las vías biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer de cuello del útero, cáncer de útero, cáncer de testículos, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, glioblastoma multiforme (GBM, también conocido como glioblastoma), meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, schwannoma, neurofibrosarcoma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma).
- 30 En algunas realizaciones, el cáncer es glioma, astrocitoma, glioblastoma multiforme (GBM, también conocido como glioblastoma), meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, schwannoma, neurofibrosarcoma, meningioma, melanoma, neuroblastoma o retinoblastoma.
- 40 En algunas realizaciones, el cáncer es neuroma acústico, astrocitoma (por ejemplo, grado I - astrocitoma pilocítico, grado II - astrocitoma de grado bajo, grado III - astrocitoma anaplásico, o grado IV - glioblastoma (GBM)), cordoma, linfoma del SNC, craneofaringioma, glioma del tronco encefálico, ependimoma, glioma mixto, glioma del nervio óptico, subependimoma, meduloblastoma, meningioma, tumor cerebral metastásico, oligodendroglioma, tumores de hipófisis, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET, por sus siglas en inglés) o schwannoma. En algunas realizaciones, el cáncer es un tipo que se encuentra más comúnmente en niños que en adultos, tal como glioma de tronco encefálico, craneofaringioma, ependimoma, astrocitoma pilocítico juvenil (JPA, por sus siglas en inglés), meduloblastoma, glioma del nervio óptico, tumor pineal, tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), o tumor rabdoide. En algunas
- 50 realizaciones, el paciente es un ser humano adulto. En algunas realizaciones, el paciente es un niño o paciente pediátrico.
- 55 El cáncer incluye, en otra realización, sin limitación, mesotelioma, hepatobiliar (conducto hepático y biliar), cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello del útero, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea,
- 60 cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, cáncer de testículos, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o del uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, linfoma no Hodgkiniano, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, cáncer corticosuprarrenal, cáncer de vesícula biliar, mieloma múltiple, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, o una combinación
- 65 de uno o más de los cánceres anteriores.

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de carcinoma hepatocelular, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario o cáncer de trompa de Falopio; cistadenocarcinoma seroso papilar o carcinoma seroso papilar uterino (UPSC, por sus siglas en inglés); cáncer de próstata; cáncer de testículos; cáncer de vesícula biliar; hepatocolangiocarcinoma; sarcoma sinovial de tejido blando y hueso; rhabdomyosarcoma; osteosarcoma; condrosarcoma; sarcoma de Ewing; 5 cáncer de tiroides anaplásico; adenoma adrenocortical; cáncer de páncreas; carcinoma ductal pancreático o adenocarcinoma pancreático; cáncer gastrointestinal/de estómago (GIST, por sus siglas en inglés); linfoma; carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés); cáncer de glándula salival; glioma o cáncer cerebral; tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (MPNST, por sus siglas en inglés) asociados a neurofibromatosis-1; macroglobulinemia de Waldenstrom; o meduloblastoma.

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés), hepatoblastoma, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, cáncer de las trompas de Falopio, cistadenocarcinoma seroso papilar, carcinoma seroso papilar uterino (UPSC), hepatocolangiocarcinoma, sarcoma sinovial de tejido blando y hueso, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, cáncer de tiroides anaplásico, adenoma 15 adrenocortical, cáncer de páncreas, carcinoma ductal pancreático, adenocarcinoma pancreático, glioma, tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (MPNST) asociados a neurofibromatosis-1, macroglobulinemia de Waldenstrom o meduloblastoma.

En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido, tal como un sarcoma, carcinoma o linfoma. Los tumores sólidos generalmente comprenden una masa anómala de tejido que típicamente no incluye quistes o áreas líquidas. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de carcinoma de células renales o cáncer de riñón; carcinoma hepatocelular (HCC) o hepatoblastoma, o cáncer de hígado; melanoma; cáncer de mama; carcinoma colorrectal o 20 cáncer colorrectal; cáncer de colon; cáncer de recto; cáncer de ano; cáncer de pulmón, tales como cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés) o cáncer de pulmón microcítico (SCLC, por sus siglas en inglés); 25 cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, carcinoma de ovario o cáncer de trompa de Falopio; cistadenocarcinoma seroso papilar o carcinoma seroso papilar uterino (UPSC); cáncer de próstata; cáncer de testículos; cáncer de vesícula biliar; hepatocolangiocarcinoma; sarcoma sinovial de tejido blando y hueso; rhabdomyosarcoma; osteosarcoma; condrosarcoma; sarcoma de Ewing; cáncer de tiroides anaplásico; carcinoma adrenocortical; cáncer de páncreas; carcinoma ductal pancreático o adenocarcinoma pancreático; cáncer gastrointestinal/de estómago (GIST); linfoma; 30 carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (SCCHN); cáncer de glándula salival; glioma o cáncer cerebral; tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (MPNST) asociados a neurofibromatosis-1; macroglobulinemia de Waldenstrom; o meduloblastoma.

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular (HCC), hepatoblastoma, carcinoma colorrectal, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de ano, cáncer 35 de ovario, cáncer epitelial de ovario, carcinoma de ovario, cáncer de las trompas de Falopio, cistadenocarcinoma seroso papilar, carcinoma seroso papilar uterino (UPSC), hepatocolangiocarcinoma, sarcoma sinovial de tejido blando y hueso, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma, cáncer de tiroides anaplásico, carcinoma corticosuprarrenal, cáncer de páncreas, carcinoma ductal pancreático, adenocarcinoma pancreático, glioma, cáncer 40 de cerebro, tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (MPNST) asociados a neurofibromatosis-1, macroglobulinemia de Waldenstrom o meduloblastoma.

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de carcinoma hepatocelular (HCC), hepatoblastoma, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, carcinoma de ovario, cáncer de las trompas de Falopio, cistadenocarcinoma seroso papilar, carcinoma seroso papilar uterino (UPSC), hepatocolangiocarcinoma, sarcoma sinovial de tejido blando y hueso, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, cáncer de tiroides anaplásico, carcinoma corticosuprarrenal, cáncer de páncreas, carcinoma ductal pancreático, adenocarcinoma pancreático, glioma, tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (MPNST) asociados a neurofibromatosis-1, macroglobulinemia de 45 Waldenstrom o meduloblastoma.

En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma hepatocelular (HCC). En algunas realizaciones, el cáncer es hepatoblastoma. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de colon. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de recto. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de ovario o carcinoma de ovario. En algunas realizaciones, el 50 cáncer es cáncer epitelial de ovario. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de las trompas de Falopio. En algunas realizaciones, el cáncer es cistadenocarcinoma seroso papilar. En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma seroso papilar uterino (UPSC). En algunas realizaciones, el cáncer es hepatocolangiocarcinoma. En algunas realizaciones, el cáncer es sarcoma sinovial de tejido blando y hueso. En algunas realizaciones, el cáncer es rhabdomyosarcoma. En algunas realizaciones, el cáncer es osteosarcoma. En algunas realizaciones, el cáncer es 55 cáncer de tiroides anaplásico. En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma adrenocortical. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de páncreas o carcinoma ductal pancreático. En algunas realizaciones, el cáncer es adenocarcinoma pancreático. En algunas realizaciones, el cáncer es glioma. En algunas realizaciones, el cáncer son tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (MPNST). En algunas realizaciones, el cáncer es MPNST asociado a neurofibromatosis-1. En algunas realizaciones, el cáncer es macroglobulinemia de Waldenstrom. En algunas realizaciones, el cáncer es meduloblastoma.

En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés), leucemia mieloide

aguda (AML, por sus siglas en inglés), carcinoma adrenocortical, cáncer de ano, cáncer de apéndice, tumor teratoideo/rabdoideo atípico, carcinoma basocelular, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, tumor de cerebro, astrocitoma, tumor de cerebro y médula espinal, glioma del tronco encefálico, tumor teratoideo/rabdoideo atípico del sistema nervioso central, tumores embrionarios del sistema nervioso central, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, carcinoma de sitio primario desconocido, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de cuello del útero, cánceres infantiles, cordoma, leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), leucemia mielógena crónica (CML, por sus siglas en inglés), trastornos crónicos mieloproliferativos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, carcinoma ductal *in situ* (DCIS), tumores embrionarios, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, estesonoblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer del conducto biliar extrahepático, cáncer ocular, histiocitoma fibroso del hueso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, tumor de células germinales ováricas, tumor trofoblástico gestacional, glioma, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer hepatocelular, histiocitosis, cáncer de células de Langerhans, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de las células de los islotes, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de las células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, cáncer de labio y de la cavidad oral, cáncer de hígado, carcinoma lobular *in situ* (LCIS), cáncer de pulmón, linfoma, linfoma relacionado con el SIDA, macroglobulinemia, cáncer de mama masculino, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, cáncer de cuello escamoso metastásico con tumor primario oculto, carcinoma del tracto de la línea media que implica al gen NUT, cáncer de boca, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoides, síndrome mielodisplásico, neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mieloide aguda (AML), mieloma, mieloma múltiple, trastorno mieloproliferativo crónico, cáncer de la cavidad nasal, cáncer de seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer oral, cáncer de la cavidad oral, cáncer de labios, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de seno paranasal, cáncer de la cavidad nasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia, pineoblastoma, tumor de la pituitaria, neoplasia de células plasmáticas, blastoma pleuropulmonar, cáncer de mama, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células renales, carcinoma de células renales de células claras, cáncer de pelvis renal, cáncer del uréter, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándula salival, sarcoma, síndrome de Sezary, cáncer de piel, cáncer de pulmón microcítico, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer escamoso de cuello con tumor primario oculto, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer de estómago, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, linfoma de linfocitos T, cáncer de testículos, cáncer de garganta, timoma, carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y el uréter, cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés), tumor trofoblástico gestacional, tumor primario desconocido, cáncer inusual infantil, cáncer de uretra, cáncer de útero, sarcoma de útero, macroglobulinemia de Waldenstrom o tumor de Wilms.

Los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, dando como resultado, por ejemplo, reducción del daño tisular, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que se aplica la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo tanto asma intrínseca (no alérgica) como asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquial, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de una infección bacteriana. El tratamiento del asma también debe entenderse como el tratamiento de sujetos, por ejemplo, menores de 4 o 5 años, que presentan síntomas de sibilancias y que han sido diagnosticados o pueden ser diagnosticados como "bebés con sibilancias", una categoría establecida de pacientes que es motivo de gran preocupación médica y que ahora se identifican a menudo como asmáticos incipientes o de fase temprana.

La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma se evidenciará por la reducción de la frecuencia o gravedad de las crisis sintomáticas, por ejemplo, de las crisis asmáticas agudas o broncoconstrictoras, la mejora de la función pulmonar o la hiperreactividad de las vías respiratorias. Esto puede evidenciarse además por una menor necesidad de otra terapia sintomática, tal como una terapia para o destinada a restringir o abortar un ataque sintomático cuando tiene lugar, por ejemplo, antiinflamatoria o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en el asma puede ser evidente en particular en sujetos propensos al "descenso matutino". El "descenso matutino" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por ataques de asma, por ejemplo, entre las 4 y las 6 de la mañana, es decir, en un momento normalmente distante sustancialmente de cualquier terapia sintomática para el asma administrada previamente.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para otras enfermedades y afecciones inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención e incluyen lesión pulmonar aguda (ALI, por sus siglas en inglés), síndrome de dificultad respiratoria aguda/del adulto (ARDS, por sus siglas en inglés), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de las vías respiratorias o pulmonar (COPD, COAD o COLD, por sus siglas en inglés), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, así como la exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otro tratamiento farmacológico, en particular, otra

terapia farmacológica inhalada. La invención también es aplicable al tratamiento de la bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo, pero sin limitación, bronquitis aguda, araquídica, catarral, crupus, crónica o fitoidea. Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que se aplica la presente invención incluyen la neumonosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, acompañada frecuentemente de obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

Con respecto a su actividad antiinflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación de eosinófilos, los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con los eosinófilos, por ejemplo, eosinofilia, en particular trastornos relacionados con los eosinófilos de las vías respiratorias (por ejemplo, que implican infiltración eosinófila mórbida de tejidos pulmonares), incluyendo hipereosinofilia, ya que afecta a las vías respiratorias y/o a los pulmones, así como, por ejemplo, trastornos relacionados con los eosinófilos de las vías respiratorias consecuentes o concomitantes con el síndrome de Löffler, neumonía eosinófila, infestación parasitaria (en particular metazoos) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinófilo y trastornos relacionados con los eosinófilos que afectan a las vías respiratorias ocasionados por la reacción a fármacos.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo, soriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria, pénfigoide ampolloso, lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, pénfigo vulgar, pénfigo filiar, pénfigo paraneoplásico, epidermolisis ampollosa adquirida, acné vulgar y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

Los compuestos de la invención también pueden usarse para el tratamiento de otras enfermedades o afecciones, tales como enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, tratamiento de enfermedades y afecciones del ojo tales como alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan a la nariz incluyendo rinitis alérgica y enfermedades inflamatorias en las cuales están implicadas reacciones autoinmunitarias o que tienen un componente o etiología autoinmunitaria, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunitarios (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, esprúe idiopático, enfermedad inflamatoria intestinal autoinmunitaria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), síndrome de intestino irritable, enfermedad celíaca, periodontitis, enfermedad de la membrana hialina, nefropatía, enfermedad glomerular, esteatosis hepática alcohólica, esclerosis múltiple, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), síndrome de Sjögren, queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil sistémica, síndrome periódico asociado a criopirina, nefritis, vasculitis, diverticulitis, cistitis intersticial, glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía por cambios terminales), enfermedad granulomatosa crónica, endometriosis, leptospirosis, enfermedad renal, glaucoma, enfermedad retinal, envejecimiento, cefalea, dolor, síndrome de dolor regional complejo, hipertrofia cardíaca, pérdida muscular, trastornos catabólicos, obesidad, retraso del crecimiento fetal, hipercolesterolemia, cardiopatía, insuficiencia cardíaca crónica, mesotelioma, displasia ectodérmica anhidrótica, enfermedad de Behcet, incontinencia pigmentaria, enfermedad de Paget, pancreatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, asma (alérgica y no alérgica, leve, moderada, grave, bronquítica e inducida por ejercicio), lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, eosinofilia, hipersensibilidad, anafilaxia, sinusitis nasal, alergia ocular, enfermedades inducidas por sílice, EPOC (reducción del daño, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad), enfermedad pulmonar, fibrosis quística, lesión pulmonar inducida por ácido, hipertensión pulmonar, polineuropatía, cataratas, inflamación muscular junto con esclerosis sistémica, dermatomiositis, polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión, miastenia grave, tiroiditis, enfermedad de Addison, liquen plano, diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2.

En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria que se puede tratar de acuerdo con los métodos de la presente invención se selecciona de gota aguda y crónica, artritis gotosa crónica, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis idiopática juvenil sistémica (SJIA, por sus siglas en inglés), síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés) y osteoartritis.

En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria que se puede tratar de acuerdo con los métodos de la presente invención se selecciona de una enfermedad mediada por TH17. En algunas realizaciones, la enfermedad mediada por TH17 se selecciona de lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria que se puede tratar de acuerdo con los métodos de la presente invención se selecciona de trastornos alérgicos del síndrome de Sjögren, osteoartritis. Afecciones del ojo, tales como alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan a la nariz, incluyendo rinitis alérgica.

En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria que se puede tratar de acuerdo con los métodos de la presente invención se selecciona de dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampolloso, pénfigo vulgar, pénfigo filiar, pénfigo paraneoplásico, epidermólisis ampollosa adquirida y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

En determinadas realizaciones, un compuesto proporcionado es útil para tratar una infección, enfermedad o afección vírica. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad vírica seleccionada de enfermedades retrovíricas, tales como, VIH-1, VIH-2, virus de la leucemia de linfocitos T humanos tipo I (VLTH-I), VLTH-II, VLTH-III, virus de la inmunodeficiencia del simio (VIS), virus asociado a la linfadenopatía (VAL-2), virus linfotrófico T del simio I (VLTS-I), VLTS-II, VLTS-III, virus linfotrófico B del simio (LBS), virus de la leucemia del mono gibón (VLMG), virus de la leucemia bovina (VLB), virus de la anemia infecciosa equina (VAIE), virus de la leucemia felina (VLF), virus de la leucemia murina (VLMu), virus de la leucosis aviar (VLA); otras infecciones víricas, tales como *hepadnaviridae* (hepatitis B); *herpesviridae* (herpes simple I, herpes simple II, varicela-zóster, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus); *parvoviridae* (parvovirus humano B-19); *papovaviridae* (virus del papiloma humano tipos 1 a 60, virus JC y BK); virus de la viruela (variola mayor, variola menor, vaccinia, viruela del mono, viruela vacuna, paravaccinia o virus del nódulo del ordeñador, parapox o virus ORF, molusco contagioso) y cánceres, linfomas y otras leucemias.

### Terapias combinadas

Dependiendo de la afección o enfermedad particular a tratar, pueden administrarse agentes terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar esa afección, junto con compuestos y composiciones de la presente invención. Como se usan en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad o afección particular, se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección, que se trate".

En determinadas realizaciones, un compuesto proporcionado, o una composición del mismo, se administra junto con otro agente antineoplásico, citotoxina o agente quimioterápico, a un paciente que lo necesite.

En determinadas realizaciones, los agentes antineoplásicos o quimioterápicos usados junto con los compuestos o composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, metformina, fenformina, buformina, imatinib, nilotinib, gefitinib, sunitinib, carfilzomib, salinosporamida A, ácido retinoico, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, azatioprina, mercaptopurina, doxifluridina, fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, tioguanina, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, etopósido, tenipósido, taflupósido, paclitaxel, docetaxel, irinotecán, topotecán, amsacrina, actinomicina, doxorubicina, daunorubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, plicamicina, mitomicina, mitoxantrona, melfalán, busulfán, capecitabina, pemetrexed, epotilonas, ácido 13-cis-retinoico, 2-CdA, 2-clorodeoxiadenosina, 5-azacitidina, 5-fluorouracilo, 5-FU, 6-mercaptopurina, 6-MP, 6-TG, 6-tioguanina, abraxano, Accutane®, actinomicina-D, Adriamycin®, Aducci®, Afinitor®, Agrylin®, Ala-Cort®, aldesleucina, alemtuzumab, ALIMTA, alitretinoína, Alkaban-AQ®, Alkeran®, ácido retinoico todo trans, interferón alfa, altretamina, ametopterina, amifostina, aminoglutetimida, anagrelida, Anandron®, anastrozol, arabinosilicetina, Ara-C, Aranesp®, Aredia®, Arimidex®, Aromasin®, Arranon®, trióxido de arsénico, Arzerra™, asparaginasa, ATRA, Avastin®, azacitidina, BCG, BCNU, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, BEXXAR®, bicalutamida, BiCNU, Blenoxane®, bleomicina, bortezomib, busulfán, Busulfex®, C225, leucovorina cálcica, Campath®, Camptosar®, camptotecina-11, capecitabina, Carac™, carboplatino, carmustina, oblea de carmustina, Casodex®, CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, CeeNU, Cerubidine®, cetuximab, clorambucilo, factor citrovorum, cladribina, cortisona, Cosmegen®, CPT-11, Cytadren®, Cytosar-U®, Cytoxan®, dacarbazina, dacogen, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunomicina, clorhidrato de danurubicina, daunorubicina liposomal, DaunoXome®, decadron, decitabina, Delta-Cortef®, Deltasone®, denileucina, diftix, DepoCyt™, dexametasona, dexametasona acetato, dexametasona fosfato sódico, dexasona, dextrazoxano, DHAD, DIC, diodex, docetaxel, Doxil®, doxorubicina, doxorubicina liposomal, Droxia™, DTIC, DTIC-Dome®, Duralone®, Efudex®, Eligard™, Ellence™, Eloxatin™, Elspar®, Emcyt®, epirubicina, epoyetina alfa, erbitux, erlotinib, erwinia L-asparaginasa, estramustina, Ethyol, Etopophos®, etopósido, fosfato de etopósido, Eulexin®, everolimus, Evista®, exemestano, Fareston®, Faslodex®, Femara®, filgrastim, floxuridina, Fludara®, fludarabina, Fluoroplex®, fluorouracilo, fluorouracilo (crema), fluoximesterona, flutamida, ácido folínico, FUDR®, fulvestrant, G-CSF, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, ozogamicina, Gemzar Gleevec™, Gliadel® Wafer, GM-CSF, goserelina, factor estimulador de colonias de granulocitos, factor estimulador de colonias de macrófagos y granulocitos, Halotestin®, Herceptin®, hexadrol, Hexalen®, hexametilmelamina, HMM, Hycamtin®, Hydrea®, Hydrocort Acetate®, hidrocortisona, hidrocortisona fosfato de sodio, hidrocortisona succinato de sodio, hidrocortisona fosfato, hidroxiurea, ibritumomab, ibritumomab, tiuxetan, Idamycin®, Idarubicin Ifex®, IFN-alfa, ifosfamida, IL-11, IL-2, mesilato de imatinib, imidazol carboxamida, interferón alfa, interferón alfa-2b (conjugado con PEG), interleucina-2, interleucina-11, Intron A® (interferón alfa-2b), Iressa®, irinotecán, isotretinoína, ixabepilona, Ixempra™, Kidrolase®, Lanacort®, lapatinib, L-asparaginasa, LCR, lenalidomida, letrozol, leucovorina, leukeran, Leukine™, leuprolida, leucrocristina, Leustatin™, Ara-C liposomal, Liquid Pred®, lomustina, L-PAM, L-sarcolisina, Lupron®, Lupron Depot®, Matulane®, maxidex, mecloretamina, clorhidrato de mecloretamina, Medralone®, Medrol®, Megace®, megestrol, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, mesna, Mesnex™, metotrexato, metotrexato

- sódico, metilprednisolona, Meticorten<sup>®</sup>, mitomicina, mitomicina-C, mitoxantrona, M-Prednisol<sup>®</sup>, MTC, MTX, Mustargen<sup>®</sup>, mustina, Mutamycin<sup>®</sup>, Myleran<sup>®</sup>, Mylocel<sup>™</sup>, Mylotarg<sup>®</sup>, Navelbine<sup>®</sup>, nelarabina, Neosar<sup>®</sup>, Neulasta<sup>™</sup>, Neumega<sup>®</sup>, Neupogen<sup>®</sup>, Nexavar<sup>®</sup>, Nilandron<sup>®</sup>, nilotinib, nilutamida, Nipent<sup>®</sup>, mostazas nitrogenadas, Novaldex<sup>®</sup>, Novantrone<sup>®</sup>, Nplate, octreotida, acetato de octreotida, ofatumumab, Oncospar<sup>®</sup>, Oncovin<sup>®</sup>, Ontak<sup>®</sup>, Onxal<sup>™</sup>, oprelvekina, Orapred<sup>®</sup>, Orasone<sup>®</sup>, oxaliplatino, paclitaxel, paclitaxel unido a proteína, pamidronato, panitumumab, Panretin<sup>®</sup>, Paraplatin<sup>®</sup>, pazopanib, Pediapred<sup>®</sup>, interferón pegilado, pegaspargasa, pegfilgrastim, PEG-INTRON<sup>™</sup>, PEG-L-asparaginasa, PEMETREXED, pentostatina, mostaza de fenilalanina, Platinol<sup>®</sup>, Platinol-AQ<sup>®</sup>, prednisolona, prednisona, Prelone<sup>®</sup>, procarbazona, PROCIT<sup>®</sup>, Proleukin<sup>®</sup>, Prolifeprospan 20 con implante de carmustina, Purinethol<sup>®</sup>, raloxifeno, Revlimid<sup>®</sup>, Rheumatrex<sup>®</sup>, Rituxan<sup>®</sup>, rituximab, Roferon-A<sup>®</sup> (Interferón Alfa-2a), romiplostim, Rubex<sup>®</sup>, clorhidrato de rubidomicina, Sandostatin<sup>®</sup>, Sandostatin LAR<sup>®</sup>, sargramostim, Solu-Cortef<sup>®</sup>, Solu-Medrol<sup>®</sup>, sorafenib, SPRYCEL<sup>™</sup>, STI-571, estreptozocina, SU11248, sunitinib, Sutent<sup>®</sup>, tamoxifeno, Tarceva<sup>®</sup>, Targretin<sup>®</sup>, Tassigna<sup>®</sup>, Taxol<sup>®</sup>, Taxotere<sup>®</sup>, Temodar<sup>®</sup>, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, TESPAs, talidomida, Thalomid<sup>®</sup>, TheraCys<sup>®</sup>, tioguanina, tioguanina Tabloid<sup>®</sup>, tiofosfoamida, Thioplex<sup>®</sup>, tiotepa, TICE<sup>®</sup>, Toposar<sup>®</sup>, topotecán, toremifeno, Torisel<sup>®</sup>, tositumomab, trastuzumab, Treanda<sup>®</sup>, tretinoína, Trexall<sup>™</sup>, Trisenox<sup>®</sup>, TSPA, TYKERB<sup>®</sup>, VCR, Vectibix<sup>™</sup>, Velban<sup>®</sup>, Velcade<sup>®</sup>, VePesid<sup>®</sup>, Vesanoid<sup>®</sup>, Viadur<sup>™</sup>, Vidaza<sup>®</sup>, vinblastina, sulfato de vinblastina, Vincasar Pfs<sup>®</sup>, vincristina, vinorelbina, tartrato de vinorelbina, VLB, VM-26, vorinostat, votrient, VP-16, Vumon<sup>®</sup>, Xeloda<sup>®</sup>, Zanosar<sup>®</sup>, Zevalin<sup>™</sup>, Zinecard<sup>®</sup>, Zoladex<sup>®</sup>, ácido zolendróico, zolinzá, Zometa<sup>®</sup> o combinaciones de cualquiera de los anteriores.
- En determinadas realizaciones, se puede administrar un agente inmunooncológico con un compuesto como se describe en el presente documento para el tratamiento de un trastorno proliferativo como se describe en el presente documento. Como se usa en el presente documento, la expresión "agente inmunooncológico" se refiere a un agente que es eficaz para mejorar, estimular y/o regular positivamente respuestas inmunitarias en un sujeto. En algunas realizaciones, la administración de un agente inmunooncológico con un compuesto como se describe en el presente documento tiene un efecto sinérgico en el tratamiento del cáncer.
- En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se administra secuencialmente antes de la administración de un agente inmunooncológico. En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se administra simultáneamente con un agente inmunooncológico. En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se administra secuencialmente después de la administración de un agente inmunooncológico.
- En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento puede formularse conjuntamente con un agente inmunooncológico.
- Un agente inmunooncológico puede ser, por ejemplo, un fármaco de molécula pequeña, un anticuerpo o una molécula biológica o pequeña. Los ejemplos de agentes inmunooncológicos biológicos incluyen, pero sin limitación, vacunas contra el cáncer, anticuerpos y citocinas. En algunas realizaciones, un anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En algunas realizaciones, un anticuerpo monoclonal está humanizado o es humano.
- En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es (i) un agonista de un receptor estimulador (incluyendo un coestimulador) o (ii) un antagonista de una señal inhibidora (incluyendo un coinhibidor) en linfocitos T, dando ambos como resultado la amplificación de respuestas de linfocitos T específicos de antígeno.
- Determinadas moléculas estimulantes e inhibidoras son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF). Una familia importante de ligandos unidos a la membrana que se unen a receptores coestimuladores o coinhibidores es la familia B7, que incluye B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) y B7-H6. Otra familia de ligandos unidos a membrana que se unen a receptores coestimuladores o coinhibidores es la familia TNF de moléculas que se unen a miembros de la familia del receptor de TNF análogos, que incluye CD40 y CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, Linfotóxina α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, Linfotóxina α1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.
- En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es una citocina que inhibe la activación de linfocitos T (por ejemplo, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF y otras citocinas inmunosupresoras) o una citocina que estimula la activación de linfocitos T, para estimular una respuesta inmunitaria.
- En algunas realizaciones, una combinación de un compuesto como se describe en el presente documento y un agente inmunooncológico puede estimular las respuestas de los linfocitos T. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es: (i) un antagonista de una proteína que inhibe la activación de las células T (por ejemplo, inhibidores de puntos de control inmunitarios) tales como CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, Galectina 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectina-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 y TIM-4; o (ii) un agonista de una proteína que estimula la activación de los linfocitos T tales como B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 y CD28H.

