

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 008 963**

51 Int. Cl.:

C07D 215/233 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2019** **PCT/US2019/065980**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2020** **WO20247019**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2019** **E 19836340 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2024** **EP 3976587**

54 Título: **Formas de sales cristalinas de un inhibidor de quinasa**

30 Prioridad:

03.06.2019 US 201962856404 P

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

25.03.2025

73 Titular/es:

**EXELIXIS, INC. (100.00%)
1851 Harbor Bay Parkway
Alameda, CA 94502, US**

72 Inventor/es:

**DEMORIN, FRENEL;
SHAH, KHALID;
SHAKYA, SAGAR;
WONG, PETER;
JOHNSON, COURTNEY S.;
BEVILL, MELANIE JANELLE y
PARENT, STEPHAN D.**

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 3 008 963 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas de sales cristalinas de un inhibidor de quinasa

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a formas cristalinas de sales del compuesto 1. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden las sales cristalinas sólidas del compuesto 1. La presente invención se refiere además a las formas de sales cristalinas para su uso en un procedimiento de
10 tratamiento de una enfermedad, trastorno o síndrome mediado al menos en parte por la modulación de la actividad *in vivo* de una proteína quinasa, en el que la enfermedad, trastorno o síndrome es cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 [0002] Axl humana pertenece a la subfamilia Tyro3, Axl y Mer (TAM) de receptores tirosina quinasa que incluye a Mer. Las quinasa TAM se caracterizan por un dominio de unión a ligando extracelular que consiste en dos dominios similares a inmunoglobulina y dos dominios de fibronectina tipo III. Axl se sobreexpresa en varios tipos de células tumorales y se clona inicialmente a partir de pacientes con leucemia mielógena crónica. Cuando se sobreexpresa, Axl exhibe un potencial transformador. Se cree que la señalización de Axl provoca el crecimiento
20 tumoral a través de la activación de vías de señalización proliferativas y antiapoptóticas. Axl se ha asociado a cánceres, tales como el cáncer de pulmón, la leucemia mieloide, el cáncer de útero, el cáncer de ovario, los gliomas, el melanoma, el cáncer de tiroides, el carcinoma de células renales, el osteosarcoma, el cáncer gástrico, el cáncer de próstata y el cáncer de mama. La sobreexpresión de Axl da lugar a un mal pronóstico para los pacientes con los cánceres indicados.

25 [0003] La activación de Mer, al igual que Axl, transmite vías de señalización corriente abajo que provocan el crecimiento y la activación de tumores. Mer se une a ligandos, tales como la proteína soluble Gas-6. La unión de Gas-6 a Mer induce la autofosforilación de Mer en su dominio intracelular, lo que da lugar a la activación de señales corriente abajo. La sobreexpresión de Mer en células cancerosas conduce a un aumento de la metástasis, muy probablemente por la generación de la proteína de dominio extracelular soluble Mer como receptor señuelo. Las células tumorales secretan una forma soluble del receptor extracelular Mer que reduce la capacidad
30 del ligando soluble Gas-6 para activar Mer en células endoteliales, lo que conduce a la progresión del cáncer.

[0004] Por lo tanto, existe la necesidad de compuestos que inhiban los receptores tirosina quinasa TAM, tales como Axl y Mer, para el tratamiento de cánceres seleccionados.
35

[0005] El documento CN109761899A divulga derivados de quinolina, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, aplicaciones y medicamentos y composiciones farmacéuticas de los mismos. Los compuestos se describen que tienen actividad inhibitoria hacia varias proteínas tirosina quinasa (por ejemplo, MET, VEGFR, BRAF, PDGFR y RET). Se afirma que los compuestos pueden utilizarse en el tratamiento de cánceres.
40