En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un antagonista de los receptores inhibidores de los linfocitos NK o un agonista de los receptores activadores de los linfocitos NK. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un antagonista de KIR, tal como lirilumab.

5 En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un agente que inhibe o agota los macrófagos o monocitos, incluyendo, pero sin limitación, antagonistas de CSF-1R, tales como anticuerpos antagonistas de CSF-1R, incluyendo RG7155 (documentos WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) o FPA-008 (WO11/140249; WO13/169264; WO14/036357).

10 En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico se selecciona de agentes agonistas que ligan receptores coestimuladores positivos, agentes bloqueantes que atenúan la señalización a través de receptores inhibidores, antagonistas y uno o más agentes que aumentan sistémicamente la frecuencia de los linfocitos T antitumorales, agentes que superan distintas vías supresoras inmunitarias dentro del microentorno tumoral (por ejemplo, bloquear la unión de receptor inhibidor (por ejemplo, interacciones PD-L1/PD-1), disminuir o inhibir Treg (por ejemplo, usando un anticuerpo monoclonal anti CD25 (por ejemplo, daclizumab) o mediante agotamiento de perlas anti CD25 *ex vivo*), inhiben enzimas metabólicas tales como IDO o invierten/previene la energía o el agotamiento de linfocitos T) y agentes que desencadenan la activación inmunitaria innata y/o inflamación en sitios tumorales.

20 En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un antagonista de CTLA-4. En algunas realizaciones, un antagonista de CTLA-4 es un anticuerpo antagonista de CTLA-4. En algunas realizaciones, un anticuerpo CTLA-4 antagonista es YERVOY (ipilimumab) o tremelimumab.

25 En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un antagonista de PD-1. En algunas realizaciones, un antagonista de PD-1 se administra mediante infusión. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un receptor de muerte programada-1 (PD-1) e inhibe la actividad de PD-1. En algunas realizaciones, un antagonista de PD-1 es un anticuerpo antagonista de PD-1. En algunas realizaciones, un anticuerpo PD-1 antagonista es OPDIVO (nivolumab), KEYTRUDA (pembrolizumab) o MEDI-0680 (AMP-514; documento WO2012/145493). En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico puede ser pidilizumab (CT-011). En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es una proteína recombinante compuesta por el dominio extracelular de PD-L2 (B7-DC) fusionado a la porción Fc de IgG1, denominada AMP-224.

35 En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un antagonista de PD-L1. En algunas realizaciones, un antagonista de PD-L1 es un anticuerpo PD-L1 antagonista. En algunas realizaciones, un anticuerpo PD-L1 es MPDL3280A (RG7446; documento WO2010/077634), durvalumab (MEDI4736), BMS-936559 (documento WO2007/005874) y MSB0010718C (documento WO2013/79174).

40 En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un antagonista de LAG-3. En algunas realizaciones, un antagonista de LAG-3 es un anticuerpo LAG-3 antagonista. En algunas realizaciones, un anticuerpo LAG3 es BMS-986016 (documentos WO10/19570, WO14/08218), o IMP-731 o IMP-321 (documento WO08/132601, WO009/44273).

45 En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un agonista de CD137 (4-1BB). En algunas realizaciones, un agonista de CD137 (4-1BB) es un anticuerpo CD137 agonista. En algunas realizaciones, un anticuerpo CD137 es urelumab o PF-05082566 (documento WO12/32433).

En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un agonista de GITR. En algunas realizaciones, un agonista de GITR es un anticuerpo GITR agonista. En algunas realizaciones, un anticuerpo GITR es BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (documentos WO006/105021, WO009/009116) o MK-4166 (documento WO11/028683).

50 En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un antagonista de IDO. En algunas realizaciones, un antagonista de IDO es INCB-024360 (documentos WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), indoximod o NLG-919 (documentos WO09/73620, WO009/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

55 En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un agonista de OX40. En algunas realizaciones, un agonista de OX40 es un anticuerpo OX40 agonista. En algunas realizaciones, un anticuerpo OX40 es MEDI-6383 o MEDI-6469.

En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un antagonista de OX40L. En algunas realizaciones, un antagonista de OX40L es un anticuerpo OX40 antagonista. En algunas realizaciones, un antagonista de OX40L es RG-7888 (documento WO06/029879).

60 En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un agonista de CD40. En algunas realizaciones, un agonista de CD40 es un anticuerpo CD40 agonista. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un antagonista de CD40. En algunas realizaciones, un antagonista de CD40 es un anticuerpo CD40 antagonista. En algunas realizaciones, un anticuerpo CD40 es lucatumumab o dacetuzumab.

65 En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un agonista de CD27. En algunas realizaciones, un agonista

de CD27 es un anticuerpo CD27 agonista. En algunas realizaciones, un anticuerpo CD27 es varililumab.

En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es MGA271 (para B7H3) (documento WO11/109400).

En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolizumab, avelumab, blinatumomab, BMS-936559, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epratuzumab, indoximod, inotuzumab ozogamicina, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, MED14736, MPDL3280A, nivolumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, rituximab, ticilimumab, samalizumab o tremelimumab.

En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un agente inmunoestimulador. Por ejemplo, los anticuerpos que bloquean el eje inhibidor de PD-1 y PD-L1 pueden desencadenar linfocitos T reactivos a tumores activados y se ha demostrado en ensayos clínicos que inducen respuestas antitumorales duraderas en un número cada vez mayor de histologías tumorales, incluyendo algunos tipos de tumores que no se han considerado convencionalmente sensibles a inmunoterapia. Véanse, por ejemplo, Okazaki, T. *et al.* (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218; Zou *et al.* (2016) Sci. Transl. Med. 8. El anticuerpo anti PD-1 nivolumab (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb, también conocido como ONO-4538, MDX1106 y BMS-936558), ha mostrado potencial para mejorar la supervivencia general en pacientes con RCC que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de una terapia antiangiogénica previa.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico inmunomodulador induce específicamente la apoptosis de las células tumorales. Los agentes terapéuticos inmunomoduladores aprobados que pueden usarse en la presente invención incluyen pomalidomida (Pomalyst®, Celgene); lenalidomida (Revlimid®, Celgene); mebutato de ingenol (Picato®, LEO Pharma).

En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es una vacuna contra el cáncer. En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer se selecciona de sipuleucel-T (Provenge®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), que se ha aprobado para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (refractario a las hormonas) asintomático o mínimamente sintomático; y talimogén laherparepvec (Imlygic®, BioVex/Amgen, anteriormente conocido como T-VEC), una terapia vírica oncolítica modificada genéticamente aprobada para el tratamiento de la enfermedad cutánea irsecable, lesiones subcutáneas y nodales en el melanoma. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico adicional se selecciona de una terapia vírica oncolítica tal como pexastimogeno devacirpvec (PexaVec/JX-594, SillaJen/anteriormente Jennerex Biotherapeutics), un virus vaccinia deficiente en timidina cinasa-(TK-) genomanipulado para expresar GM-CSF, para el carcinoma hepatocelular (NCT02562755) y el melanoma (NCT00429312); pelareorep (Reolysin®, Oncolytics Biotech), una variante del virus respiratorio entérico huérfano (reovirus) que no se replica en células que no están activadas por RAS, en numerosos cánceres, incluyendo cáncer colorrectal (NCT01622543); cáncer de próstata (NCT01619813); cáncer escamocelular de cabeza y cuello (NCT01166542); adenocarcinoma pancreático (NCT00998322); y cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) (NCT 00861627); enadenotucirev (NG-348, PsiOxus, anteriormente conocido como ColoAd1), un adenovirus genomanipulado para expresar CD80 de longitud completa y un fragmento de anticuerpo específico para la proteína CD3 del receptor de linfocitos T, en el cáncer de ovario (NCT02028117); tumores epiteliales metastásicos o avanzados, tal como en cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello y cáncer de glándulas salivales (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/anteriormente Oncos), un adenovirus genomanipulado para expresar GM-CSF, en el melanoma (NCT03003676); y enfermedad peritoneal, cáncer colorrectal o cáncer de ovario (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), virus vaccinia genomanipulados para expresar betagalactosidasa (beta-gal)/beta-glucuronidasa o beta-gal/simportador de yoduro de sodio humano (hNIS), respectivamente, se estudiaron en carcinomatosis peritoneal (NCT01443260); cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de ovario (NCT 02759588); o CG0070 (Cold Genesys), un adenovirus genomanipulado para expresar GM-CSF, en el cáncer de vejiga (NCT02365818).

En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico se selecciona de JX-929 (SillaJen/anteriormente Jennerex Biotherapeutics), un virus vaccinia deficiente en factor de crecimiento de vaccinia y TK- genomanipulado para expresar citosina desaminasa, que es capaz de convertir el profármaco 5-fluorocitosina en el fármaco citotóxico 5-fluorouracilo; TG01 y TG02 (Targovax/anteriormente Oncos), agentes de inmunoterapia a base de péptidos dirigidos a mutaciones RAS difíciles de tratar; y TILT-123 (TILT Biotherapeutics), un adenovirus genomanipulado denominado: Ad5/3-E2F-delta24-hTNFα-IRES-hIL20; y VSV-GP (ViraTherapeutics), un virus de la estomatitis vesicular (VSV) genomanipulado para expresar la glucoproteína (GP) del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV, por sus siglas en inglés), que se puede genomanipular adicionalmente para expresar antígenos diseñados para generar una respuesta de linfocitos T CD8<sup>+</sup> específica de antígeno.

En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un linfocito T genomanipulado para expresar un receptor de antígeno quimérico o CAR. Los linfocitos T genomanipulados para expresar dicho receptor de antígeno quimérico se denominan linfocitos T con CAR.

Se han construido CAR que consisten en dominios de unión, que pueden proceder de ligandos naturales, fragmentos variables monocatenarios (scFv) procedentes de anticuerpos monoclonales específicos para antígenos de la superficie



celular, fusionados con endodominios que son el extremo funcional del receptor de linfocitos T (TCR), tal como el dominio de señalización CD3-zeta de los TCR, que es capaz de generar una señal de activación en los linfocitos T. Tras la unión al antígeno, dichos CAR se unen a vías de señalización endógenas en la célula efectora y generan señales de activación similares a las iniciadas por el complejo TCR.

5 Por ejemplo, en algunas realizaciones, el linfocito T con CAR es uno de los descritos en la Patente de EE. UU. N.º 8.906.682, que divulga linfocitos T con CAR genomanipulados para comprender un dominio extracelular que tiene un dominio de unión a antígeno (tal como un dominio que se une a CD19), fusionado a un dominio de señalización intracelular de la cadena zeta del complejo receptor de antígenos de linfocitos T (tal como CD3 zeta). Cuando se  
10 expresa en el linfocito T, el CAR es capaz de redirigir el reconocimiento de antígenos en función de la especificidad de unión al antígeno. En el caso de CD19, el antígeno se expresa en linfocitos B malignos. Actualmente se están realizando más de 200 ensayos clínicos que emplean CAR-T en una amplia gama de indicaciones. [<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>].

15 En algunas realizaciones, un agente inmunoestimulador es un activador del receptor y huérfano relacionado con el receptor de ácido retinoico (RORyt). RORyt es un factor de transcripción con funciones clave en la diferenciación y el mantenimiento de los subconjuntos efectores de tipo 17 de linfocitos T CD4+ (Th17) y CD8+ (Tc17), así como la diferenciación de subpoblaciones de células inmunitarias innatas que expresan IL-17, tal como los linfocitos NK. En algunas realizaciones, un activador de RORyt es LYC-55716 (Lycera), que actualmente se está evaluando en ensayos  
20 clínicos para el tratamiento de tumores sólidos (NCT02929862).

En algunas realizaciones, un agente inmunoestimulador es un agonista o activador de un receptor de tipo toll (TLR). Los activadores adecuados de TLR incluyen un agonista o activador de TLR9 tal como SD-101 (Dynavax). SD-101 es un CpG inmunoestimulador que se está estudiando para linfomas de linfocitos B, foliculares y otros (NCT02254772).  
25 Los agonistas o activadores de TLR8 que pueden usarse en la presente invención incluyen motolimod (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals), que se está estudiando para el cáncer escamocelular de cabeza y cuello (NCT02124850) y el cáncer de ovario (NCT02431559).

Otros agentes inmunooncológicos que pueden usarse en la presente invención incluyen urelumab (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti CD137; varilumab (CDX-1127, Celldex Therapeutics), un anticuerpo monoclonal anti CD27; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti OX40; lirilumab (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti KIR; monalizumab (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca), un anticuerpo monoclonal anti NKG2A; andecaliximab (GS-5745, Gilead Sciences), un anticuerpo anti MMP9; MK-4166 (Merck & Co.), un anticuerpo monoclonal anti G1TR.  
35

En algunas realizaciones, un agente inmunoestimulador se selecciona de elotuzumab, mifamurtida, un agonista o activador de un receptor de tipo toll y un activador de RORyt.

En algunas realizaciones, un agente terapéutico inmunoestimulador es la interleucina humana recombinante 15 (rhIL-15). La rhIL-15 se ha probado en la clínica como terapia para el melanoma y el carcinoma de células renales (NCT01021059 y NCT01369888) y las leucemias (NCT02689453). En algunas realizaciones, un agente inmunoestimulador es la interleucina 12 humana recombinante (rhIL-12). En algunas realizaciones, un agente  
40 inmunoterapéutico basado en IL-15 adecuado es la IL-15 heterodimérica (hetIL-15, Novartis/Admune), un complejo de fusión compuesto por una forma sintética de IL-15 endógena en forma de complejo con la cadena alfa del receptor de IL-15 de la proteína de unión a IL-15 soluble (IL15:sIL-15RA), que se ha probado en ensayos clínicos de fase 1 para melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón de células no microcítico y carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (NCT02452268). En algunas realizaciones, una interleucina 12 humana recombinante (rhIL-12) es NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724 o NCT02542124.  
45

En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico se selecciona de los descritos en Jerry L. Adams ET. AL., "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology", Cancer Therapy 2015, Vol. 14, páginas 603-622. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico se selecciona de los ejemplos descritos en la Tabla 1 de Jerry L. Adams ET. AL. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es una molécula pequeña que se dirige a una diana inmunooncológica seleccionada de las enumeradas en la Tabla 2 de Jerry L. Adams ET. AL. En algunas realizaciones,  
50 un agente inmunooncológico es un agente de molécula pequeña seleccionado de los enumerados en la Tabla 2 de Jerry L. Adams ET. AL.

En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico se selecciona de los agentes inmunooncológicos de moléculas pequeñas descritos en Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **2018**, Vol. 28, páginas 319-329. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un agente que se dirige a las vías descritas en Peter L. Toogood.  
60

En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico se selecciona de los descritos en Sandra L. Ross *et al.*, "Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS ONE 12(8): e0183390. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es una construcción de anticuerpo activador de linfocitos T biespecífico (BiTE®). En algunas realizaciones, una construcción de anticuerpo activador de linfocitos T  
65

biespecífico (BiTE<sup>®</sup>) es una construcción de anticuerpo biespecífico CD19/CD3. En algunas realizaciones, una construcción de anticuerpo activador de linfocitos T biespecífico (BiTE<sup>®</sup>) es una construcción de anticuerpo biespecífico EGFR/CD3. En algunas realizaciones, una construcción de anticuerpo activador de linfocitos T biespecífico (BiTE<sup>®</sup>) activa los linfocitos T. En algunas realizaciones, una construcción de anticuerpo activador de linfocitos T biespecífico (BiTE<sup>®</sup>) activa los linfocitos T, que liberan citocinas que inducen la regulación positiva de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y FAS en células espectadoras. En algunas realizaciones, una construcción de anticuerpo activador de linfocitos T biespecífico (BiTE<sup>®</sup>) activa los linfocitos T, lo que da como resultado la lisis inducida de las células espectadoras. En algunas realizaciones, las células espectadoras se encuentran en tumores sólidos. En algunas realizaciones, las células espectadoras que se lisan están cerca de linfocitos T activados por BiTE<sup>®</sup>. En alguna realización, las células espectadoras comprenden células cancerosas negativas al antígeno asociado al tumor (TAA). En alguna realización, las células espectadoras comprenden células cancerosas negativas a EGFR. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un anticuerpo que bloquea el eje PD-L1/PD1 y/o CTLA4. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un linfocito T infiltrante de tumores expandido *ex vivo*. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es una construcción de anticuerpos biespecíficos o receptores de antígenos quiméricos (CAR) que conectan directamente los linfocitos T con antígenos de superficie asociados a tumores (TAA).

En determinadas realizaciones, puede administrarse una combinación de 2 o más agentes terapéuticos junto con compuestos de la invención. En determinadas realizaciones, puede administrarse una combinación de 3 o más agentes terapéuticos con compuestos de la invención.

Otros agentes de agentes con los que se pueden combinar los inhibidores de la presente invención incluyen, sin limitación: vitaminas y complementos nutritivos, vacunas contra el cáncer, tratamientos para la neutropenia (por ejemplo, G-CSF, filgrastim, lenograstim), tratamientos para la trombocitopenia (por ejemplo, transfusión de sangre, eritropoyetina), inhibidores de la PI3 cinasa (PI3K), inhibidores de MEK, inhibidores de mTOR, inhibidores de CPT1, activadores de AMPK, inhibidores de PCSK9, inhibidores de la proteasa SREBP sitio 1, inhibidores de HMG CoA reductasa, antieméticos (por ejemplo, antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub>, antagonistas de la dopamina, antagonistas de receptores de NK1, antagonistas del receptor de histamina, cannabinoides, benzodiazepinas o anticolinérgicos), tratamientos para la enfermedad de Alzheimer, tales como Aricept<sup>®</sup> y Exelon<sup>®</sup>; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo y amantadina; agentes para tratar la esclerosis múltiple (EM), tales como interferón beta (por ejemplo, Avonex<sup>®</sup> y Rebif<sup>®</sup>), Copaxone<sup>®</sup> y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singulair<sup>®</sup>; agentes para tratar la esquizofrenia tales como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticoesteroides, bloqueantes de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetilo, interferones, corticoesteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueantes de canales de iones, riluzol y agentes antiparquinsonianos; agentes para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como beta-bloqueantes, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueantes del canal del sodio, y estatinas, fibratos, inhibidores de la absorción del colesterol, secuestrantes de ácidos biliares, y nicina; agentes para tratar hepatopatías tales como corticoesteroides, colestiramina, interferones y agentes antivíricos; agentes para tratar trastornos de la sangre tales como corticoesteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; agentes para el tratamiento de trastornos por inmunodeficiencia, tales como gamma globulina; y agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (metformina, fenformina, buformina), tiazolidinadionas (rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona), sulfonilureas (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida), meglitinidas (repaglinida, nateglinida), inhibidoras de la alfa-glucosidasa (miglitol, acarbosa), miméticos de incretina (exenatida, liraglutida, taspoglutida), análogos del péptido inhibidor gástrico, inhibidores de DPP-4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina), análogos de amilina (pramlintide), e insulina y análogos de insulina.

En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administran junto con agentes no codificantes, un anticuerpo monoclonal o un agente terapéutico de ARNip.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria mediante la administración a un paciente que lo necesite de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales. Dichos agentes terapéuticos adicionales pueden ser moléculas pequeñas o agentes biológicos recombinantes e incluyen, por ejemplo, acetaminofeno, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolac (Lodine<sup>®</sup>) y celecoxib, colchicina (Colcrys<sup>®</sup>), corticosteroides, tales como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y similares, probenecid, alopurinol, febuxostat (Uloric<sup>®</sup>), sulfasalazina (Azulfidine<sup>®</sup>), antipalúdicos, tales como hidroxiclorocina (Plaquenil<sup>®</sup>) y clorocina (Aralen<sup>®</sup>), metotrexato (Rheumatrex<sup>®</sup>), sales de oro, tales como tioglucosa de oro (Solganal<sup>®</sup>), tiomalato de oro (Myochrysine<sup>®</sup>) y auranofina (Ridaura<sup>®</sup>), D-penicilamina (Depen<sup>®</sup> or Cuprimine<sup>®</sup>), azatioprina (Imuran<sup>®</sup>), ciclofosfamida (Cytoxan<sup>®</sup>), clorambucilo (Leukeran<sup>®</sup>), ciclosporina (Sandimmune<sup>®</sup>), leflunomida (Arava<sup>®</sup>) y agentes anti TNF, tales como etanercept (Enbrel<sup>®</sup>), infliximab (Remicade<sup>®</sup>), golimumab (Simponi<sup>®</sup>), certolizumab pegol (Cimzia<sup>®</sup>) y adalimumab (Humira<sup>®</sup>), agentes "anti IL-1", tales como anakinra (Kineret<sup>®</sup>) y rilonacept (Arcalyst<sup>®</sup>), canakinumab (Ilaris<sup>®</sup>), inhibidores anti Jak, tales como tofacitinib, anticuerpos tales como rituximab (Rituxan<sup>®</sup>), agentes "anti linfocitos

T", tales como abatacept (Orencia®), agentes "anti IL-6", tales como tocilizumab (Actemra®), diclofenaco, cortisona, ácido hialurónico (Synvisc® o Hyalgan®), anticuerpos monoclonales, tales como tanezumab, anticoagulantes, tales como heparina (Calcinparine® o Liquaemin®) y warfarina (Coumadin®), antidiarreicos, tales como difenoxilato (Lomotil®) y loperamida (Imodium®), aglutinantes de ácidos biliares, tales como colestiramina, alosetrón (Lotronex®), lubiprostona (Amitiza®), laxantes, tales como Leche de Magnesias, polietilenglicol (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® y Senokot®, anticolinérgicos o antiespasmódicos, tales como diciclomina (Bentyl®), Singulair®, agonistas beta-2, tales como albuterol (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), levalbuterol (Xopenex®), metaproterenol (Alupent®), acetato de pirbuterol (Maxair®), sulfato de terbutalina (Brethaire®), xinafoato de salmeterol (Serevent®) y formoterol (Foradil®), agentes anticolinérgicos, tales como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y tiotropio (Spiriva®), corticosteroides inhalados, tales como dipropionato de beclometasona (Beclovent®, Qvar® y Vanceril®), acetónido de triamcinolona (Azmecort®), mometasona (Asthmanex®), budesonida (Pulmocort®) y flunisolida (Aerobid®), Afvia®, Symbicort®, Dulera®, cromoglicato sódico (Intal®), metilxantinas, tales como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®) y aminofilina, anticuerpos IgE, tales como omalizumab (Xolair®), inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos, tales como zidovudina (Retrovir®), abacavir (Ziagen®), abacavir/lamivudina (Epzicom®), abacavir/lamivudina/zidovudina (Trizivir®), didanosina (Videx®), emtricitabina (Emtriva®), lamivudina (Epivir®), lamivudina/zidovudina (Combivir®), estavudina (Zerit®) y zalcitabina (Hivid®), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, tales como delavirdina (Rescriptor®), efavirenz (Sustiva®), nevirapina (Viramune®) y etravirina (Intelence®), inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleótidos, tales como tenofovir (Viread®), inhibidores de la proteasa, tales como amprenavir (Agenerase®), atazanavir (Reyataz®), darunavir (Prezista®), fosamprenavir (Lexiva®), indinavir (Crixivan®), lopinavir y ritonavir (Kaletra®), nelfinavir (Viracept®), ritonavir (Norvir®), saquinavir (Fortovase® o Invirase®) y tipranavir (Aptivus®), inhibidores de la entrada, tales como enfuvirtida (Fuzeon®) and maraviroc (Selzentry®), inhibidores de la integrasa, tales como raltegravir (Isentress®), doxorubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), bortezomib (Velcade®) y dexametasona (Decadron®) junto con lenalidomida (Revlimid®), o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado se administra junto con un agente antivírico, incluyendo, por ejemplo, aciclovir, penciclovir, cidofovir, idoxuridina, zidovudina, ribavirina, amantadina, foscarnet, didanosina, aciclovir, ganciclovir, cidofovir, zalcitabina, rimantadina, calaciclovir, famciclovir, abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, zidovudina, zidovudina-lamivudina, TRIZIVIR (zidovudina, lamivudina, abacavir), EPZICOM (abacavir-lamivudina), TRUVADA (tenofovir-emtricitabina), efavirenz, nevirapina y delavirdina, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir-ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y tipranavir. En algunas realizaciones, el agente antivírico es un agente antigripal que incluye, por ejemplo, rimantadina, amantadina, oseltamivir y zanamivir.

Estos agentes adicionales pueden administrarse por separado de una composición que contiene el compuesto de la invención, como parte de una pauta posológica múltiple. Como alternativa, estos agentes pueden formar parte de una forma farmacéutica individual, mezclados junto con un compuesto de la presente invención en una única composición. Si se administran como parte de una pauta posológica múltiple, los dos agentes activos pueden suministrarse de manera simultánea, secuencial o separados entre sí por un período de tiempo, normalmente separados entre sí por un período de cinco horas.

Como se usa en el presente documento, los términos "combinación", "combinado", y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede administrarse con otro agente terapéutico de manera simultánea o secuencial en formas farmacéuticas unitarias separadas o conjuntamente en una forma farmacéutica unitaria individual. Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma farmacéutica unitaria individual que comprende un compuesto de la presente invención, un agente terapéutico adicional y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad tanto de un compuesto proporcionado como de agente terapéutico adicional (en las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se ha descrito anteriormente) que puede combinarse con los materiales vehículo para producir una forma farmacéutica unitaria variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones de la presente invención deben formularse de tal manera que se pueda administrar una dosificación de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.

En las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de la presente invención pueden actuar de manera sinérgica. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en dichas composiciones será inferior a la necesaria en una monoterapia que utilice solamente ese agente terapéutico. En dichas composiciones, se puede administrar una dosis de entre 0,01-100 µg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones divulgadas actualmente variará de aproximadamente el 50 % al 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición

que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales. El agente terapéutico puede administrarse junto con un compuesto de la presente invención o puede administrarse antes o después de la administración de un compuesto de la presente invención. Los agentes terapéuticos adecuados se describen con más detalle a continuación. En determinadas realizaciones, un compuesto de la presente invención puede administrarse hasta 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas o 18 horas antes del agente terapéutico. En otras realizaciones, un compuesto de la presente invención puede administrarse hasta 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas o 18 horas después del agente terapéutico.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un medicamento que comprende al menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

Todas las características de cada uno de los aspectos de la invención se aplican a todos los demás aspectos *mutatis mutandis*.

Con el fin de que la invención descrita en el presente documento se pueda entender de forma más completa, se exponen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos son únicamente para fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la presente invención de ningún modo.

## Ejemplos

Como se representa en los Ejemplos a continuación, en determinadas realizaciones de ejemplo, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de determinados compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos por un experto en la materia, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento.

### **Procedimientos generales**

#### Difracción de polvo de rayos X (XRPD)

Se configura un sistema de difracción de rayos X para la geometría de reflexión de Bragg-Brentano usando un haz de rayos X de fuente lineal. Esa fuente proporciona un perfil de haz incidente en la muestra que cambia de una línea estrecha en ángulos altos a un rectángulo amplio en ángulos bajos. Se usan ranuras de acondicionamiento del haz en la fuente de rayos X de línea para garantizar que el tamaño máximo del haz sea inferior a 10 mm tanto a lo largo de la línea como normal a la línea. La geometría de Bragg-Brentano es una geometría de paraenfoco controlada por divergencia pasiva y ranuras de recepción donde la propia muestra actúa como componente de enfoque para la óptica. La resolución inherente de la geometría de Bragg-Brentano está determinada en parte por el radio del difractómetro y el ancho de la ranura receptora usada. Típicamente, se opera un sistema de difracción de rayos X para obtener anchos de pico de  $0,1^\circ 2\theta$  o menos. La divergencia axial del haz de rayos X está controlada por ranuras de Soller de 5,0 grados tanto en la trayectoria del haz incidente como en la del difractado.

Las muestras de polvo se preparan en un soporte de Si de bajo fondo usando una ligera presión manual para mantener las superficies de la muestra planas y niveladas con la superficie de referencia del portamuestras. Cada muestra se analiza de  $2$  a  $40^\circ 2\theta$  usando un barrido continuo de  $6^\circ 2\theta$  por minuto con un tamaño de paso efectivo de  $0,02^\circ 2\theta$ .

#### Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los análisis por DSC se realizaron usando un instrumento TA. La calibración de la temperatura del instrumento se realiza usando indio. La celda de DSC se mantiene bajo una purga de nitrógeno de  $\sim 50$  ml por minuto durante cada análisis. La muestra se coloca en una bandeja de aluminio estándar y prensada y se calienta de  $25^\circ\text{C}$  a  $350^\circ\text{C}$  a una velocidad de  $10^\circ\text{C}$  por minuto.

#### Análisis termogravimétrico (TG)

El análisis TG se realiza usando un instrumento TA. La balanza del instrumento se calibra usando pesas de clase M y la calibración de temperatura se realiza usando alumel. La purga de nitrógeno es de  $\sim 40$  ml por minuto en la balanza y  $\sim 60$  ml por minuto en el horno. Cada muestra se coloca en una bandeja de platino previamente tarada y se calienta de  $20^\circ\text{C}$  a  $350^\circ\text{C}$  a una velocidad de  $10^\circ\text{C}$  por minuto.

#### Espectroscopía por resonancia magnética nuclear (RMN)

Las muestras se preparan disolviendo el material en un disolvente. Las soluciones se filtran y se colocan en tubos de RMN individuales de 5 mm para su posterior adquisición espectral.

#### 5 Cribado de sales primarias

Se realizaron experimentos de cribado de sales usando doce (12) formadores de sales de ácido, empleando diversas técnicas de cristalización (enfriamiento, suspensión, evaporación y difusión de vapor). Los detalles experimentales de cada intento de formación de sales se describen en la Tabla 11.

10

**Tabla 11.** Experimentos de cribado de sales

Formador de sal (X:Y) <sup>1</sup>	Técnica de cristalización	Resultados
Ácido aspártico (1:1)	Suspender en 1:1 de acetona:agua a TA.	Forma B del Compuesto A
Ácido etanosulfónico (1:1)	Suspender en 1:1 de THF:agua a TA.	Forma C del Compuesto A
	Disolver en 9:1 de acetona: agua a 50 °C. Enfriar lentamente a TA.	1:1 de la Forma A del Compuesto 1 sin disolvente residual por RMN
Ácido etanodisulfónico (1:1)	Suspender en EtOH a 65 °C, el EtOAc añadido no se disolvió. Enfriar lentamente a TA.	1:0,64 de la Forma A del Compuesto 7 con 0,11 equiv. de EtOAc y 0,33 equiv. de EtOH
	Suspender en EtOH a 65 °C, el EtOAc añadido no se disolvió. Enfriar lentamente a TA.	1:0,75 de la Forma A del Compuesto 7 con EtOH por RMN
Ácido clorhídrico 1 M (1:1)	Disolver en THF a TA. Difusión de vapor en heptano.	Se formó aceite residual.
	Suspender en EtOH a 65 °C. Enfriar lentamente a TA.	Forma B de la base libre
	Suspender en acetona a TA.	Forma B de la base libre + picos
Ácido maleico (1:1)	Disolver en acetona a TA. Difusión de vapor en heptano.	1:0,6 de la Forma A del Compuesto 2 con 0,02 equiv. de acetona por RMN
	Disolver en THF a TA. Difusión de vapor en heptano.	No se recogieron suficientes sólidos.
	Disolver en acetona a 50 °C. Enfriar lentamente a TA. Añadir un volumen equivalente de heptano y agitar a 5 °C. Evaporar parcialmente para obtener sólidos.	1:0,58 de la Forma A del Compuesto 2 con 0,025 equiv. de acetona y 0,72 equiv. de heptano por RMN
Ácido metanosulfónico (1:1)	Suspender en EtOH a TA.	1:1 de la Forma A del Compuesto 3 con 0,9 equiv. de EtOH por RMN
	Suspender en EtOH a TA. Secar al vacío.	1:1 de la Forma A del Compuesto 3 + Forma B sin EtOH por RMN
Ácido naftalenosulfónico (1:1)	Disolver en EtOH a 65 °C. Enfriar lentamente a TA.	1:1 de la Forma A del Compuesto 4 con 0,05 equiv. de EtOH por RMN
Ácido oxálico (1:1)	Disolver en acetona a 50 °C. Enfriar lentamente a TA.	Forma A del Compuesto 5. No se puede confirmar la formación de sal mediante RMN
Ácido fosfórico 1 M (1:1)	Suspender en EtOH a TA.	Forma B del Compuesto A
Ácido fosfórico 1 M (1:2)	Agitar en agua a TA. Los sólidos permanecieron flotando.	No se recogieron sólidos.
Ácido sulfúrico 1 M (1:1)	Suspender en IPA a TA.	Forma B del Compuesto A
	Suspender en EtOH a TA.	Forma B del Compuesto A
	Disolver en 9:1 de acetona: agua a 50 °C. Enfriar lentamente a TA.	Forma B del Compuesto A
Ácido tartárico (1:1)	Suspender en 9:1 de acetona: agua a TA.	Forma B del Compuesto A
	Disolver en THF a TA. Filtración y evaporación rápida.	1:1 de la Forma A del Compuesto 6 con 0,48 equiv. de THF

Formador de sal (X:Y) <sup>1</sup>	Técnica de cristalización	Resultados
	Disolver en EtOH + EtOAc a 65 °C. Enfriar lentamente a TA.	Forma B del Compuesto A
Ácido tartárico (1:4)	Disolver en EtOH + EtOAc a 65 °C. Enfriar lentamente a TA.	1:0,66 de la Forma B del Compuesto 6 con 0,12 equiv. de EtOAc por RMN
Ácido toluenosulfónico (1:1)	Suspender en MeOH a TA.	Forma B del Compuesto A
	Disolver en 9:1 de acetona:agua a 50 °C. Enfriar lentamente a TA.	No se formaron sólidos.

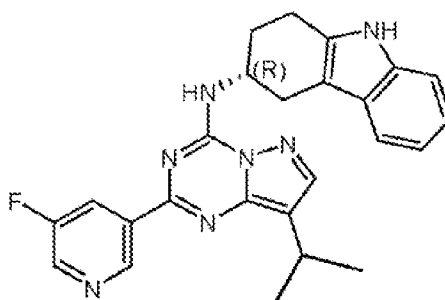
#### Cribado de sales secundarias

5 El Compuesto 1, Forma A, el Compuesto 2, Forma A, el Compuesto 3, Forma B y el Compuesto 4, Forma A se aumentaron y los detalles experimentales se describen a continuación en la Tabla 12.

**Tabla 12.** Experimentos de cribado de sales secundarias

Formador de sal (X:Y) <sup>1</sup>	Técnica de cristalización	Resultados
Ácido etanosulfónico (1:1)	Suspender 500 mg de base libre en 15 ml de 9:1 de acetona:agua a 50 °C. Añadir 93 µl de ácido a 50 °C. Enfriar lentamente a TA mientras se agita y a continuación refrigerar a 5 °C durante una noche.	1:1 de la Forma B del Compuesto 1 sin acetona residual
Ácido metanosulfónico (1:1)	Suspender 500 mg de base libre en 15 ml de EtOH a TA. Añadir 74 µl de ácido y continuar la agitación durante una noche. Secar al vacío durante 3 días a ~40 °C.	1:1 de la Forma B del Compuesto 3 sin EtOH residual
Ácido maleico (1:1)	Disolver 500 mg de base libre y 132 mg de ácido en 7 ml de acetona a 50 °C. Enfriar lentamente a TA, añadir un volumen equivalente de heptano (7 ml) y refrigerar a 5 °C durante una noche. Permitir que la suspensión se evapore parcialmente durante 2 horas.	1:0,54 de la Forma A del Compuesto 2 con 0,02 equiv. de acetona
Ácido naftalenosulfónico (1:1)	Suspender 500 mg de base libre y 236 mg de ácido en 10 ml de EtOH a 65 °C. Enfriar lentamente a TA y a continuación refrigerar a 5 °C durante una noche.	1:1 de la Forma A del Compuesto 4 con 0,07 equiv. de EtOH

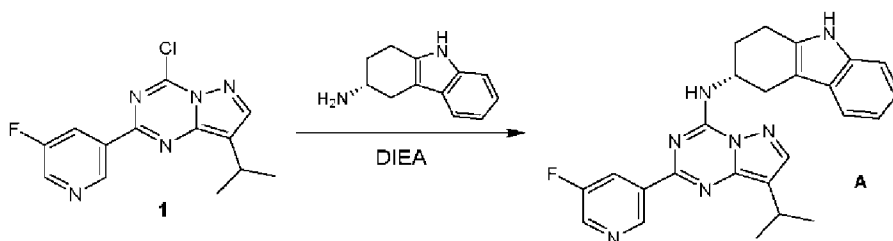
#### **Ejemplo A - Preparación general del Compuesto A**



**Compuesto A**

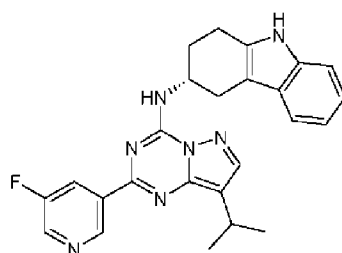
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las etapas e intermedios (por ejemplo, Esquema 1) descritos a continuación y en la publicación '411.

#### **Esquema 1 - Síntesis del Compuesto A**



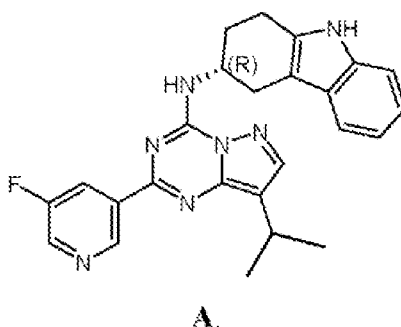
**Etapas 1:** (3R)-N-[2-(5-Fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-amina (Compuesto A)

5



Una mezcla de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazina (60,00 mg, 205,68  $\mu\text{mol}$ , 1 equiv.), (3R)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-amina (42,14 mg, 226,25  $\mu\text{mol}$ , 1,1 equiv.), DIEA (79,75 mg, 617,05  $\mu\text{mol}$ , 107,48  $\mu\text{l}$ , 3 equiv.) en i-PrOH (4 ml) se desgasificó y se purgó con  $\text{N}_2$  3 veces. La mezcla se agitó a 55  $^\circ\text{C}$  durante 3 h en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm\*10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua (HCl al 0,05 %)-ACN]; % de B: 70 %-100 %, 10 min), seguida de liofilización para producir (3R)-N-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-amina (42,07 mg, 75,45  $\mu\text{mol}$ , 36,7 % de rendimiento, 98,8 % de pureza, 3HCl) en forma de un sólido de color amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 9,46 (s, 1H), 8,81 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,12-7,92 (m, 1H), 7,37 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,99-6,90 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,31-3,25 (m, 2H), 3,18-2,79 (m, 3H), 2,44-2,21 (m, 2H), 1,42 (d,  $J = 7,1$  Hz, 6H); ES-LCMS  $m/z$  442,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 20 Ejemplo 1 - Preparación de las Formas A, B y C de base libre del Compuesto A



### Forma B del Compuesto A

25

La Forma B del Compuesto A se preparó como se ha descrito anteriormente.

La Tabla B, *anteriormente*, se reproduce a continuación y expone los picos de difracción de rayos X observados para la Forma B del Compuesto A.

30

**Tabla B - Posiciones de los picos XRPD para la Forma B del Compuesto A**

Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
8,5	10,3405	0,8
9,2	9,5896	11

## ES 3 028 099 T3

9,5	9,3466	100
9,8	8,9763	26,3
11,3	7,7944	4
12,8	6,907	9,6
13,7	6,4438	3,9



Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
14,2	6,2284	10
14,7	6,0202	27,4
15,4	5,7663	3,5
16,8	5,2862	13,9
17,5	5,0495	7,6
17,9	4,9378	1
18,5	4,8002	0,7
19,0	4,6705	1,3
19,2	4,6159	2
19,8	4,485	9,8
20,1	4,4138	14,2
20,9	4,2497	1,1
21,6	4,1169	2,3
21,8	4,073	1,4
22,5	3,9481	44
23,6	3,7662	1,5
24,2	3,6729	5,8
24,6	3,6111	1,5
25,7	3,4637	6,2
26,0	3,4299	3,1
27,3	3,2589	1,8
27,7	3,2135	3,4
28,1	3,1726	1,4
28,6	3,1145	1,6
29,1	3,0612	1
29,7	3,0045	4,8
31,5	2,8379	3,4

<sup>1</sup> En esta y todas las tablas posteriores, la posición  $2\theta$  está dentro de  $\pm 0,2$ .

La **figura 1** representa un patrón XRPD de la Forma B del Compuesto **A**.

La **figura 2** representa una traza de TG/DTA de la Forma B del Compuesto **A**.

5

*Forma C del Compuesto A*

La Forma C del Compuesto **A** se preparó como se ha descrito anteriormente.

10

La Tabla C, *anteriormente*, se reproduce a continuación y expone los picos de difracción de rayos X observados para la Forma C del Compuesto **A**.

**Tabla C - Posiciones de los picos XRPD para la Forma C del Compuesto A**

# ES 3 028 099 T3

Posición [°2 $\theta$ ] <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
6,02	14,6575	100
7,34	12,0353	37,5
8,45	10,4488	5,5
8,60	10,275	13,5
8,61	10,2605	39,2
9,03	9,7846	16,8
10,29	8,5906	81,2
13,27	6,668	12,9
14,28	6,1968	3
14,45	6,1252	21,4
14,86	5,9561	26
15,20	5,8241	4,8
15,53	5,6994	11,5
15,80	5,6027	3,6
16,54	5,3548	1,3
16,85	5,256	2,6
17,26	5,1331	28,9
17,69	5,0108	1,4
18,10	4,8972	8,1
18,29	4,8453	8,7
18,59	4,7689	1,4
19,09	4,6451	3,1
19,43	4,5653	6,3
19,61	4,5233	11,2
19,89	4,4608	5
20,25	4,3824	18,9
21,18	4,191	21,9
22,30	3,984	3,1
22,41	3,9644	6,2
22,90	3,881	2,5
23,53	3,7773	2,5
24,44	3,6389	1,2
24,82	3,5836	3,6
25,39	3,5055	1,3
25,66	3,4686	2,3
26,00	3,4238	9,4
26,14	3,4064	8,8

Posición [ $2\theta$ ] <sup>1</sup>	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
26,69	3,3367	4
27,04	3,2951	8,6
27,35	3,2585	7,9
28,02	3,1813	2
29,12	3,0638	2

<sup>1</sup> En esta y todas las tablas posteriores, la posición  $2\theta$  está dentro de  $\pm 0,2$ .

La **figura 3** representa un patrón XRPD de la Forma C del Compuesto **A**.

La **figura 4** representa una traza de TG/DTA de la Forma C del Compuesto **A**.

5

*Mezcla de la Forma A y la Forma B del Compuesto A*

La sal clorhidrato del Compuesto A (7,0 g) se disolvió en una mezcla de EtOAc (150 ml) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml) y se agitó a 28 °C durante 30 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 2), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para producir un residuo que se añadió a MeOH (150 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró y la torta de filtro se concentró para producir el producto deseado que se liofilizó para producir una mezcla de la Forma A y la Forma B del Compuesto A (6,7 g) en forma de un sólido.

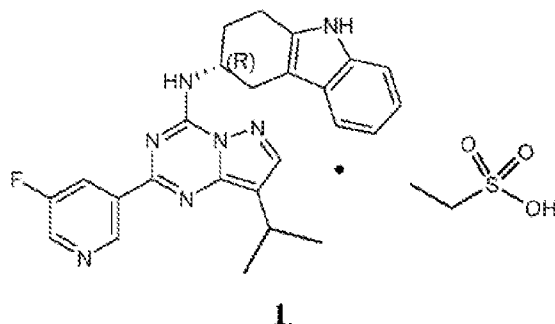
10

15 La **figura 24** representa un patrón XRPD de una mezcla de la Forma A y la Forma B del Compuesto **A**.

La **figura 25** representa un TGA/DSC de una mezcla de la Forma A y la Forma B del Compuesto **A**.

**Ejemplo 2 - Preparación de la Forma A del Compuesto 1**

20



*Forma A del Compuesto 1*

25 La Forma A del Compuesto **1** se preparó como se ha descrito anteriormente.

La Tabla 1, *anteriormente*, se reproduce a continuación y expone los picos de difracción de rayos X observados para la Forma A del Compuesto **1**.

30

**Tabla 1 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma A del Compuesto 1**

Posición [ $2\theta$ ]	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
5,8	15,3556	100
9,0	9,7887	4,8
11,6	7,6552	50,4
12,7	6,9761	2,4
13,5	6,5581	7,2

Posición [°2 $\theta$ ]	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
13,9	6,3739	6,4
14,2	6,2271	20
15,0	5,8855	16
15,3	5,7732	2,3
16,2	5,467	5
16,9	5,2552	1,1
17,4	5,099	4
18,1	4,8971	2,6
18,8	4,7082	32,3
19,4	4,5638	1,8
20,7	4,2954	6,3
23,2	3,8286	2,6
23,9	3,716	1,7
24,4	3,6524	2,1
24,5	3,6304	2,1
24,9	3,5667	1,7
25,5	3,4859	12,2
25,9	3,4353	14
26,5	3,3649	0,6
27,2	3,2797	3,6
27,6	3,2317	2,6
28,1	3,1783	1,1
28,3	3,1519	4,2
28,7	3,1126	1,9
29,2	3,0595	3,8
29,5	3,0212	0,9
31,1	2,8721	0,8
32,8	2,7304	0,8
33,1	2,7026	0,6
35,1	2,5538	1
35,9	2,4998	1,1
39,5	2,282	0,7

La **figura 5** representa un patrón XRPD de la Forma A del Compuesto **1**.

La **figura 6** representa una traza de TG/DTA de la Forma A del Compuesto **1**.

5

*Forma B del Compuesto 1*

La Forma B del Compuesto **1** se preparó como se ha descrito anteriormente.

10 La Tabla 2, *anteriormente*, se reproduce a continuación y expone los picos de difracción de rayos X observados para

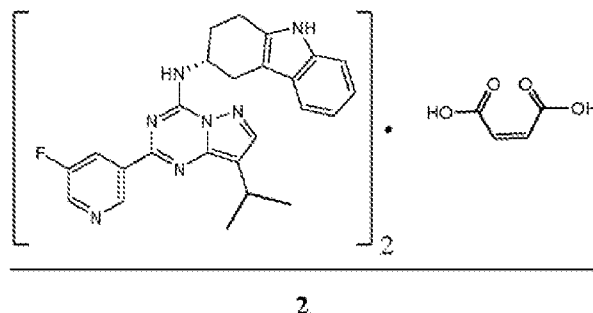
la Forma B del Compuesto 1.