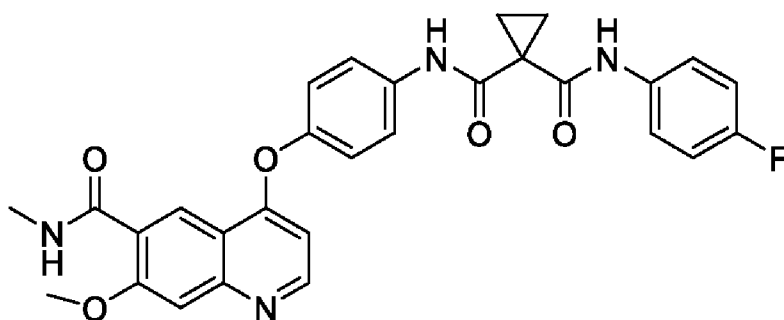
[0006] El documento WO 2018/218233 divulga formas sólidas cristalinas de sales de N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-N'-(4-fluor-ofenil) ciclopropano-1,1-dicarboxamida, que se declaran como útiles para el tratamiento del cáncer. También se divulgan composiciones farmacéuticas y procedimientos de uso de tales composiciones
45 para el tratamiento del cáncer.

[0007] El documento WO 2005/030140 divulga compuestos de quinazolina y quinolina adecuados para modular la actividad de proteínas quinasa, en particular c-Met. También se divulgan composiciones que contienen estos compuestos, y procedimientos de uso de tales composiciones para el tratamiento de enfermedades
50 dependientes de quinasa que pueden incluir cáncer.

[0008] El documento US 2018/009758 divulga compuestos inhibidores de múltiples tirosina quinasa, composiciones que comprenden estos compuestos y procedimientos para tratar afecciones oculares utilizando los compuestos y composiciones divulgados.
55

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

[0009] La presente divulgación proporciona formas cristalinas de sales del compuesto 1, N-(4-fluorofenil)-N-(4-((7-metoxi-6-(metilcarbamoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, que tiene la estructura:



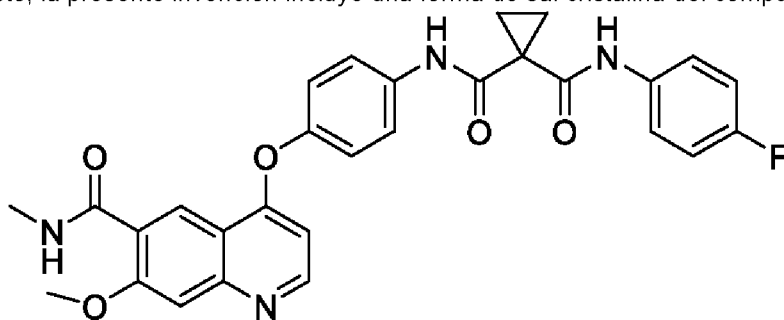
Compuesto 1

[0010] El compuesto 1 se divulga en el documento WO 2019/148044.

5 [0011] Las formas de sales cristalinas específicas de un principio farmacéutico activo (API), tal como el compuesto 1, pueden tener varias ventajas sobre otras formas polimórficas o amorfas, tales como una mayor estabilidad durante el almacenamiento o procesamiento, una solubilidad más favorable y una mayor biodisponibilidad. En el presente documento se describen varias formas de sales cristalinas estables del compuesto 1.

10

[0012] En un aspecto, la presente invención incluye una forma de sal cristalina del compuesto 1



Compuesto 1

15

en la que la forma de sal cristalina se selecciona entre la forma A del compuesto 1 como besilato, la forma B del compuesto 1 como besilato, la forma A del compuesto 1 como benzoato, la forma A del compuesto 1 como camsilato, la forma B del compuesto 1 como camsilato, la forma A del compuesto 1 como citrato, la forma B del compuesto 1 como citrato, la forma A del compuesto 1 como esilato, la forma B del compuesto 1 como esilato, la forma A del compuesto 1 como HBr, la forma B del compuesto 1 como HBr, la forma A del compuesto 1 como lactato, la forma A del compuesto 1 como malato, la forma A del compuesto 1 como maleato, la forma B del compuesto 1 como maleato, la forma A del compuesto 1 como mesilato, la forma B del compuesto 1 como mesilato, la forma C del compuesto 1 como mesilato, la forma A del compuesto 1 como oxalato, la forma B del compuesto 1 como oxalato, la forma C del compuesto 1 como oxalato, la forma A del compuesto 1 como propionato, la forma A del compuesto 1 como succinato, la forma A del compuesto 1 como sulfato, la forma B del compuesto 1 como sulfato, la forma C del compuesto 1 como sulfato, la forma A del compuesto 1 como tartrato, la forma B del compuesto 1 como hemitartrato, la forma C del compuesto 1 como tartrato, la forma A del compuesto 1 como tosilato y la forma B del compuesto 1 como tosilato, en las que las formas de sales cristalinas se caracterizan según la reivindicación 1.

20

25

30

[0013] En un aspecto, la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende una forma de sal cristalina descrita en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35

[0014] En otro aspecto, la presente invención incluye una forma de sal cristalina de la presente invención, o una composición farmacéutica de la presente invención, para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad, trastorno o síndrome mediado al menos en parte por la modulación de la actividad *in vivo* de una proteína quinasa, en el que la enfermedad, trastorno o síndrome es cáncer.

[0015] En otro aspecto, que no se reivindica, la divulgación incluye un procedimiento de tratamiento de una enfermedad, trastorno o síndrome mediado al menos en parte por la modulación de la actividad *in vivo* de una

proteína quinasa, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una forma de sal cristalina o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

[0016] En un caso de este aspecto, la enfermedad, trastorno o síndrome mediado al menos en parte por la modulación de la actividad *in vivo* de una proteína quinasa es cáncer.

[0017] Cualquier referencia a procedimientos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción debe interpretarse como una referencia a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico). En otro aspecto, la divulgación incluye un procedimiento para inhibir una proteína quinasa, comprendiendo el procedimiento poner en contacto la proteína quinasa con una forma de sal cristalina o composición farmacéutica descrita en el presente documento.

[0018] En un caso de este aspecto, la proteína quinasa es Axl, Mer, c-Met, KDR, o una combinación de las mismas.

[0019] Otro aspecto de la divulgación proporciona procesos para fabricar las formas sólidas descritas en el presente documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0020]

La FIG. 1 es un patrón de XRPD de la forma A del compuesto 1 como Besilato.

La FIG. 2 es un termograma de DSC de la forma A del compuesto 1 como Besilato.

La FIG. 3 es un termograma de TGA de la forma A del compuesto 1 como Besilato.

La FIG. 4 es un patrón de XRPD de la forma B del compuesto 1 como Besilato (mezcla con de la forma A del compuesto 1 como Besilato).

La FIG. 5 es un patrón de XRPD de la forma A del compuesto 1 como benzoato.

La FIG. 6 es un patrón de XRPD de la forma A del compuesto 1 como camsilato.

La FIG. 7 es un termograma de DSC de la forma A del compuesto 1 como camsilato.

La FIG. 8 es un termograma de TGA de la forma A del compuesto 1 como camsilato.

La FIG. 9 es un patrón de XRPD de la forma B del compuesto 1 como camsilato.

La FIG. 10 es un patrón de XRPD de la forma A del compuesto 1 como citrato (mezcla con la forma A del compuesto 1).

La FIG. 11 es un patrón de XRPD de la forma B del compuesto 1 como citrato.

La FIG. 12 es un termograma de DSC de la forma B del compuesto 1 como citrato.

La FIG. 13 es un termograma de TGA de la forma B del compuesto 1 como citrato.

La FIG. 14 es un gráfico de isoterma de DVS de la forma B del compuesto 1 como citrato.

La FIG. 15 es un patrón de XRPD de la forma A del compuesto 1 como esilato.

La FIG. 16 es un termograma de DSC de la forma A del compuesto 1 como esilato.

La FIG. 17 es un termograma de TGA de la forma A del compuesto 1 como esilato.

La FIG. 18 es un patrón de XRPD de la forma B del compuesto 1 como esilato (mezcla con la forma A del compuesto 1 como esilato).

La FIG. 19 es un patrón de XRPD de la forma A del compuesto 1 como HBr.

La FIG. 20 es un patrón de XRPD de la forma B del compuesto 1 como HBr.

La FIG. 21 es un patrón de XRPD de la forma A del compuesto 1 como lactato (mezcla con la forma A del compuesto 1).

La FIG. 22 es un patrón de XRPD de la forma A del compuesto 1 como malato (mezcla con la forma A del compuesto 1).