**Tabla 2 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma B del Compuesto 1**

Posición [°2 $\theta$ ]	d (Angstroms)	Intensidad [%]
5,1	17,2744	1,5
5,6	15,7493	100
8,9	9,9195	1,3
9,5	9,3413	1,2
9,9	8,965	0,1
10,2	8,7059	0,4
10,9	8,1087	1,8
11,2	7,8636	60
12,2	7,2352	0,1
12,8	6,9174	0
13,2	6,6957	3
14,0	6,3029	1,3
14,7	6,0184	0,3
15,0	5,9183	3,2
15,7	5,643	1
16,2	5,4526	0,1
16,9	5,2422	6,7
17,5	5,0508	0
17,9	4,9563	0,2
18,5	4,7908	1,1
19,8	4,4798	0,3
20,9	4,238	1,2
21,6	4,1127	0,1
22,0	4,0401	0,1
22,5	3,9459	0,6
23,7	3,7457	0,3
24,2	3,6719	0,1
24,6	3,6151	0,3
25,6	3,4774	1,8
26,0	3,4236	0,2
26,6	3,3461	0,8
26,8	3,321	0,2
28,4	3,1454	3,2
29,2	3,0548	0,5

5 La **figura 7** representa un patrón XRPD de la Forma B del Compuesto 1.

**Ejemplo 3 - Preparación de la Forma A del Compuesto 2**



#### Forma A del Compuesto 2

La Forma A del Compuesto 2 se preparó como se ha descrito anteriormente.

La Tabla 3, *anteriormente*, se reproduce a continuación y expone los picos de difracción de rayos X observados para la Forma A del Compuesto 2.

**Tabla 3 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma A del Compuesto 2**

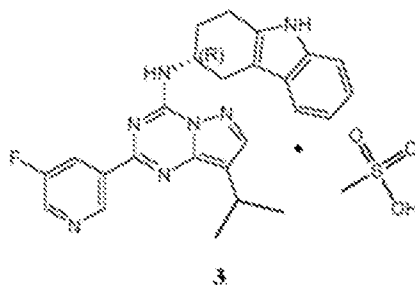
Posición [°2θ]	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
5,3	16,6727	100
6,6	13,3333	3,8
8,0	11,0992	4
9,6	9,2459	3,9
10,6	8,3351	3,2
11,3	7,8022	40,9
13,3	6,6763	10,7
14,1	6,2596	1,9
14,7	6,0118	1,1
16,0	5,5517	24,5
16,8	5,2683	2
17,4	5,1039	1,3
17,8	4,9827	3,6
18,7	4,7433	1,2
19,2	4,6251	2,2
19,9	4,4483	0,6
20,7	4,293	3,4
21,3	4,1699	5,6
22,7	3,9225	2,3
24,0	3,7105	3,1
24,5	3,6303	2,4
26,3	3,3879	1,6
26,7	3,3409	2,1

Posición [°2θ]	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
27,1	3,2939	2
27,6	3,2338	0,6
28,1	3,1769	0,9
28,8	3,1015	0,3
29,3	3,0447	0,6
31,8	2,8079	0,5
32,2	2,7771	0,5

La **figura 8** representa un patrón XRPD de la Forma A del Compuesto 2.

- 5 La **figura 9** representa una traza de TG/DTA de la Forma A del Compuesto 2.

#### Ejemplo 4 - Preparación de la Forma A del Compuesto 3



10

#### Forma A del Compuesto 3

La Forma A del Compuesto 3 se preparó como se ha descrito anteriormente.

- 15 La Tabla 4, *anteriormente*, se reproduce a continuación y expone los picos de difracción de rayos X observados para la Forma A del Compuesto 3.

**Tabla 4 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma A del Compuesto 3**

Posición [°2θ]	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
5,1	17,2728	1,2
5,6	15,7025	100
9,0	9,7695	3,6
10,2	8,7061	0,3
11,0	8,0007	2,7
11,2	7,8648	35
12,1	7,3154	0,4
12,4	7,1465	0,3
13,3	6,6505	2,9
14,0	6,313	3,2
14,3	6,1969	2,1
15,3	5,7988	6,3

Posición [°2 $\theta$ ]	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
15,8	5,6164	1,7
16,3	5,4343	0,4
16,9	5,2456	8
18,0	4,9265	0,4
18,4	4,8306	0,6
18,7	4,7514	1,9
18,9	4,7028	1,8
19,5	4,5477	0,7
20,0	4,4386	0,4
21,0	4,229	1,2
22,0	4,0295	0,4
24,2	3,6743	0,5
25,5	3,4972	5,3
25,9	3,4328	0,7
26,7	3,3316	1,6
28,3	3,1506	2,5
29,2	3,053	0,5

La **figura 10** representa un patrón XRPD de la Forma A del Compuesto **3**.

La **figura 11** representa una traza de TG/DTA de la Forma A del Compuesto **3**.

5

*Forma B del Compuesto 3*

La Forma B del Compuesto **3** se preparó como se ha descrito anteriormente.

10 La Tabla 5, *anteriormente*, se reproduce a continuación y expone los picos de difracción de rayos X observados para la Forma B del Compuesto **3**.

**Tabla 5 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma B del Compuesto 3**

Posición [°2 $\theta$ ]	d (Angstroms)	Intensidad [%]
6,0	14,7036	100
11,6	7,6195	10
12,1	7,3357	32,3
13,6	6,5115	2,1
14,6	6,0801	3,1
15,6	5,66	2
16,1	5,514	0,6
17,6	5,0376	4,5
18,1	4,8948	12,5
19,8	4,4702	1
20,1	4,4033	3,3



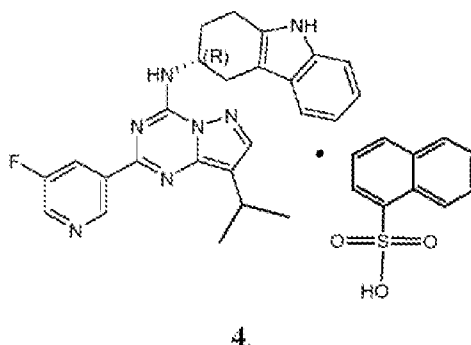
Posición [°2θ]	d (Angstroms)	Intensidad [%]
20,8	4,2687	0,2
21,1	4,2034	1,3
21,9	4,0542	2,2
22,2	4,0022	4,2
22,6	3,9386	0,5
23,0	3,8694	0,3
23,5	3,7822	1,2
24,3	3,6649	0,3
25,1	3,5465	1,8
26,9	3,3177	1,9
27,4	3,2583	3
28,3	3,1563	0,9
29,4	3,0401	0,9

La **figura 12** representa un patrón XRPD de la Forma B del Compuesto **3**.

La **figura 13** representa una traza de TG/DTA de la Forma B del Compuesto **3**.

5

#### Ejemplo 5 - Preparación de la Forma A del Compuesto **4**



#### 10 Forma A del Compuesto **4**

La Forma A del Compuesto **4** se preparó como se ha descrito anteriormente.

15 La Tabla 6, *anteriormente*, se reproduce a continuación y expone los picos de difracción de rayos X observados para la Forma A del Compuesto **4**.

**Tabla 6 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma A del Compuesto **4****

Posición [°2θ]	d (Angstroms)	Intensidad [%]
6,8	13,0644	1,1
7,5	11,81	100
7,8	11,2555	9,4
8,4	10,5306	78,5
9,5	9,3437	5,7

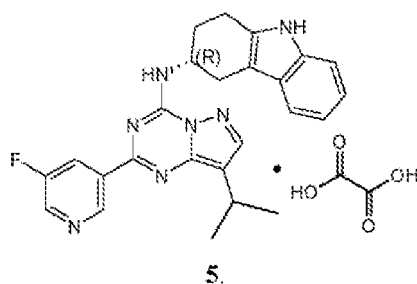
Posición [°2 $\theta$ ]	d (Angstroms)	Intensidad [%]
9,8	9,0463	7,2
9,9	8,8891	7,5
11,1	7,9975	8,2
11,9	7,404	5,2
12,6	7,0284	1,4
12,9	6,8706	1,6
13,5	6,5355	5
13,8	6,4284	11,9
14,5	6,1263	26,4
14,7	6,029	1,2
15,1	5,8748	8,3
15,8	5,6186	10,1
16,1	5,5086	4
16,5	5,3844	20,1
16,6	5,3221	1,8
16,8	5,2691	1,7
17,3	5,1223	1,3
18,1	4,9044	11,6
19,1	4,6279	4,7
19,6	4,5254	11,4
19,7	4,496	9,8
20,1	4,424	47,9
20,6	4,2976	7,6
20,9	4,2364	2,5
21,5	4,1352	0,3
21,8	4,0652	1,1
22,0	4,0293	5,8
22,4	3,9624	28,3
22,9	3,8768	1,7
23,7	3,745	7,5
24,6	3,6159	5,8
24,8	3,5884	3,8
25,2	3,5259	2,9

La **figura 14** representa un patrón XRPD de la Forma A del Compuesto **4**.

La **figura 15** representa una traza de TG/DTA de la Forma A del Compuesto **4**.

5

**Ejemplo 6 - Preparación de la Forma A del Compuesto 5**



#### Forma A del Compuesto 5

5 La Forma A del Compuesto 5 se preparó como se ha descrito anteriormente.

La Tabla 7, *anteriormente*, se reproduce a continuación y expone los picos de difracción de rayos X observados para la Forma A del Compuesto 5.

10 **Tabla 7 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma A del Compuesto 5**

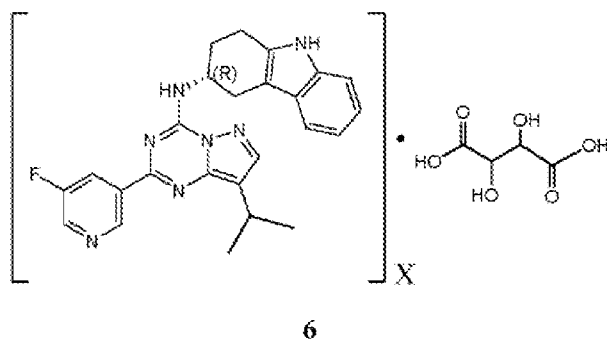
Posición [°2θ]	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
6,4	13,7901	100
7,1	12,4378	20,2
11,4	7,7871	4,9
12,7	6,9614	63,9
14,4	6,1639	6
17,5	5,0766	16,5
18,3	4,8405	3,3
19,2	4,6288	3,2
21,1	4,2167	2,7
22,3	3,9765	1,7
23,1	3,8472	8,2
27,3	3,2647	1,7
29,0	3,0719	0,9

La **figura 16** representa un patrón XRPD de la Forma A del Compuesto 5.

La **figura 17** representa una traza de TG/DTA de la Forma A del Compuesto 5.

15

#### Ejemplo 7 - Preparación de las Formas A y B del Compuesto 6



20 en donde X es aproximadamente 1 o 2.

*Forma A del Compuesto 6*

La Forma A del Compuesto **6** se preparó como se ha descrito anteriormente. Se determinó que la Forma A del Compuesto **6** comprendía el Compuesto **A** y ácido etanosulfónico en una relación de aproximadamente 1:1.

La Tabla 8, *anteriormente*, se reproduce a continuación y expone los picos de difracción de rayos X observados para la Forma A del Compuesto **6**.

**Tabla 8 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma A del Compuesto 6**

Posición [°2 $\theta$ ]	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
5,5	16,1924	100
7,0	12,6864	1,4
8,2	10,8305	7,5
8,4	10,5158	9
9,1	9,6845	0,7
10,3	8,5415	1,6
11,1	7,9331	15,7
13,4	6,6022	1,1
14,5	6,1046	5
15,6	5,6633	4,8
16,3	5,4202	4,5
17,4	5,1082	13,5
17,6	5,0375	6,7
18,9	4,7033	17,7
20,3	4,371	4
22,3	3,976	5,8
23,1	3,8469	6,6
24,5	3,6371	4,1
26,3	3,3865	8,3
26,7	3,3422	5,9
27,0	3,2941	2,6
29,9	2,9861	3,4

La **figura 18** representa un patrón XRPD de la Forma A del Compuesto **6**.

La **figura 19** representa una traza de TG/DTA de la Forma A del Compuesto **6**.

*Forma B del Compuesto 6*

La Forma B del Compuesto **6** se preparó como se ha descrito anteriormente. Se determinó que la Forma B del Compuesto **6** comprendía el Compuesto **A** y ácido etanosulfónico en una relación de aproximadamente 2:1.

La Tabla 9, *anteriormente*, se reproduce a continuación y expone los picos de difracción de rayos X observados para la Forma B del Compuesto **6**.

**Tabla 9 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma B del Compuesto 6**

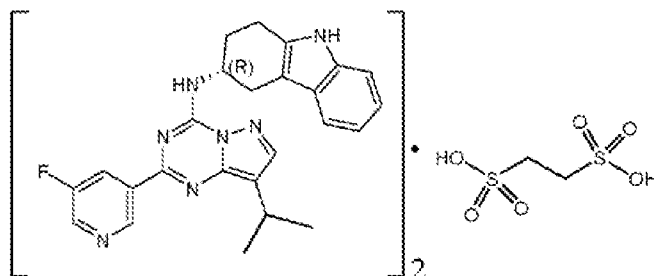
Posición [°2θ]	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
5,3	16,5046	1,7
6,2	14,2356	74,6
6,8	13,0713	100
7,2	12,183	2,4
8,6	10,2145	5
9,5	9,2819	0,6
10,7	8,2682	8,2
11,5	7,7192	4,5
12,4	7,1588	12,4
13,5	6,5301	24,8
14,6	6,0796	6,9
16,3	5,4162	2,1
17,1	5,1667	11,2
17,7	5,0058	3,2
18,7	4,7289	9,7
19,3	4,5962	3
20,6	4,3182	15,7
20,9	4,2371	11,5
21,8	4,0643	5,9
23,2	3,8387	0,8
24,3	3,6659	1,8
25,3	3,5112	1
26,1	3,4101	1,3

La **figura 20** representa un patrón XRPD de la Forma B del Compuesto **6**.

La **figura 21** representa una traza de TG/DTA de la Forma B del Compuesto **6**.

5

#### Ejemplo 8 - Preparación de la Forma A del Compuesto **7**



7.

#### 10 Forma A del Compuesto **7**

La Forma A del Compuesto **7** se preparó como se ha descrito anteriormente.

La Tabla 10, *anteriormente*, se reproduce a continuación y expone los picos de difracción de rayos X observados para la Forma A del Compuesto 7.

**Tabla 10 - Posiciones de los picos XRPD para la Forma A del Compuesto 7**

Posición [°2θ]	Distancia interplanar d [Å]	Intensidad [%]
6,6	13,4754	100
8,0	11,0262	0,7
10,4	8,5378	5
13,2	6,7031	7,3
16,0	5,5191	2,4
18,2	4,871	0,8
19,1	4,6422	1,8
19,3	4,5954	1,7
20,4	4,3516	0,7
22,4	3,9584	1,5
26,5	3,3549	0,6

5

La **figura 22** representa un patrón XRPD de la Forma A del Compuesto 7.

La **figura 23** representa una traza de TG/DTA de la Forma A del Compuesto 7.

#### 10 Ejemplo 9 - Estudios de solubilidad

Los estudios de solubilidad del Compuesto **A**, Forma B, Compuesto **1**, Forma B, Compuesto **2**, Forma A, Compuesto **3**, Forma B y Compuesto **4**, Forma A se determinaron en agua, líquido intestinal simulado en estado preprandial (FaSSIF, por sus siglas en inglés), líquido intestinal simulado en estado posprandial (FeSSIF, por sus siglas en inglés) y fluido gástrico simulado en estado preprandial (FaSSGF, por sus siglas en inglés). Los fluidos simulados se obtuvieron y se prepararon de acuerdo con biorelevant.com usando su polvo de FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF (v1, anteriormente conocido como polvo SIF). Las muestras se prepararon añadiendo un exceso de sólidos a 5 ml de medio a 37 °C. Las muestras se extrajeron y filtraron a los 30 minutos, 120 minutos y 24 horas y se ensayó la concentración de la solución usando los parámetros de HPLC descritos a continuación en la Tabla 13.

20

**Tabla 13 - Parámetros de HPLC**

Condición del método de HPLC	
Parámetro	Valor
Columna	Waters XBridge BEH C18 3,5 µm, 3 x 50 mm, p/n = 186003026
Temperatura de la columna	35 °C
Fase móvil A	Ácido fórmico al 0,1 % en agua
Fase móvil B	Ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo
Disolvente de lavado de sellos	Acetonitrilo al 10 % en agua
Disolvente de lavado de agujas	Tetrahidrofurano al 50 % en agua
Diluyente	1:1 de tetrahidrofurano (inestable):agua
Volumen de inyección	5 µl
Longitud de onda de detección	345 nm
Concentración analítica	Diana de 0,5 mg/ml

Condición del método de HPLC			
Perfil de gradiente			
Tiempo (min)	Fase móvil A	Fase móvil B	Flujo (ml/min)
0	95	5	1,00
7	5	95	1,00
7,1	95	5	1,00
10	95	5	1,00

5 También se midió el pH de las muestras en cada punto temporal; se usó papel de pH a los 30 minutos y 120 minutos debido al pequeño tamaño de la muestra, y se usó un medidor de pH a las 24 horas. El material restante de todos los ensayos se analizó mediante XRPD después de 24 horas para determinar si se habían producido cambios en la forma polimórfica. El material restante de los ensayos en agua se analizó mediante RMN después de 24 horas para determinar si se había producido disociación. El Compuesto 1, Forma B, no se analizó por RMN a las 24 horas debido a la baja disponibilidad del material. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 14.

Tabla 14 - Estudios de solubilidad

Medio	Material	30 minutos		120 minutos		24 horas	
		Solubilidad (mg/ml)	pH	Solubilidad (mg/ml)	pH	Solubilidad (mg/ml)	pH
FaSSIF	Forma B del Compuesto 1	0,045	6	0,034	6	0,018	6,2
	Forma B del Compuesto 3	0,065	6	0,034	6	0,016	5,7
	Forma A del Compuesto 2	0,078	6	0,040	6	0,014	5,0
	Forma A del Compuesto 4	0,071	6	0,038	5,5	0,025	1,9
	Forma B del Compuesto A	0,0049	6	0,011	6	0,0095	6,4
FeSSIF	Forma B del Compuesto 1	0,058	5	0,056	5	0,063	4,8
	Forma B del Compuesto 3	0,027	5	0,043	5	0,16	4,4
	Forma A del Compuesto 2	0,058	5	0,16	5	0,12	4,7
	Forma A del Compuesto 4	0,048	5	0,11	4,5	0,033	4,4
	Forma B del Compuesto A	<0,0001	5	0,027	5	0,021	4,8
FaSSGF	Forma B del Compuesto 1	<0,0001	1,5	<0,0001	1,5	<0,0001	1,2
	Forma B del Compuesto 3	<0,0001	1,5	<0,0001	1,5	<0,0001	1,2
	Forma A del Compuesto 2	<0,0001	1,5	<0,0001	1,5	<0,0001	1,2
	Forma A del Compuesto 4	<0,0001	1,5	<0,0001	1,5	<0,0001	1,1
	Forma B del Compuesto A	<0,0001	1,5	<0,0001	1,5	<0,0001	1,1
Agua	Forma B del Compuesto 1	<0,0001	4,5	<0,0001	4,5	<0,0001	3,4
	Forma B del Compuesto 3	<0,0001	4	<0,0001	4	<0,0001	2,4
	Forma A del Compuesto 2	<0,0001	3,5	<0,0001	4	<0,0001	2,9
	Forma A del Compuesto 4	<0,0001	4,5	<0,0001	3	<0,0001	1,5
	Forma B del Compuesto A	<0,0001	4,5	<0,0001	4,5	<0,0001	7,7

Como se puede observar, el Compuesto **2**, Forma A y el Compuesto **3**, Forma B mostraron la mayor solubilidad a las 24 horas en FeSSIF.

## 5 Ejemplo 10 - Estudios de estabilidad

Los estudios de estabilidad del Compuesto A, Forma B, Compuesto 1, Forma B, Compuesto **2**, Forma A, Compuesto **3**, Forma B y Compuesto **4**, Forma A se realizaron a 40 °C/75 % de HR. Las muestras se almacenaron en viales tapados sin apretar en una cámara que contenía una solución saturada de NaCl para lograr aproximadamente un 75 % de HR dentro de la cámara. La cámara se almacenó en un horno a 40 °C. Las muestras se analizaron en el tiempo 0, 1 semana, 2 semanas y 4 semanas usando los parámetros de HPLC descritos anteriormente en la Tabla 13. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 15.

**Tabla 15 - Estudios de estabilidad**

Material	Punto temporal	% de área
Forma B del Compuesto <b>1</b>	Tiempo 0	99,90
	1 semana	99,59
	2 semanas	99,53
	4 semanas	99,46
Forma B del Compuesto <b>3</b>	Tiempo 0	99,88
	1 semana	91,60
	2 semanas	69,61
	4 semanas	16,23
Forma A del Compuesto <b>2</b>	Tiempo 0	99,87
	1 semana	99,20
	2 semanas	98,30
	4 semanas	98,58
Forma A del Compuesto <b>4</b>	Tiempo 0	99,77
	1 semana	94,31
	2 semanas	94,20
	4 semanas	99,37
Forma B del Compuesto <b>A</b>	Tiempo 0	99,62*
	1 semana	99,22
	2 semanas	99,05
	4 semanas	99,58

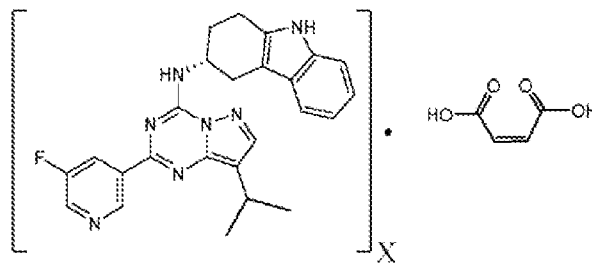
\*1 mg/ml

En general, se observó una degradación significativa en el tiempo para la Forma B del Compuesto **3**. Se confirmó que los sólidos al final del estudio habían perdido toda cristalinidad y se volvieron amorfos a los rayos X. La Forma B del Compuesto **A** y la Forma B del Compuesto **1** parecen igualmente estables a 40 °C/75 % de HR. La Forma A del Compuesto **4** mostró degradación en 1 y 2 semanas, pero los picos de degradación ya no estaban presentes a las 4 semanas, lo que mejoró el área porcentual del pico principal. La Forma A del Compuesto **2** es bastante estable en estas condiciones aceleradas, perdiendo solo ~1,5 % de área en cuatro semanas.



# REIVINDICACIONES

1. Una forma sólida del Compuesto **2**:



**2**

en donde  $1 \leq x \leq 2$ , y en donde dicho compuesto es cristalino.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente libre del compuesto amorfo **2**.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.

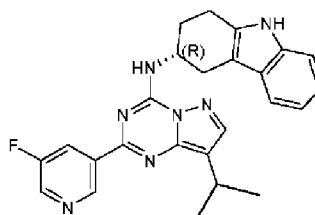
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de aquellos a 5,3, 11,3 y 16,0 grados 2-theta,  $\pm 0,2$  grados.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de aquellos a 5,3, 11,3 y 16,0 grados 2-theta,  $\pm 0,2$  grados.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho compuesto es de la Forma A, y en donde x es 2.

7. Un compuesto seleccionado de:

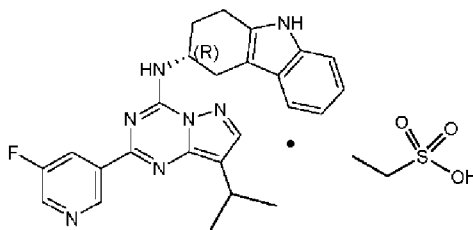
Compuesto A:



**A**

de Forma B o Forma C;

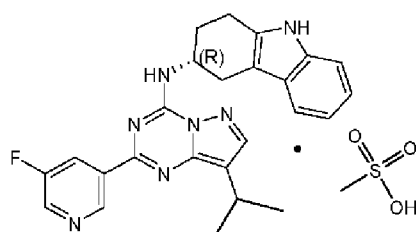
Compuesto 1:



**1**

de Forma A o Forma B;

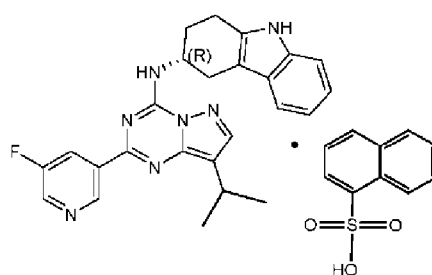
Compuesto 3:



**3**

5 de Forma A o Forma B;

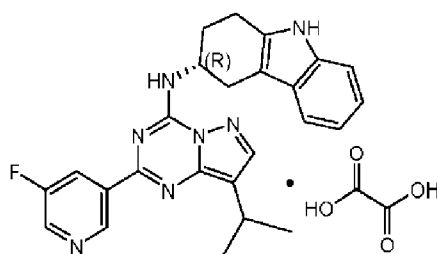
Compuesto 4:



**4**

10 de Forma A;

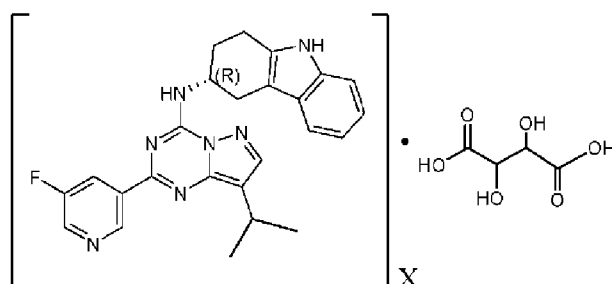
Compuesto 5:



**5**

15 de Forma A;

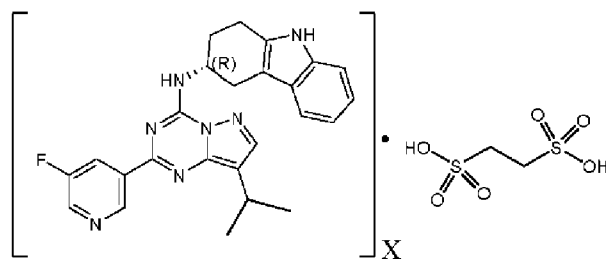
Compuesto 6:



**6**

20 de Forma A o Forma B, en donde  $1 \leq x \leq 2$ ; o

Compuesto 7:



7

5 de Forma A, en donde  $1 \leq x \leq 2$ ,

en donde:

- 10 la Forma B del Compuesto A está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a 9,5, 9,8 y 14,7 grados 2-theta,  $\pm 0,2$  grados;
- la Forma C del Compuesto A está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a 6,02, 8,61 y 10,29 grados 2-theta,  $\pm 0,2$  grados;
- la Forma A del Compuesto 1 está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a 5,8, 11,6 y 18,8 grados 2-theta,  $\pm 0,2$  grados;
- 15 la Forma B del Compuesto 1 está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a 5,6, 11,2 y 16,9 grados 2-theta,  $\pm 0,2$  grados;
- la Forma A del Compuesto 3 está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a 5,6, 11,2 y 16,9 grados 2-theta,  $\pm 0,2$  grados;
- 20 la Forma B del Compuesto 3 está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a 6,0, 12,1 y 18,1 grados 2-theta,  $\pm 0,2$  grados;
- la Forma A del Compuesto 4 está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a 7,5, 8,4 y 20,1 grados 2-theta,  $\pm 0,2$  grados;
- la Forma A del Compuesto 5 está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a 6,4, 7,1 y 12,7 grados 2-theta,  $\pm 0,2$  grados;
- 25 la Forma A del Compuesto 6 está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a 5,5, 11,1 y 18,9 grados 2-theta,  $\pm 0,2$  grados;
- la Forma B del Compuesto 6 está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a 6,2, 6,8 y 13,5 grados 2-theta,  $\pm 0,2$  grados;
- 30 la Forma A del Compuesto 7 está caracterizada por que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de polvo de rayos X seleccionados de aquellos a 6,6, 10,4 y 13,2 grados 2-theta,  $\pm 0,2$  grados.

8. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 9. Un método para inhibir AHR en una muestra biológica, que comprende poner en contacto la muestra biológica con el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición del mismo, para su uso en un método para tratar un trastorno mediado por AHR en un paciente que lo necesite.

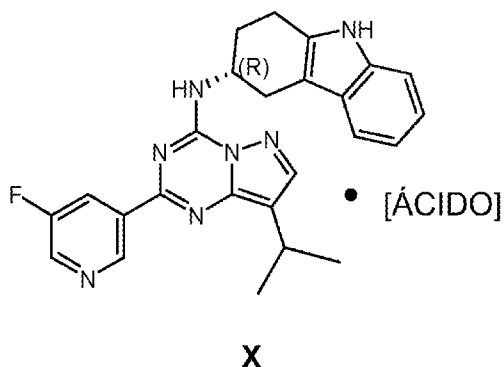
40 11. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el trastorno mediado por AHR es un cáncer o un trastorno inflamatorio.

45 12. El compuesto o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en donde el compuesto o composición del mismo se administra por vía oral, opcionalmente:

en donde el compuesto o composición del mismo se administra en un intervalo de 0,01-100 mg/kg de peso corporal del paciente.

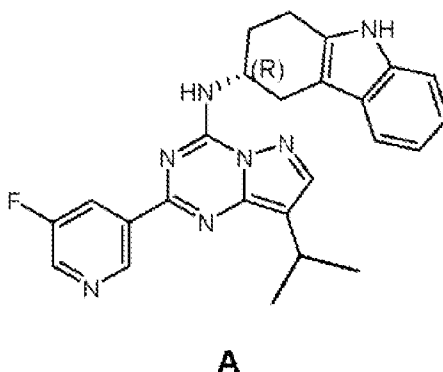
50 13. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, que comprende además administrar al paciente un agente terapéutico adicional.

14. Un método para preparar un compuesto de sal de fórmula X:



que comprende las etapas de:

5        combinar **A**:



10        con un ácido y opcionalmente un disolvente en condiciones para formar un compuesto de sal de fórmula **X**, en donde:

- (a) el ácido adecuado es ácido metanosulfónico, formando así una sal mesilato del Compuesto **A** y cristalizando dicha sal mesilato para formar la Forma A o la Forma B de la reivindicación 7;
- 15        (b) el ácido adecuado es ácido etanosulfónico, formando así una sal esilato del Compuesto **A** y cristalizando dicha sal esilato para formar la Forma A o la Forma B de la reivindicación 7;
- (c) el ácido adecuado es ácido naftalenosulfónico, formando así una sal napsilato del Compuesto **A** y cristalizando dicha sal napsilato para formar la Forma A de la reivindicación 7;
- (d) el ácido adecuado es ácido tartárico, formando así una sal tartrato del Compuesto **A** y cristalizando dicha sal tartrato para formar la Forma A o la Forma B de la reivindicación 7;
- 20        (e) el ácido adecuado es ácido oxálico, formando así una sal oxalato del Compuesto **A** y cristalizando dicha sal oxalato para formar la Forma A de la reivindicación 7;
- (f) el ácido adecuado es ácido etanosulfónico, formando así una sal edisilato del Compuesto **A** y cristalizando dicha sal edisilato para formar la Forma A de la reivindicación 7; o
- 25        (g) el ácido adecuado es ácido maleico, formando así una sal maleato del Compuesto **A** y cristalizando dicha sal maleato para formar la Forma A de la reivindicación 6.