La FIG. 23 es un patrón de XRPD de la forma A del compuesto 1 como maleato.

La FIG. 24 es un termograma de dDSC de la forma A del compuesto 1 como maleato.

La FIG. 25 es un termograma de TGA de la forma A del compuesto 1 como maleato.

Las FIG. 26A - 26E son microfotografías en platina caliente que muestran la forma A del compuesto 1 como maleato a (A) 28,0 °C mostrando la forma cristalina a temperatura ambiente, (B) 129,3 °C sin cambios en la forma cristalina, (C) 133,0 °C con cierta fusión, (D) 140,0 °C con fusión completa, y (E) enfriada hasta 28,3 °C sin recristalización a temperatura ambiente.

La FIG. 27 es un gráfico de isoterma de DVS de la forma A del compuesto 1 como maleato.

La FIG. 28 es un patrón de XRPD de la forma B del compuesto 1 como Maleato (mezcla con la forma del compuesto 1 como Maleato).

La FIG. 29 es un patrón de XRPD de la forma A del compuesto 1 como mesilato.

La FIG. 30 es un patrón de XRPD de la forma B del compuesto 1 como mesilato.

La FIG. 31 es un patrón de XRPD de la forma C del compuesto 1 como mesilato.

La FIG. 32 es un termograma de DSC de la forma C del compuesto 1 como mesilato.

La FIG. 33 es un termograma de TGA de la forma C del compuesto 1 como mesilato.

La FIG. 34 es un gráfico de isoterma de DVS de la forma C del compuesto 1 como mesilato.

- La **FIG. 35** es un patrón de XRPD de la forma A del compuesto 1 como oxalato.
 La **FIG. 36** es un patrón de XRPD de la forma B del compuesto 1 como oxalato.
 La **FIG. 37** es un patrón de XRPD de la forma C de Compuesto 1 como oxalato.
 La **FIG. 38** es un patrón de XRPD de la forma A del compuesto 1 como propionato (mezcla con la forma A del compuesto 1).
 La **FIG. 39** es un patrón de XRPD de la forma A del compuesto 1 como succinato (mezcla con la forma A del compuesto 1).
 La **FIG. 40** es un patrón de XRPD de la forma A de compuesto 1 como sulfato.
 La **FIG. 41** es un patrón de XRPD de la forma B del compuesto 1 como sulfato.
 La **FIG. 42** es un patrón de XRPD de la forma C del compuesto 1 como sulfato.
 La **FIG. 43** es un patrón de XRPD de la forma A del compuesto 1 como tartrato (mezcla con la forma A del compuesto 1).
 La **FIG. 44** es un patrón de XRPD de la forma B del compuesto 1 como hemitartrato.
 La **FIG. 45** es un termograma de DSC de la forma B del compuesto 1 como hemitartrato.
 La **FIG. 46** es un termograma de TGA de la forma B del compuesto 1 como hemitartrato.
 La **FIG. 47** es un patrón de XRPD de la forma A del compuesto 1 como tartrato.
 La **FIG. 48** es un termograma de DSC de la forma A del compuesto 1 como tosilato.
 La **FIG. 49** es un termograma de TGA de la forma A del compuesto 1 como tosilato.
 La **FIG. 50** es un diagrama de isotermas de DVS de la forma A del compuesto 1 como tosilato.
 Las **FIG. 51A - 51D** son fotomicrografías en platina caliente que muestran la forma A del compuesto 1 como tosilato a (A) 29,9 °C mostrando la forma cristalina a temperatura ambiente, (B) 199,3 °C sin cambios en la forma cristalina, (C) 214,4 °C con cierta fusión, y (D) 217,9 °C con fusión completa.
 La **FIG. 52** es un patrón de XRPD de la forma B del compuesto 1 como tosilato.
 La **FIG. 53** es un termograma de DSC de la forma B del compuesto 1 como tosilato.
 La **FIG. 54** es un termograma de TGA de la forma B del compuesto 1 como tosilato.
 La **FIG. 55** es un gráfico de isotermas de DVS de la forma B del compuesto 1 como tosilato.
 Las **FIG. 56A - 56E** son microfotografías en platina caliente que muestran la forma B del compuesto 1 como tosilato a (A) 25,5 °C mostrando la forma cristalina a temperatura ambiente, (B) 172,0 °C sin cambios en la forma cristalina, (C) 188,0 °C con una fusión muy menor, (D) 194,0 °C con una fusión casi completa, (E) 200,1 °C con una fusión completa, (E) 28,4 °C con una recristalización inicial.
 La **FIG. 57** muestra los resultados de indexación de la forma A del compuesto 1 como besilato, incluyendo el grupo espacial tabulado coherente con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de la celda unitaria y las cantidades derivadas.
 La **FIG. 58** muestra los resultados de la indexación de la forma A del compuesto 1 como camsilato, incluyendo el grupo espacial tabulado coherente con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de la celda unitaria y las cantidades derivadas.
 La **FIG. 59** muestra los resultados de la indexación de la forma B del compuesto 1 como citrato, incluyendo el grupo espacial tabulado coherente con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de la celda unitaria y las cantidades derivadas.
 La **FIG. 60** muestra los resultados de la indexación de la forma A del compuesto 1 como esilato, incluyendo el grupo espacial tabulado coherente con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de la celda unitaria y las cantidades derivadas.
 La **FIG. 61** muestra los resultados de la indexación de la forma B del compuesto 1 como HBr, incluyendo el grupo espacial tabulado consistente con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de la celda unitaria y las cantidades derivadas.
 La **FIG. 62** muestra los resultados de la indexación de la forma A del compuesto 1 como maleato, incluyendo el grupo espacial tabulado consistente con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de la celda unitaria y las cantidades derivadas.
 La **FIG. 63** muestra los resultados de indexación de la forma A del compuesto 1 como mesilato, incluyendo el grupo espacial tabulado consistente con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de la celda unitaria y las cantidades derivadas.
 La **FIG. 64** muestra los resultados de la indexación de la forma B del compuesto 1 como mesilato, incluyendo el grupo espacial tabulado coherente con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de la celda unitaria y las cantidades derivadas.
 La **FIG. 65** muestra los resultados de indexación de la forma C del compuesto 1 como mesilato, incluyendo el grupo espacial tabulado coherente con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de la celda unitaria y las cantidades derivadas.
 La **FIG. 66** muestra los resultados de la indexación de la forma B del compuesto 1 como hemitartrato, incluyendo el grupo espacial tabulado coherente con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de la celda unitaria y las cantidades derivadas.
 La **FIG. 67** muestra los resultados de la indexación de la forma A del compuesto 1 como tosilato, incluyendo el grupo espacial tabulado coherente con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de la celda unitaria y las cantidades derivadas.
 La **FIG. 68** son los resultados de indexación para la forma B del compuesto 1 como Tosilato, incluyendo el grupo espacial tabulado consistente con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de la celda unitaria y las cantidades derivadas.

La FIG. 69 es el patrón de XRPD de la forma C del compuesto 1 como Tartrato.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

5 DEFINICIONES, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Técnicas analíticas

[0021]

10

Abreviaturas/Acrónimos	Nombre completo/Descripción
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
DVS	Sorción dinámica de vapor (de agua)
HSM	Microscopía de platina caliente
RMN	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear
OM	Microscopía óptica
PLM	Microscopía de luz polarizada
TGA	Termogravimetría o análisis termogravimétrico
XRPD	Difracción de rayos X en polvo

Técnicas experimentales

[0022]

15

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

Misceláneas

[0023]

20

Abreviaturas/Acrónimos	Nombre completo/Descripción
	Acerca de o aproximadamente
API	Ingrediente farmacéutico activo
B/E	Birrefringencia y extinción
Endo/endo	Endoterma o endotérmico
Eq	Equivalente
Exo/exo	Exoterma o exotérmico
FB	Base libre
FF	Forma libre
frz	Congelador
LIMS	Sistema de gestión de información de laboratorio
Max/max	Máxima o máximo
Obs	Observación u observado
PO	Orientación preferida
ppt	Precipitado o precipitación
ref	Refrigerador
HR	Humedad relativa
TA	Temperatura ambiente
Soln/soln	Solución
vac	Vacío
% en peso	Porcentaje en peso

Disolventes

[0024]

Abreviaturas/Acrónimos	Nombre completo/Descripción
ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etano
HFIPA	Hexafluoroisopropanol
IPA	Alcohol isopropílico, 2-propanol
MEK	Metil etil cetona
MeOH	Metanol
MTBE	Éter metil-terc-butilico
TFE	2,2,2-Trifluoroetanol
THF	Tetrahidrofurano

[0025] Tal como se utilizan en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario.