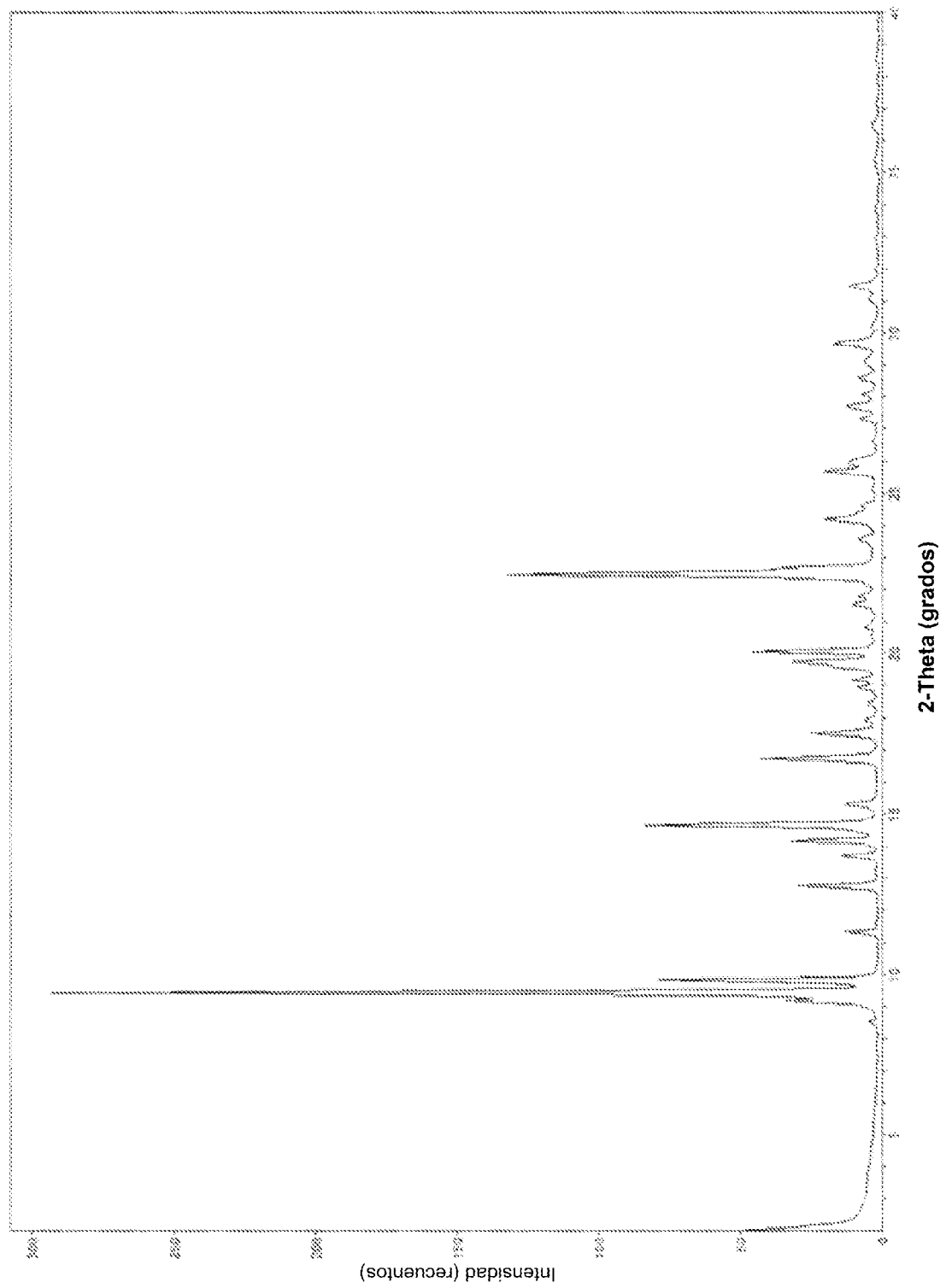


FIG. 1

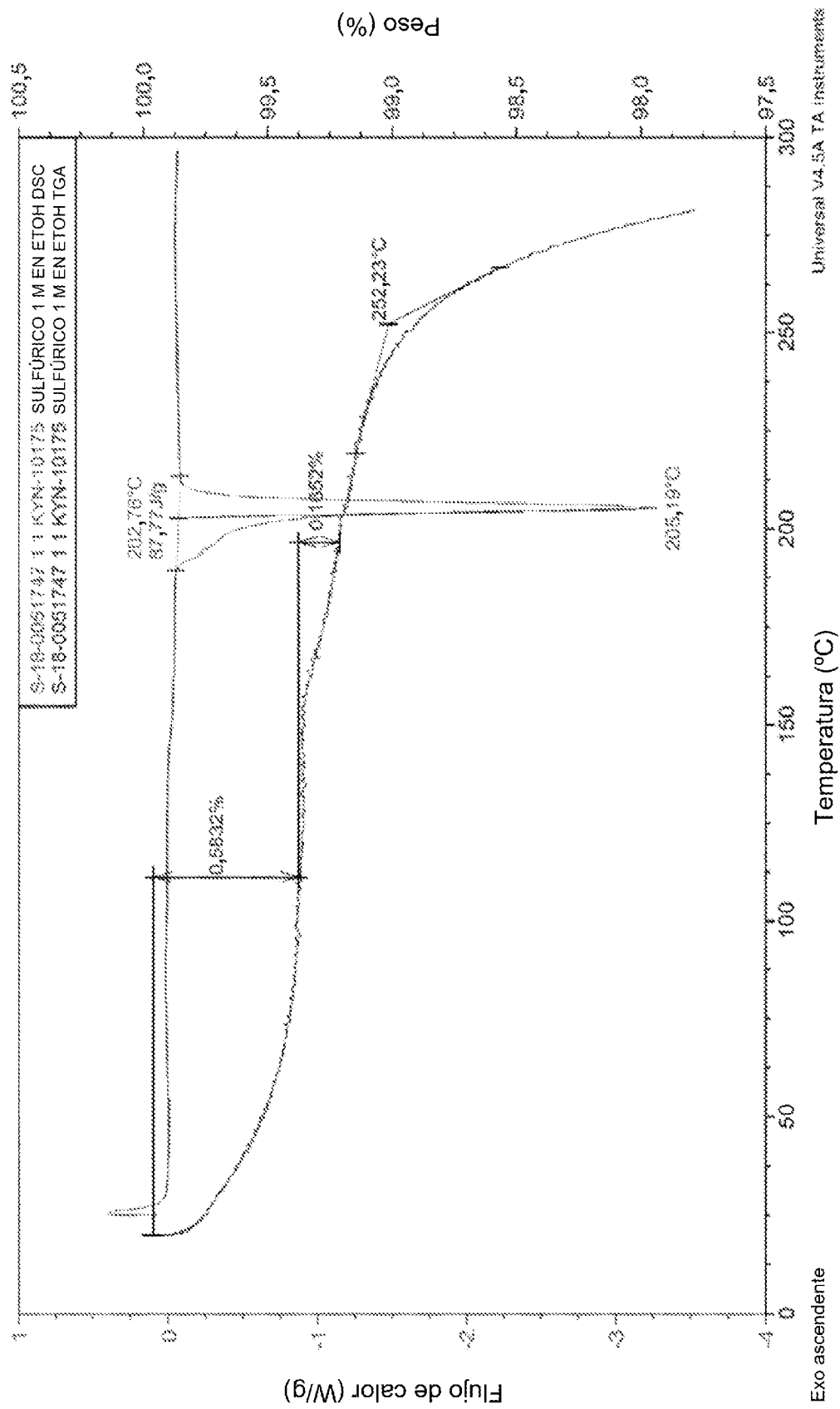


FIG. 2

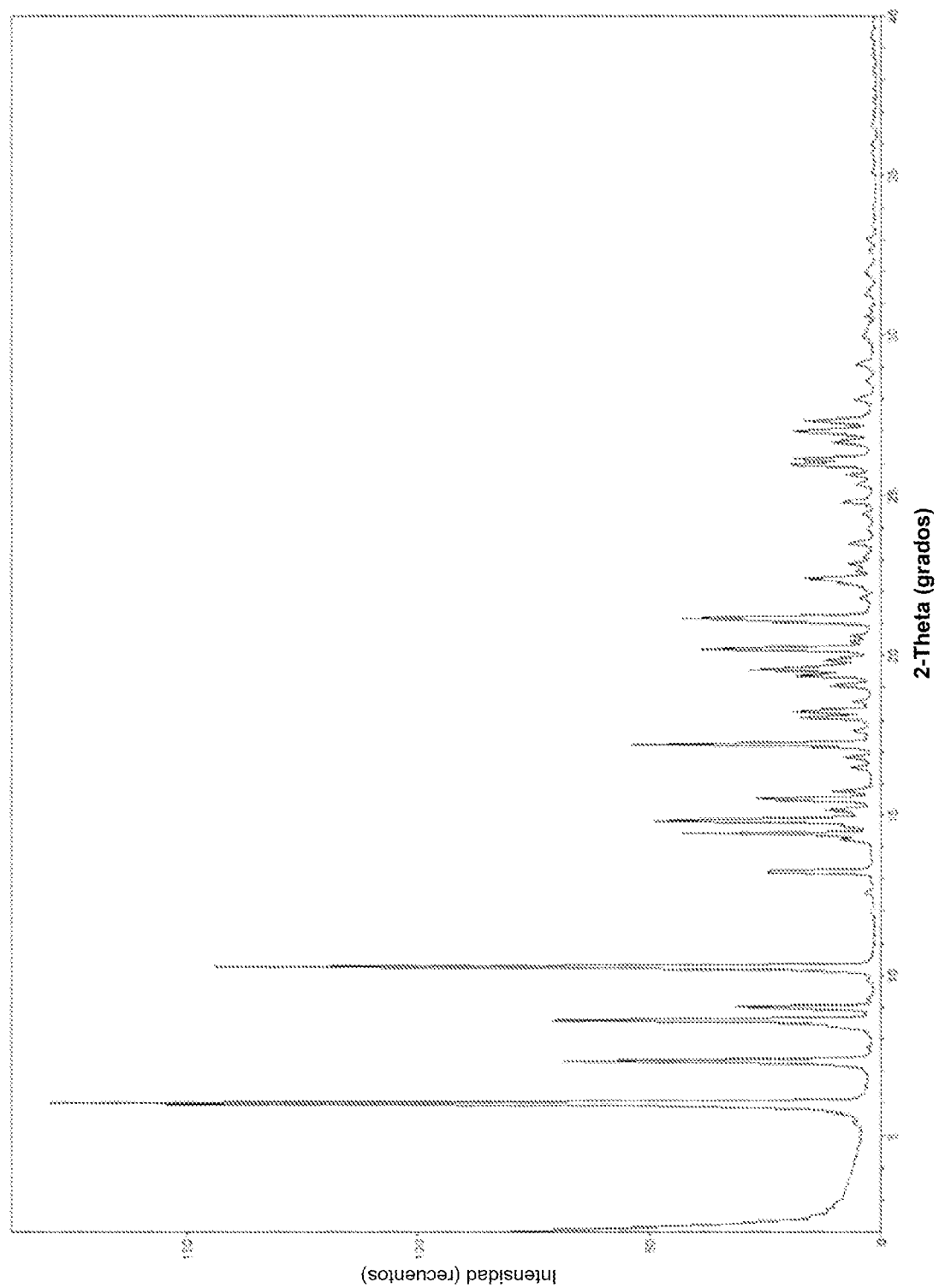


FIG. 3

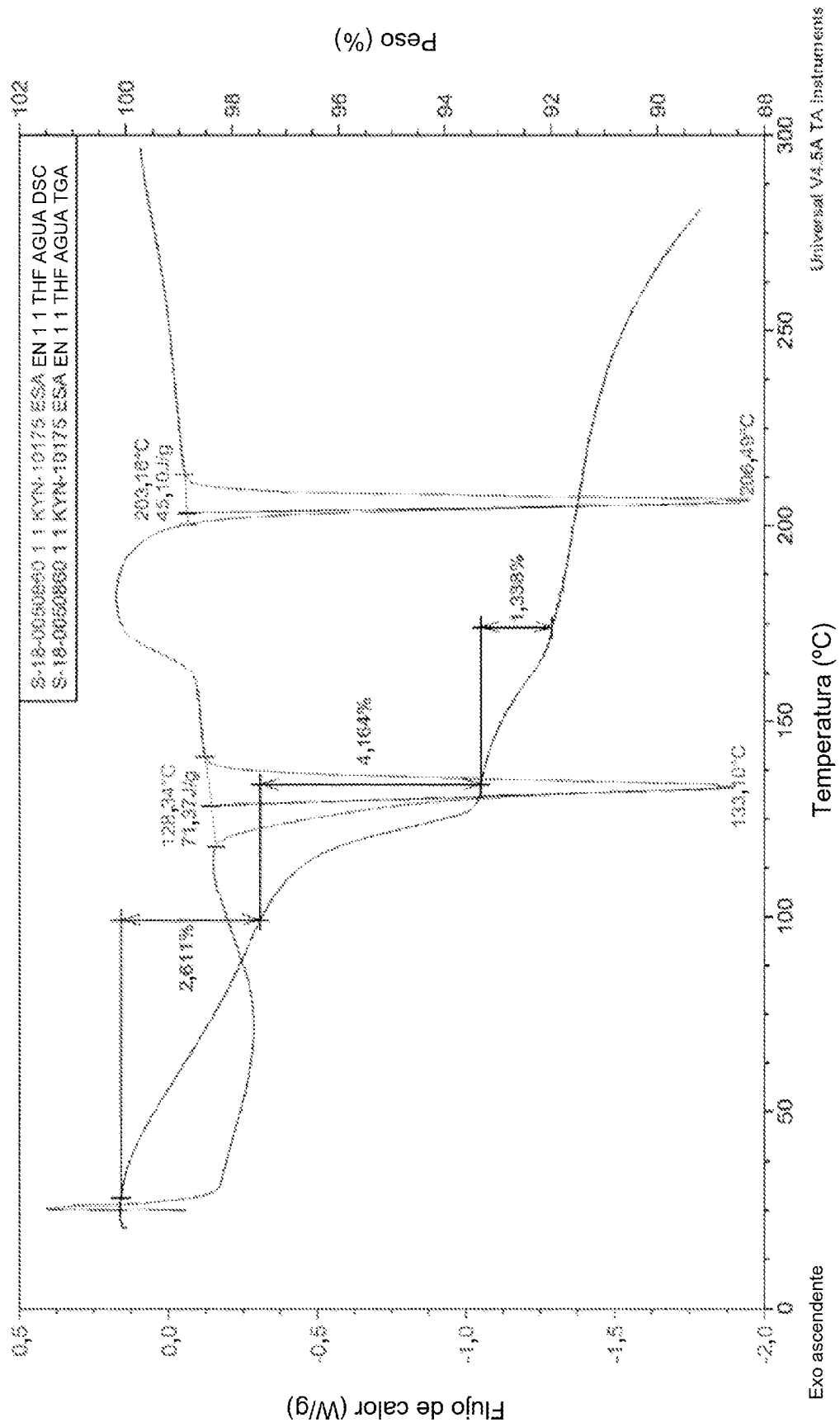


FIG. 4



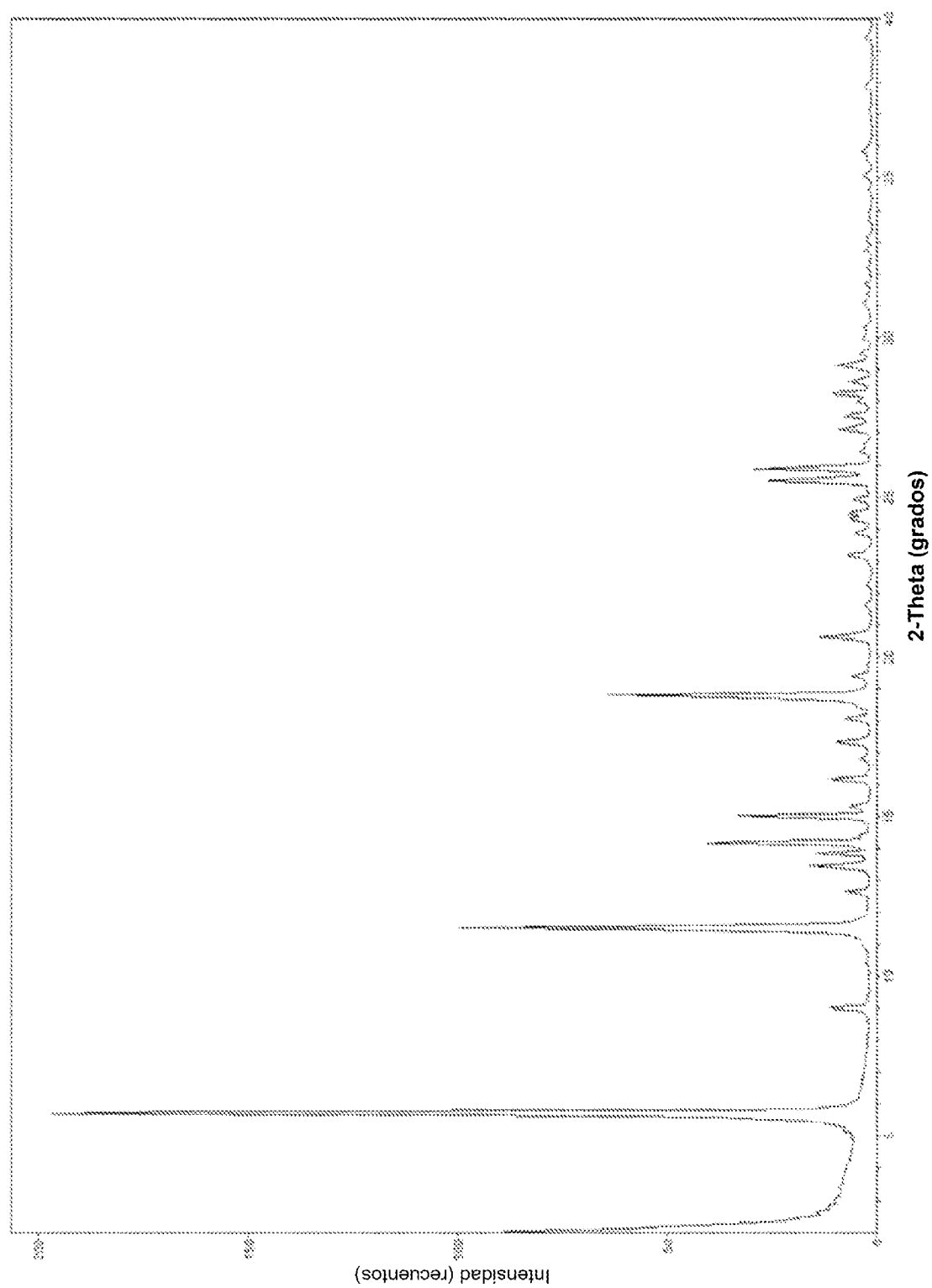


FIG. 5

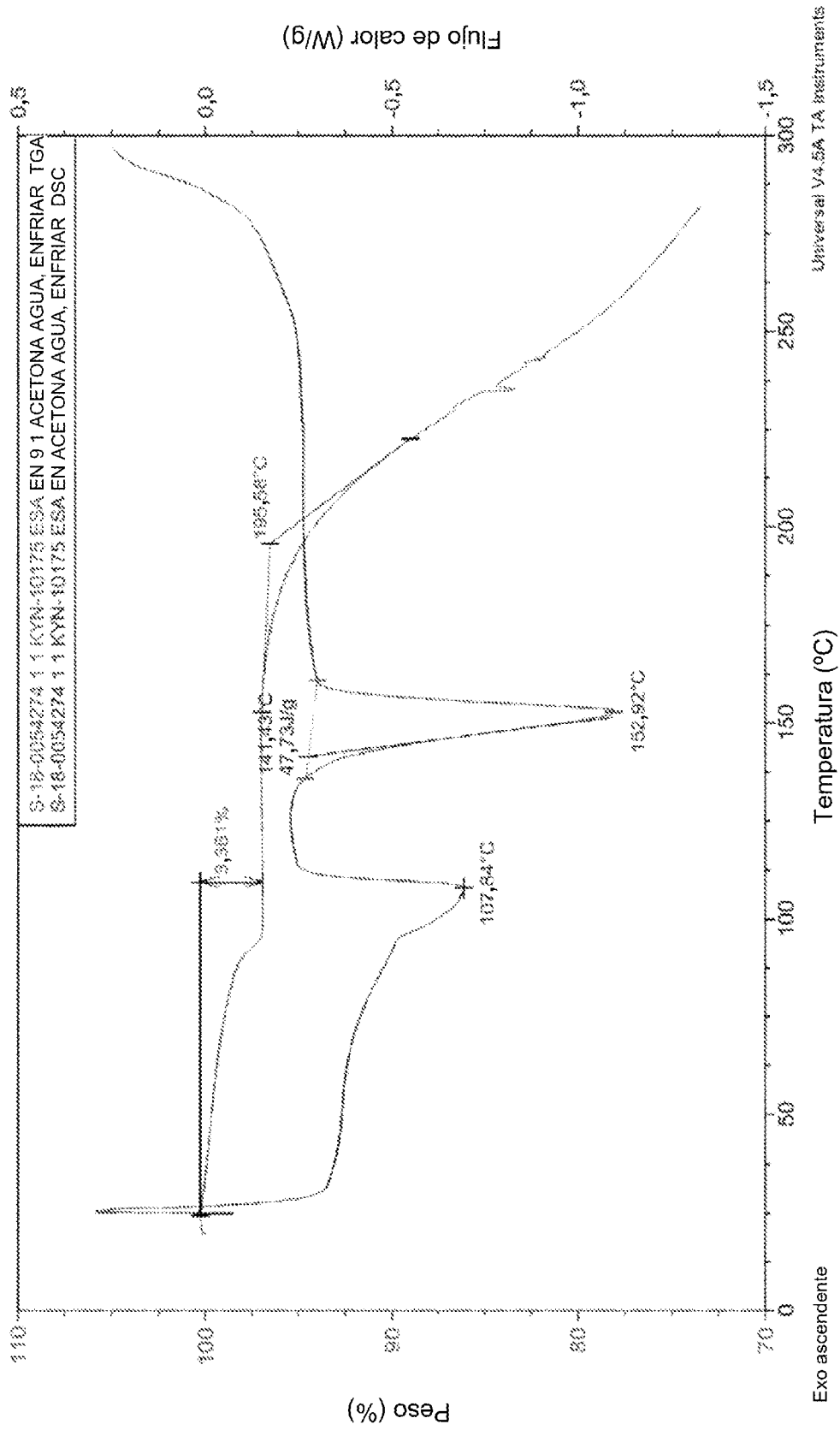


FIG. 6

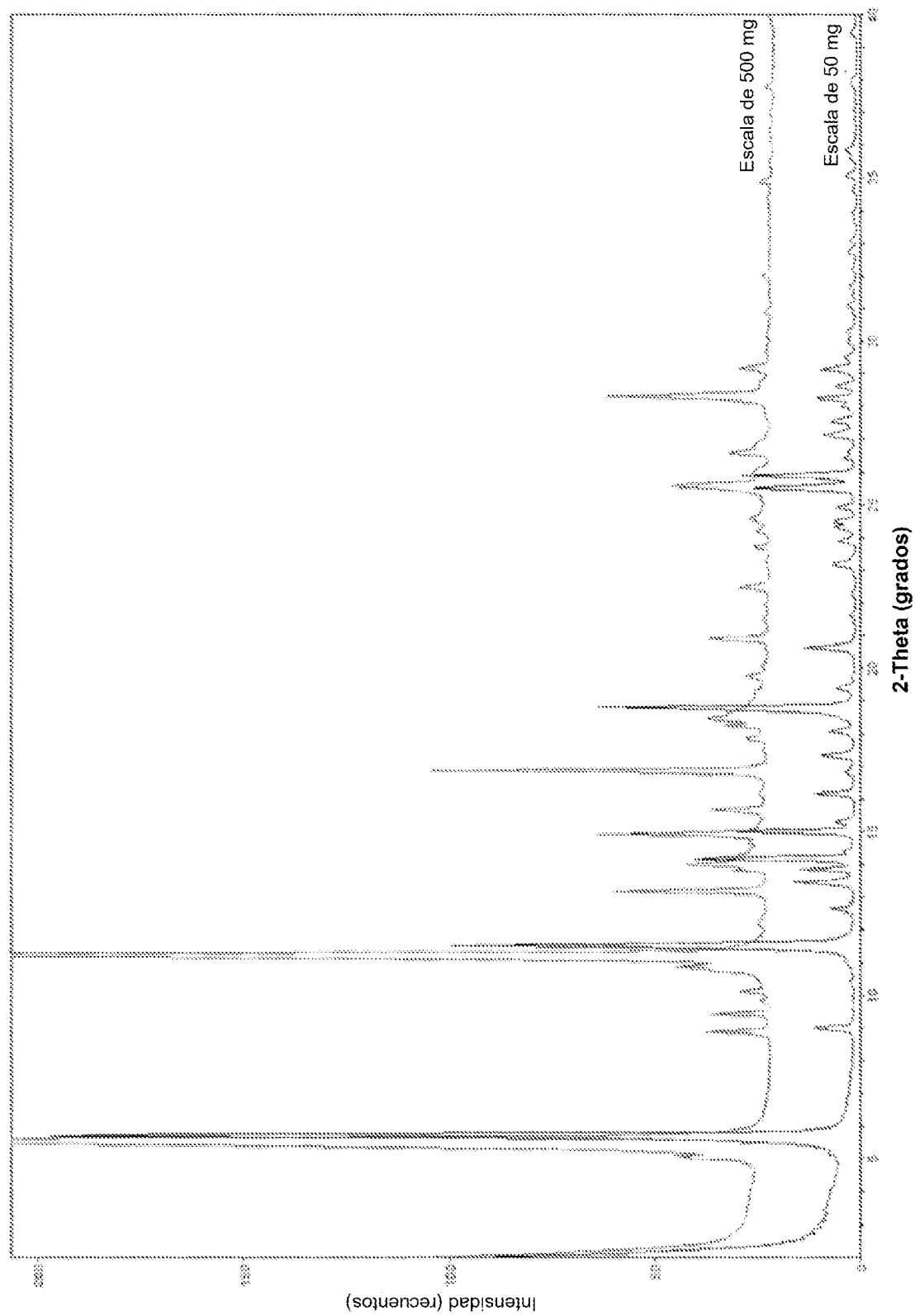


FIG. 7

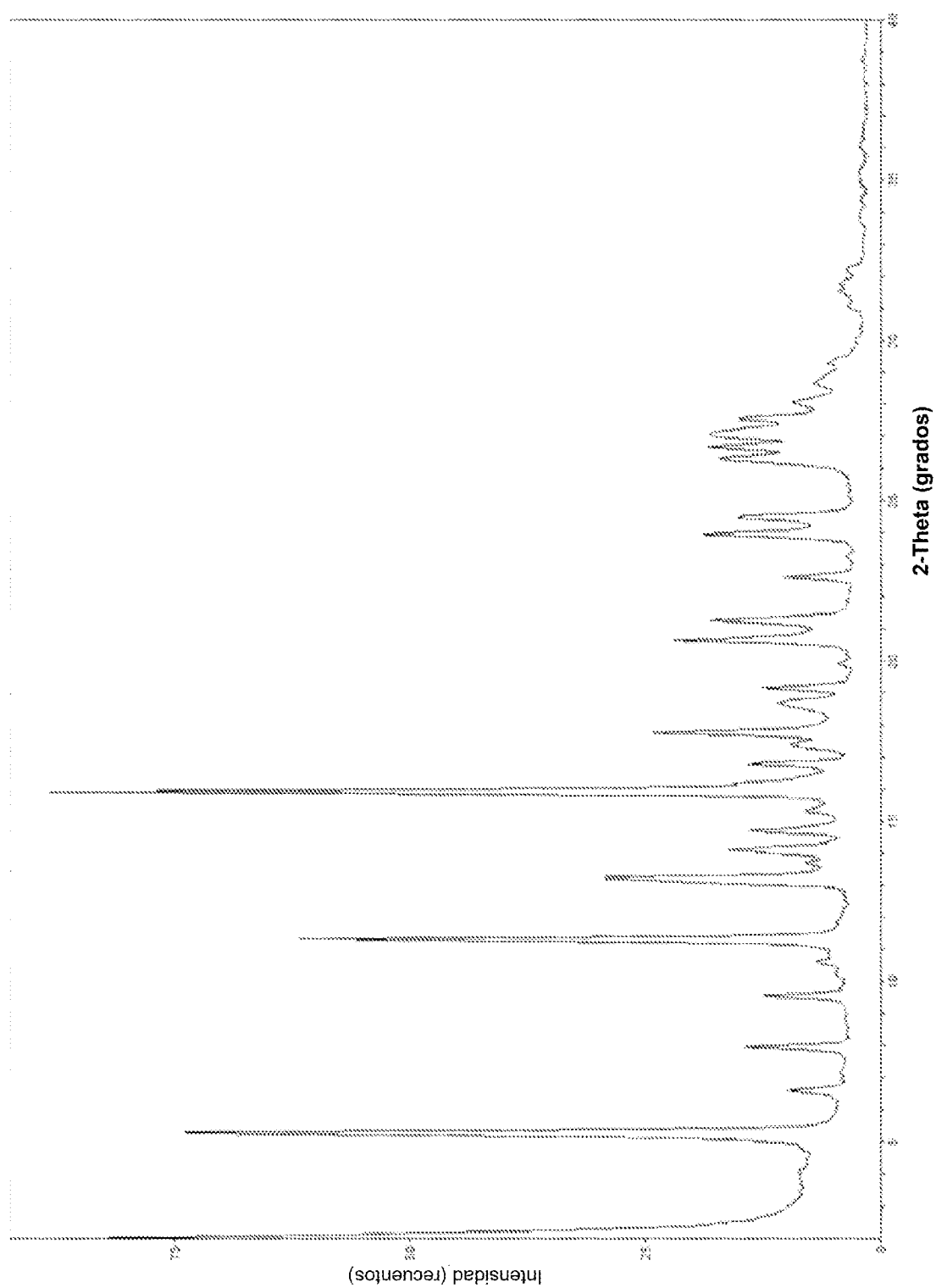


FIG. 8

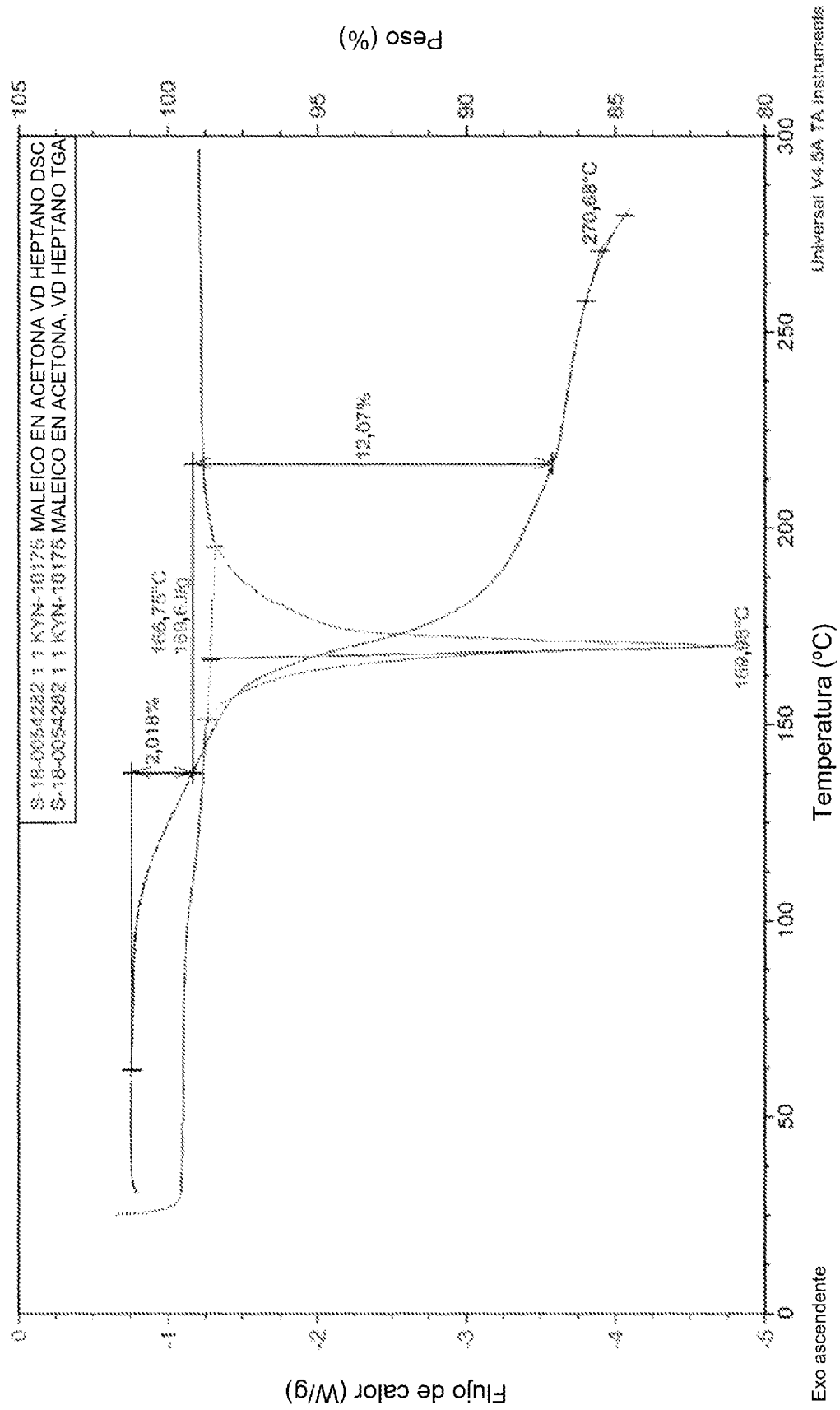


FIG. 9

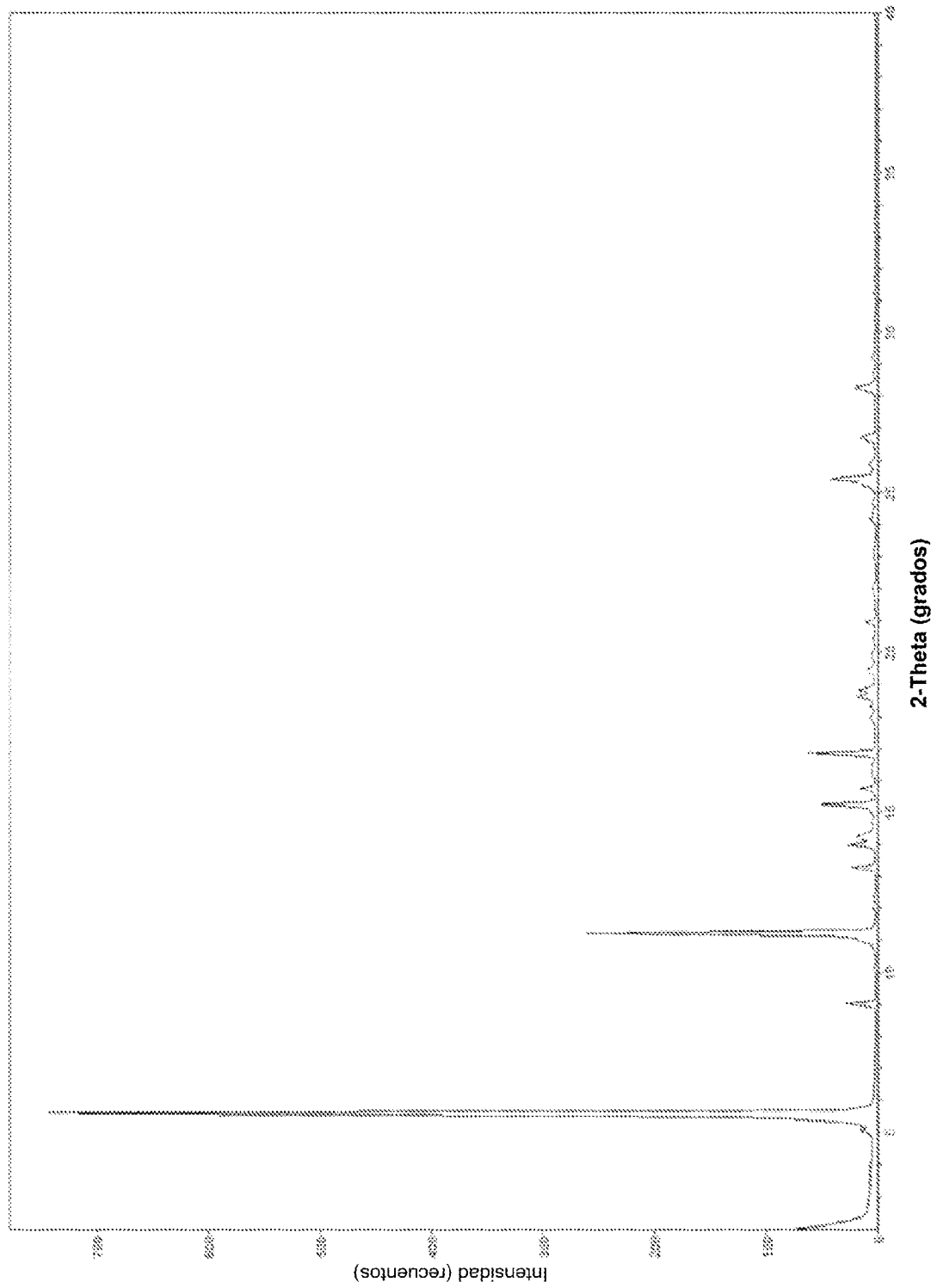


FIG. 10

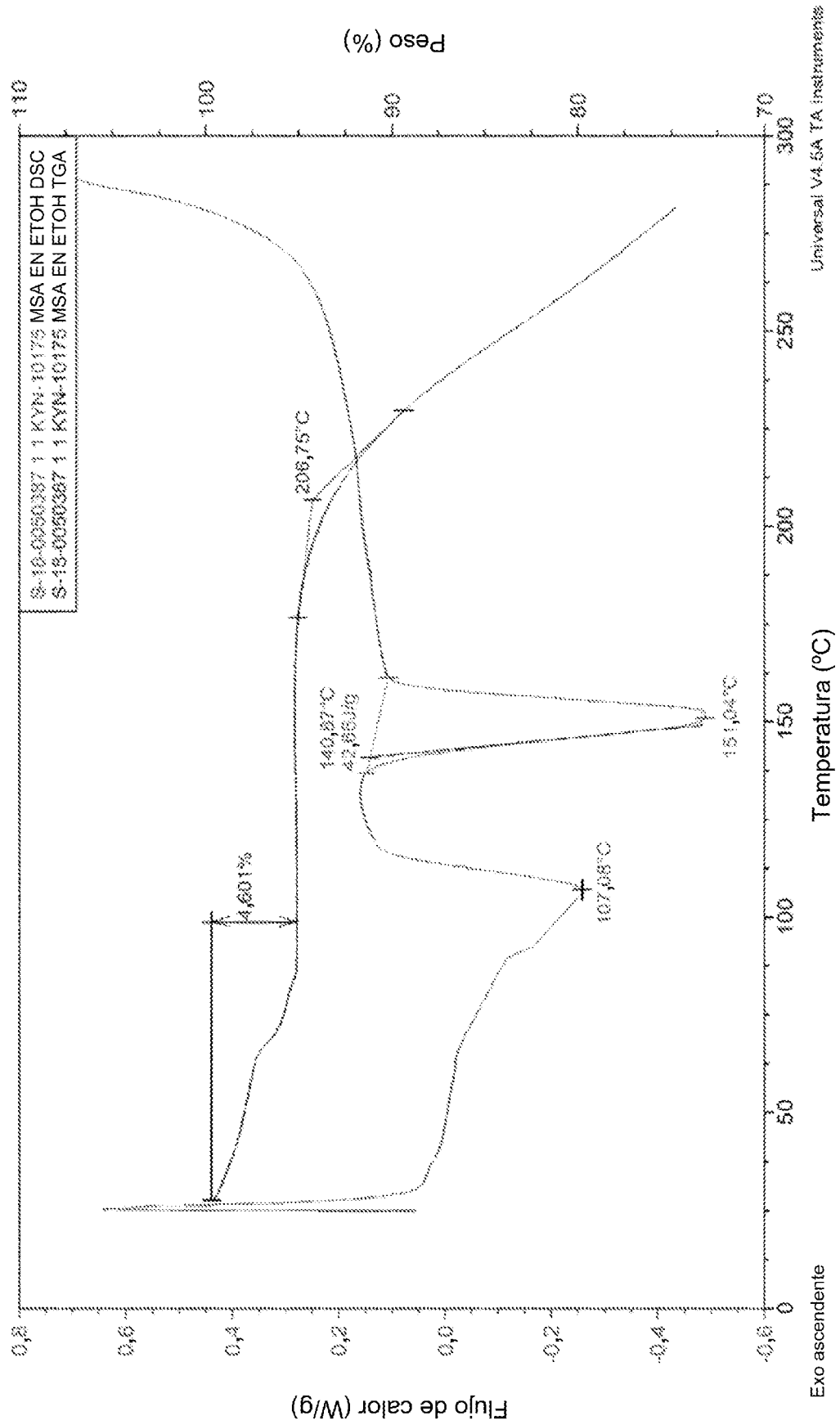


FIG. 11

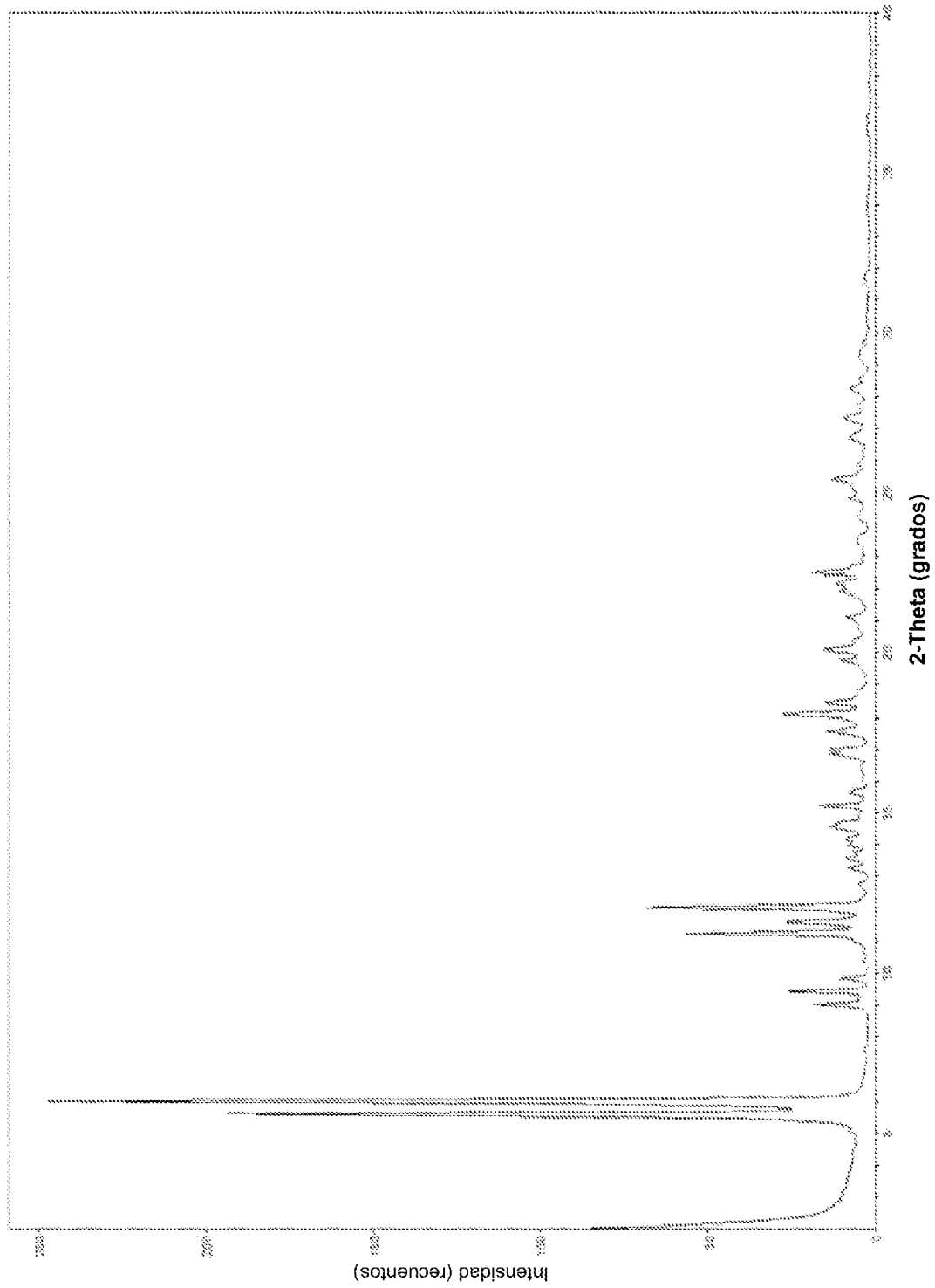


FIG. 12



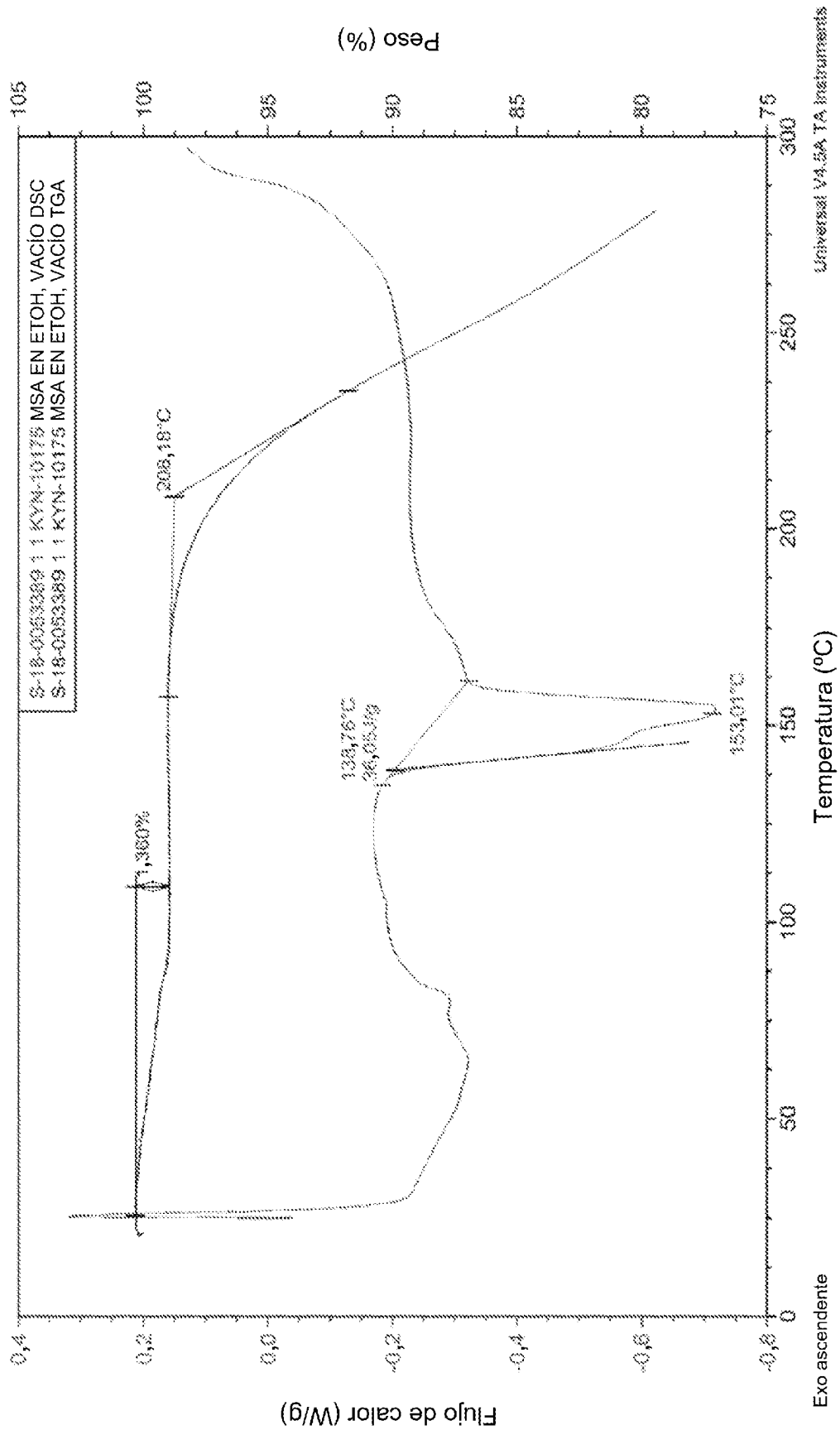


FIG. 13

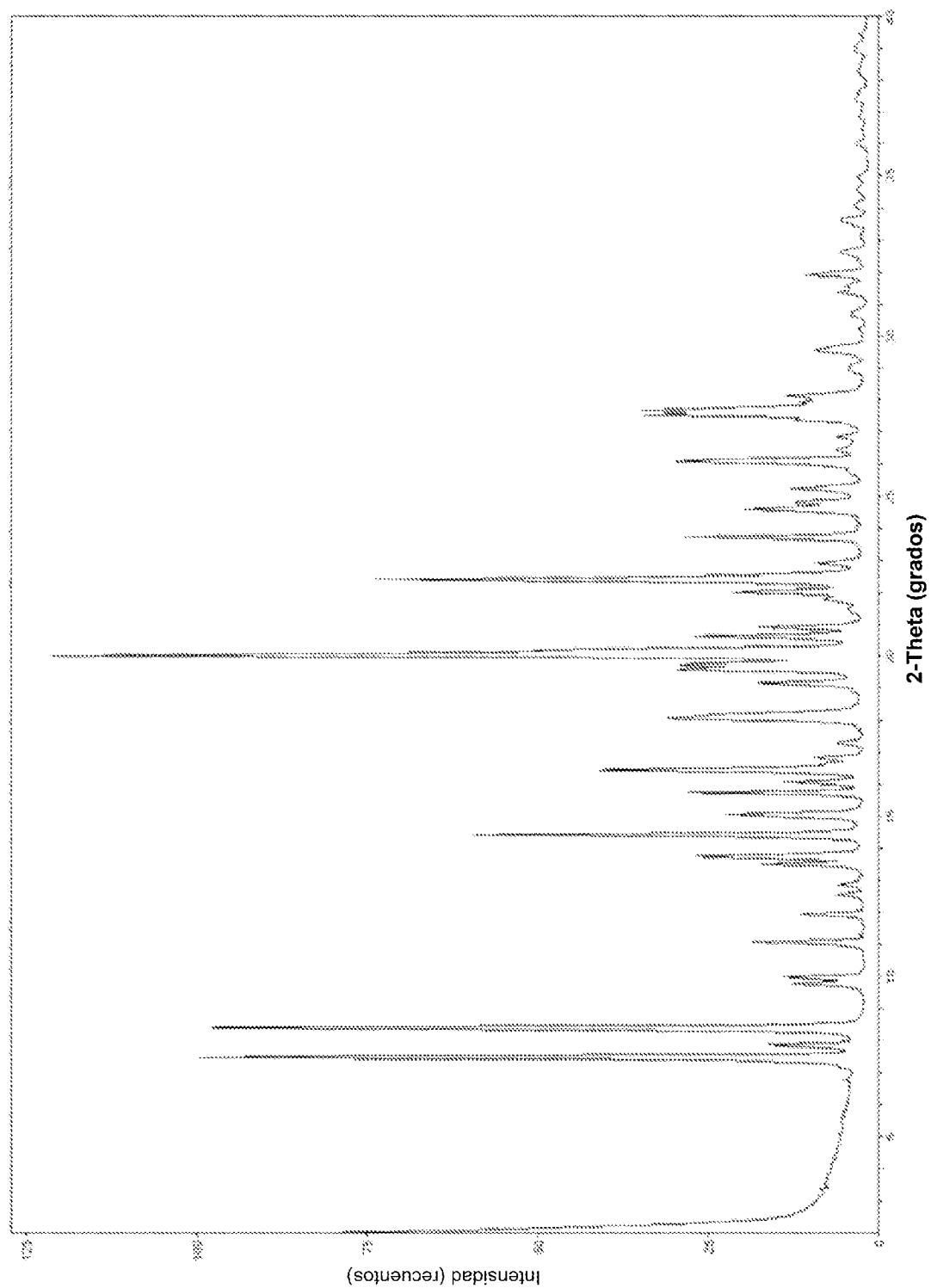


FIG. 14

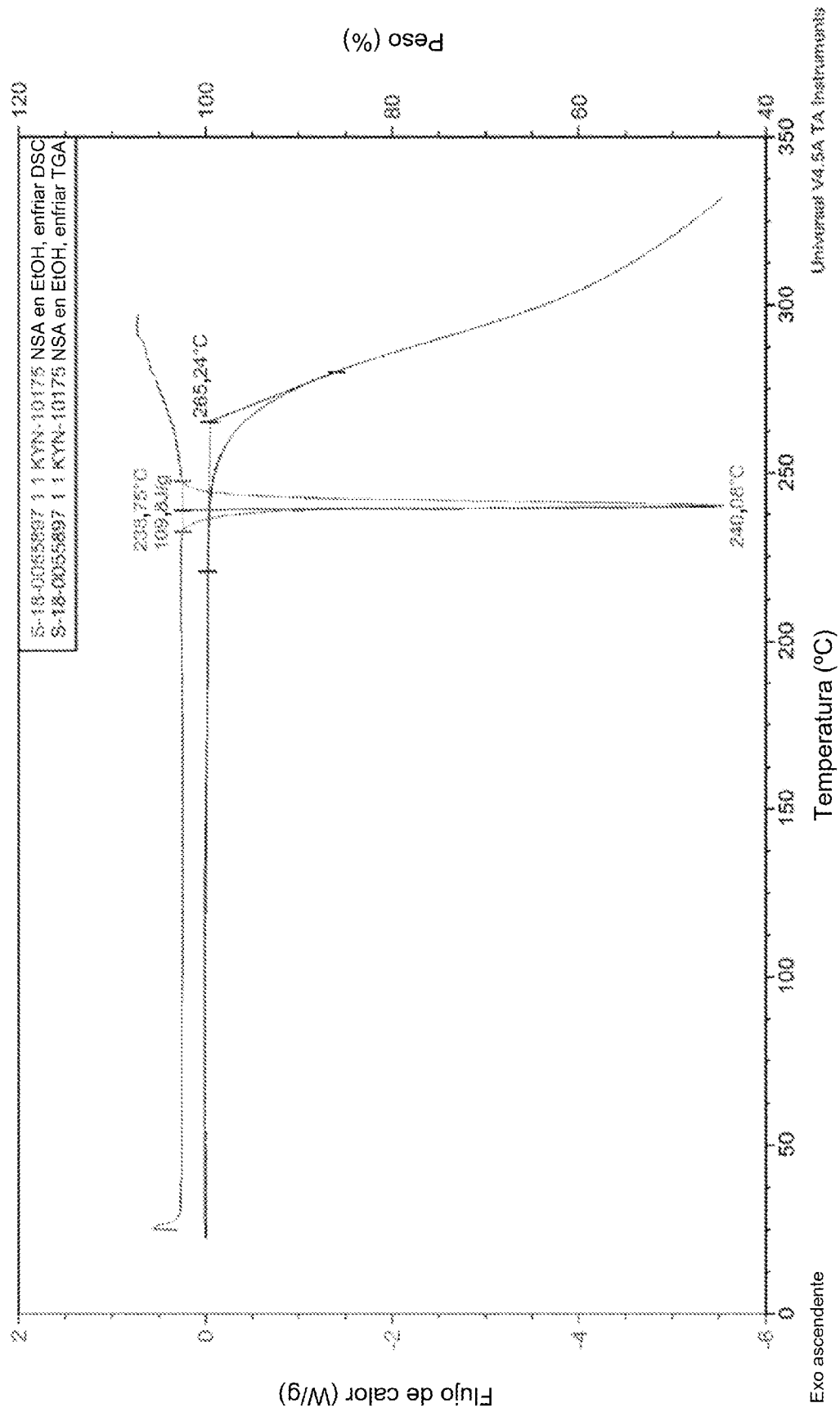


FIG. 15

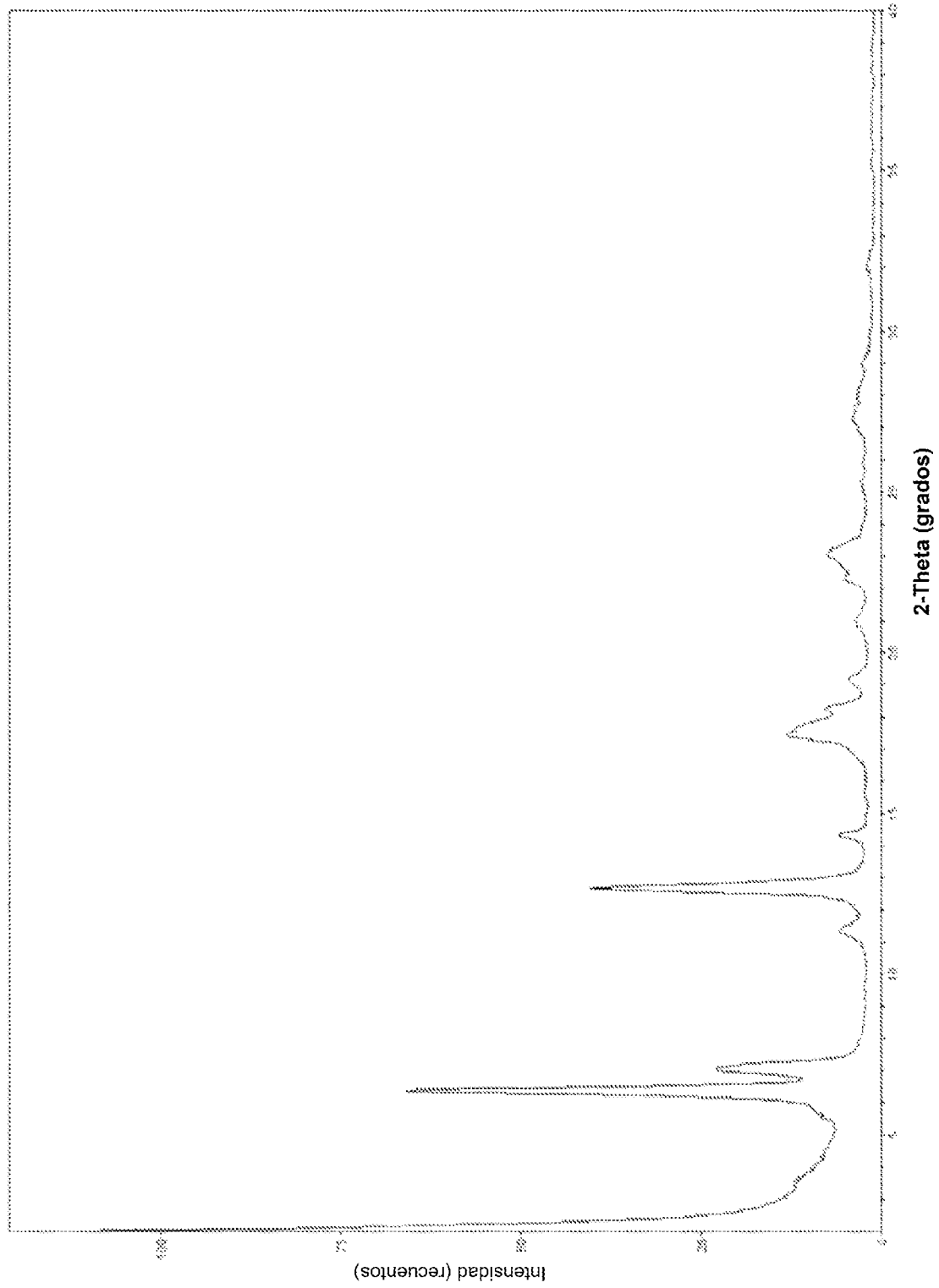


FIG. 16

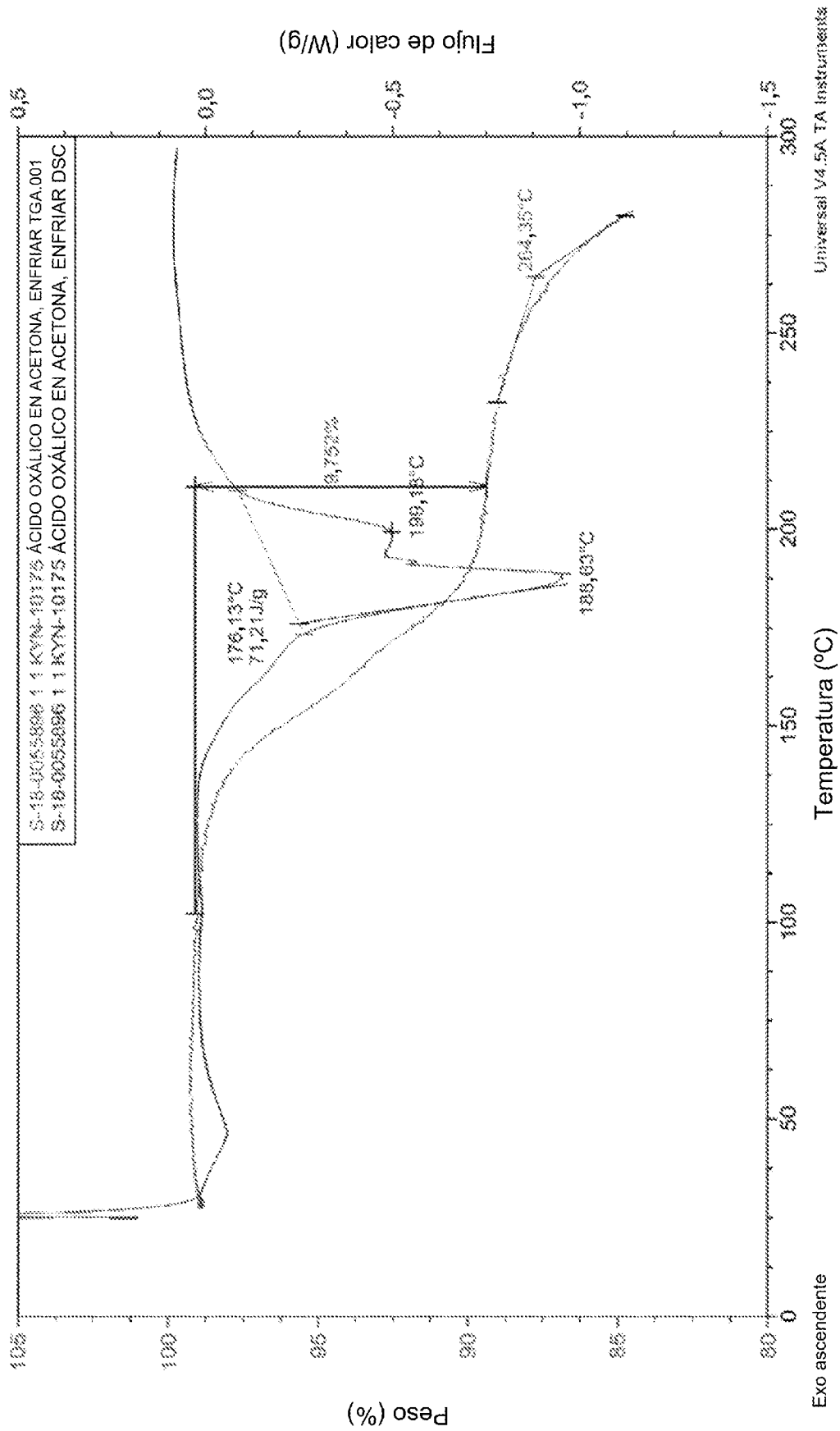


FIG. 17

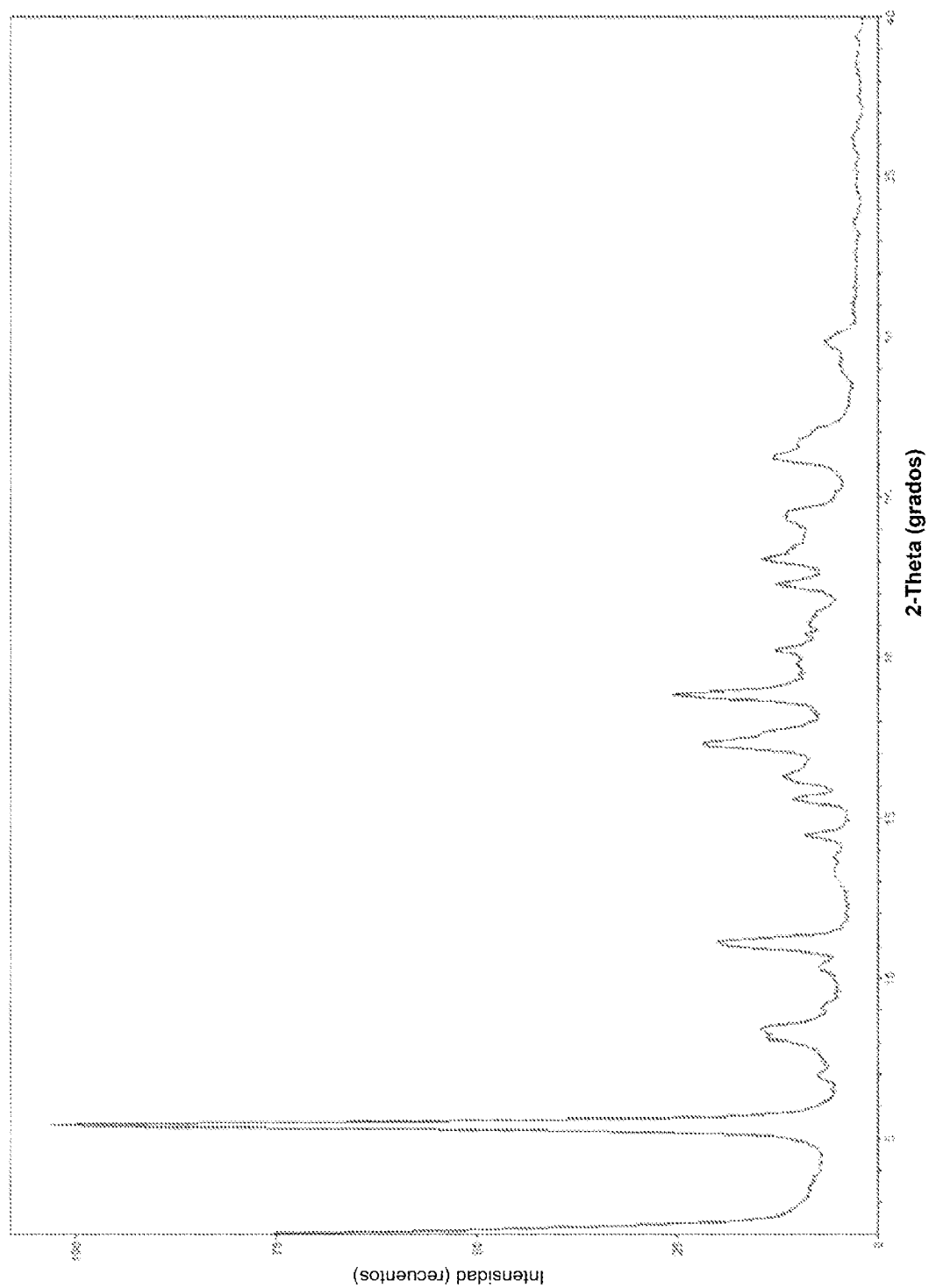


FIG. 18

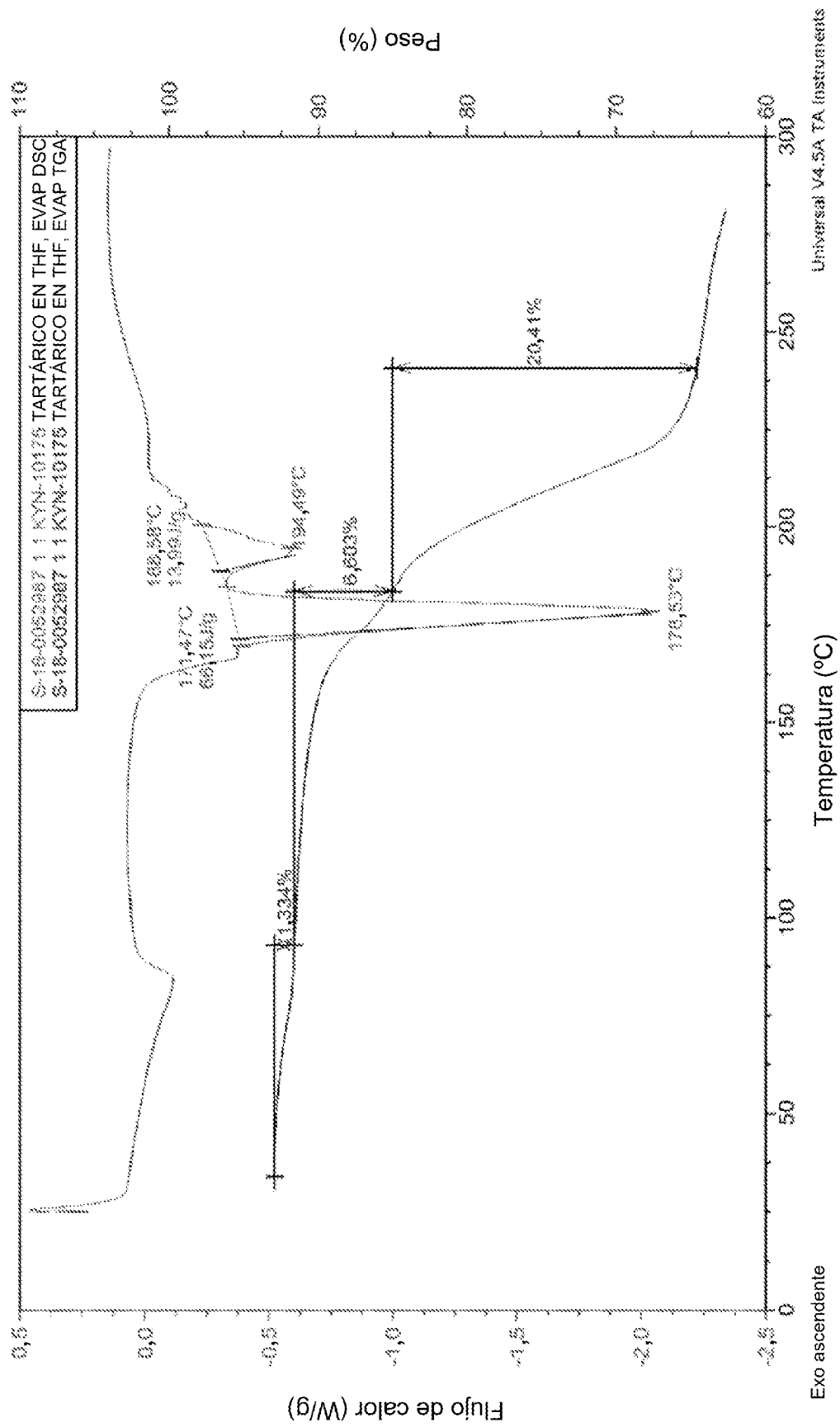


FIG. 19

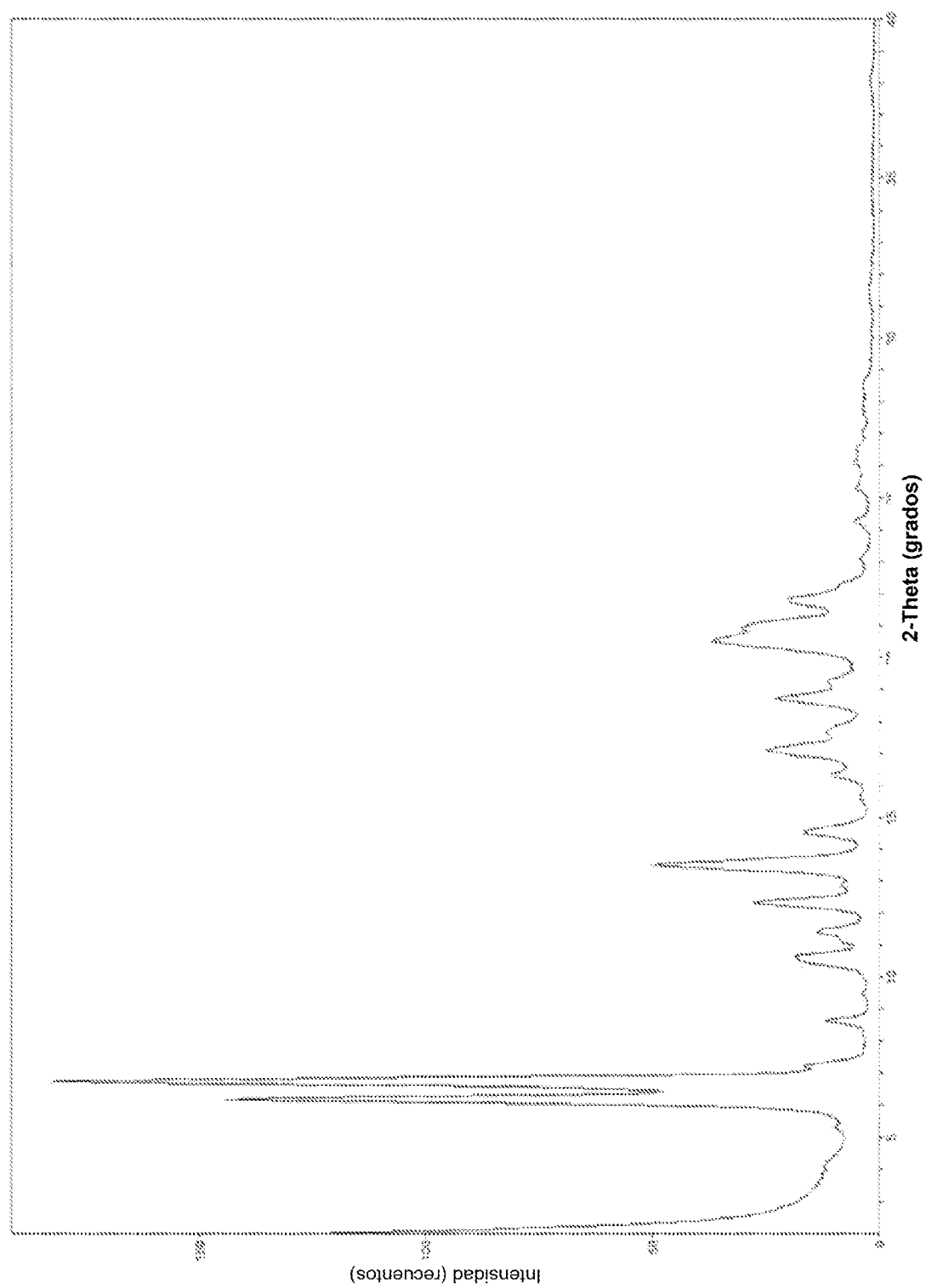


FIG. 20



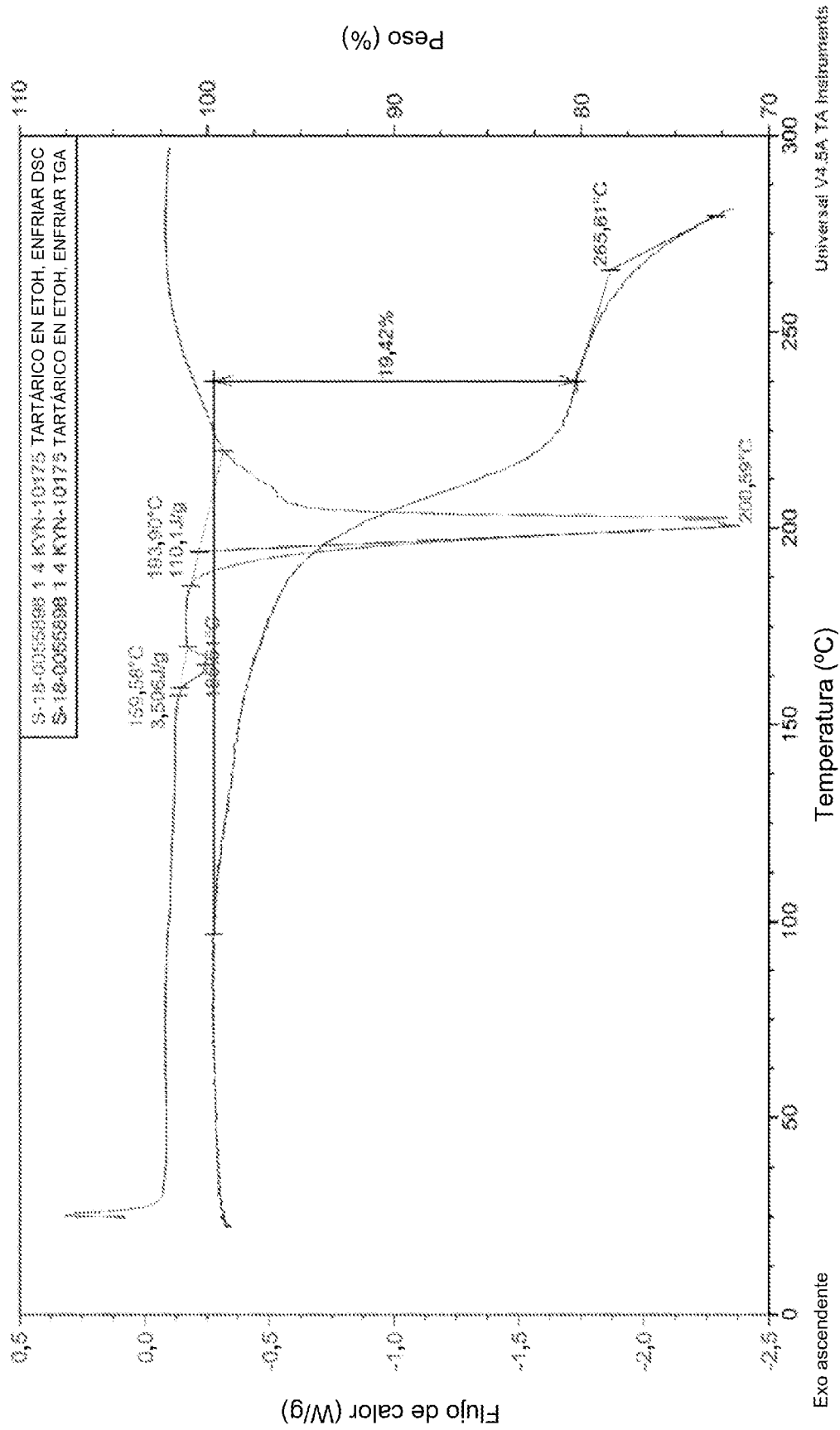


FIG. 21

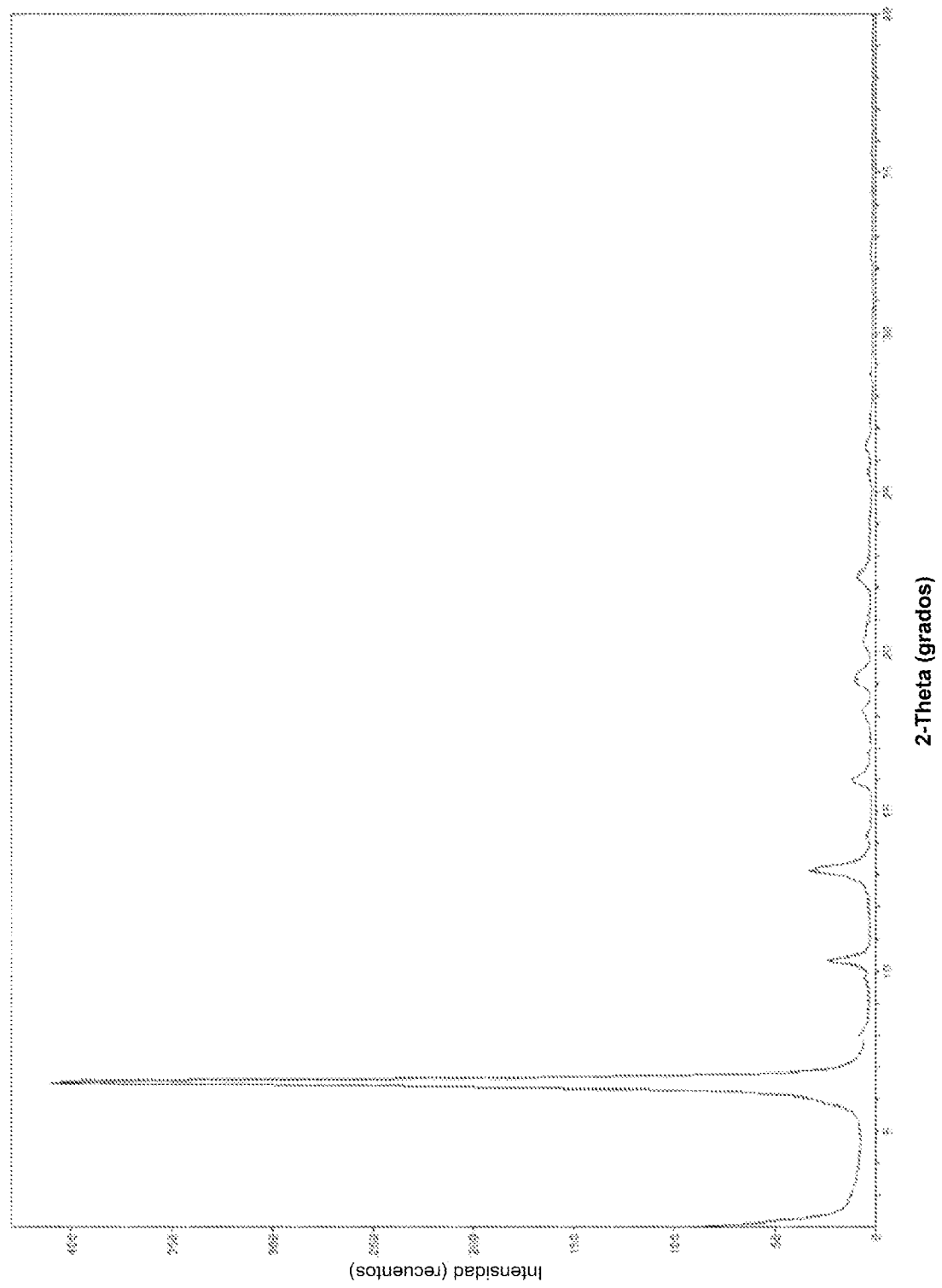


FIG. 22

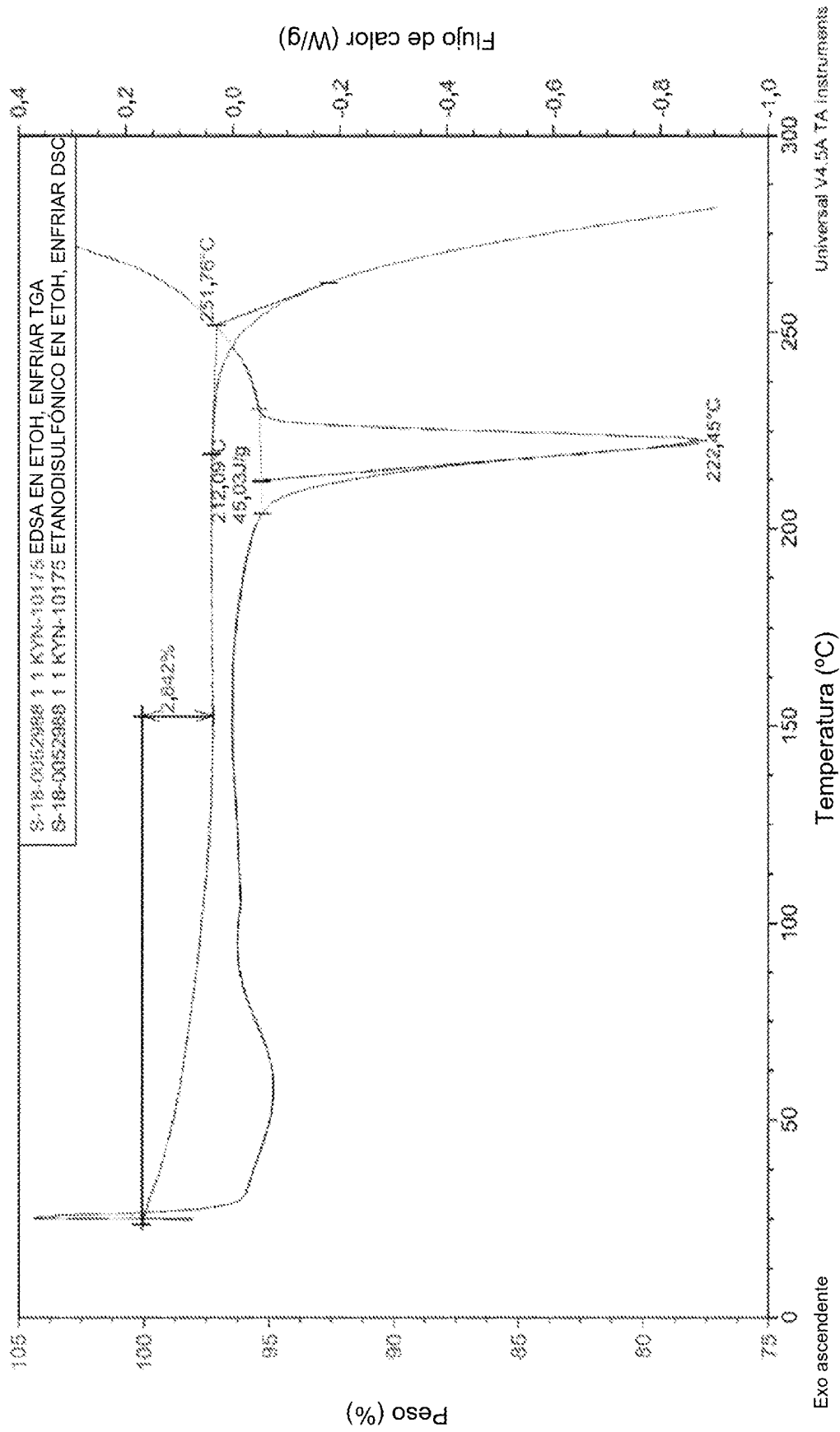


FIG. 23

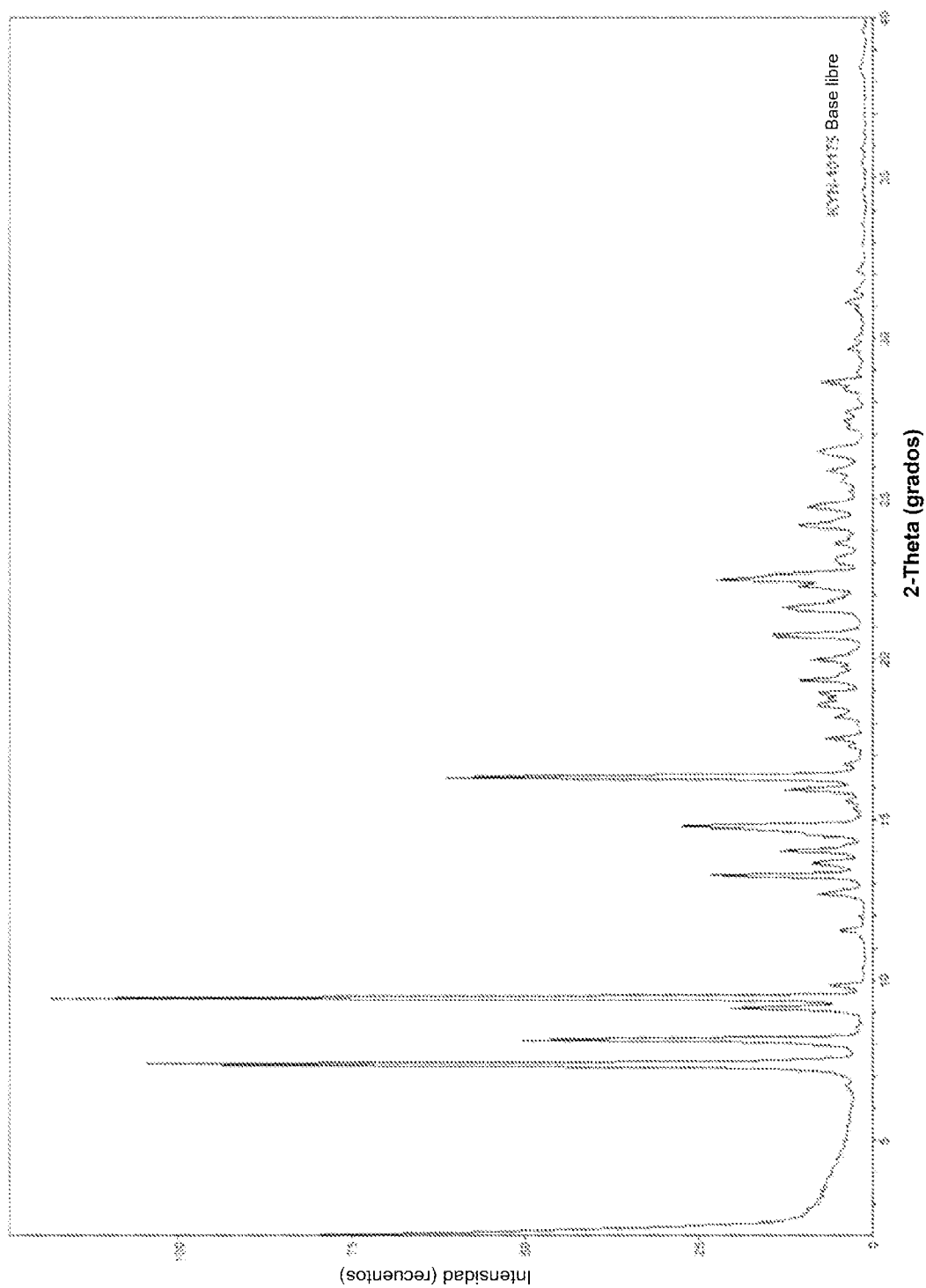


FIG. 24

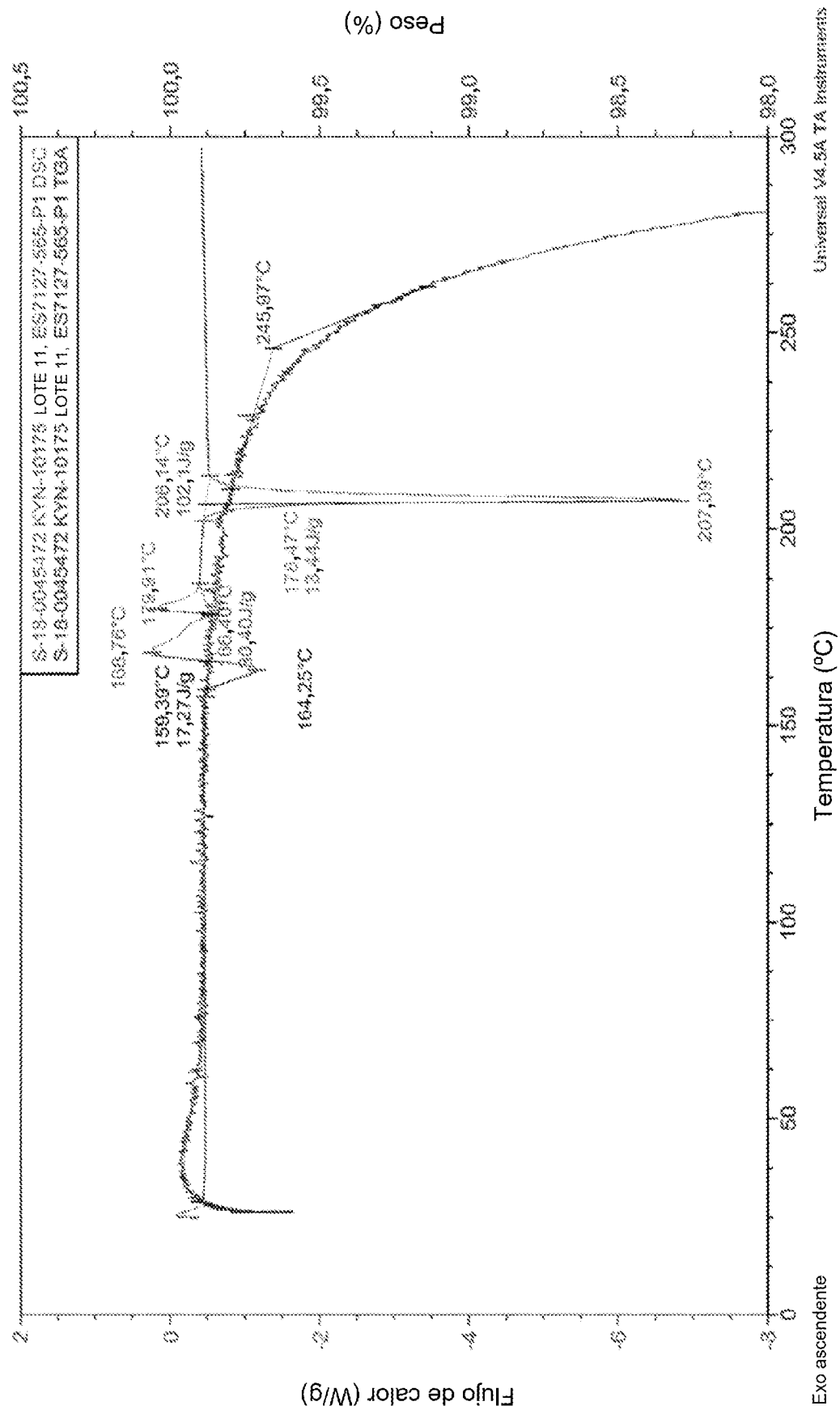


FIG. 25