[0026] Para los fines de la presente divulgación, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 95ª edición. Además, se describen los principios generales de la química orgánica en "Organic Chemistry", 2.ª edición, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006, y "March's Advanced Organic Chemistry", 7.ª edición, Ed.: Smith, MB y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2013.

[0027] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "higroscopia baja/limitada/significativa" se refiere a un material que exhibe una absorción de agua $< 0,5 / < 2,0 / \geq 2,0$ % en peso en un rango de HR especificado.

[0028] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "hidrato estequiométrico" se refiere a un material cristalino con un contenido de agua definido en un intervalo de HR extendido. Los hidratos estequiométricos típicos son hemihidratos, monohidratos, sesquihidratos, dihidratos, etc.

[0029] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "hidrato variable" se refiere a un material cristalino con un contenido de agua variable en un rango de HR extendido, pero sin cambio de fase.

[0030] Tal como se utiliza en el presente documento, un término químico designado como "Forma" se refiere a un compuesto químico, o sal del mismo, que consiste en una sola fase.

[0031] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "solubilidad baja/limitada/intermedia/buena/alta" se refiere a un material que tiene una solubilidad de $< 1/1 - 20/20 - 100/100 - 200 / > 200$ mg/mL.

[0032] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "cristalino" se refiere a un material que produce un patrón de XRPD con picos agudos (similares a los anchos de pico instrumentales) y una dispersión difusa débil en relación con los picos.

[0033] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "cristalino desordenado" se refiere a un material que produce un patrón de XRPD con picos amplios (en relación con los anchos de pico instrumentales) y/o una fuerte dispersión difusa en relación con los picos. Los materiales desordenados pueden ser:

- 1) microcristalino,
- 2) cristalino con gran densidad de defectos,
- 3) mezclas de fases cristalinas y amorfas a rayos X, o
- 4) una combinación de los anteriores.

[0034] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "señal insuficiente" significa que el análisis espectrográfico de una muestra produjo un espectro o patrón (salida) que tenía una señal insuficiente por encima del ruido de fondo esperado.

[0035] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "fase monocristalina" se refiere a un patrón de XRPD que se considera que contiene evidencia de una forma monocristalina debido a que los picos de Bragg están indexados con una única celda unitaria. La indexación es el proceso de asignar etiquetas de índice de Miller a cada pico en un patrón de difracción. Además, el tamaño y la forma de la celda unitaria cristalina se determinan durante el proceso de indexación.

[0036] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "suspensión" se refiere a una suspensión preparada añadiendo suficientes sólidos a un disolvente determinado en condiciones ambientales de modo que haya sólidos no disueltos. Una suspensión típica incluye agitación (normalmente mediante agitación u oscilación), un acto que también se denomina "suspender", en un vial sellado a una temperatura determinada durante un período de tiempo prolongado. Normalmente, los sólidos se recuperan después de un período de tiempo determinado utilizando un procedimiento descrito en el presente documento.

[0037] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "amorfo de rayos X" o "amorfo" se refiere a un material que tiene dispersión difusa presente, pero sin evidencia de picos de Bragg en el patrón de XRPD.

[0038] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "cristalino" se refiere a compuestos en estado sólido que tienen una disposición interna periódica y repetitiva tridimensional de átomos, iones o moléculas características de los cristales, por ejemplo, dispuestos en patrones geométricos fijos o redes que tienen un orden rígido de largo alcance. El término cristalino no significa necesariamente que el compuesto exista como cristales, sino que tiene esta disposición estructural interna similar a la de los cristales.

[0039] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sustancialmente cristalino" se refiere a un material sólido que está dispuesto predominantemente en patrones geométricos fijos o redes que tienen un orden de largo alcance rígido. Por ejemplo, los materiales sustancialmente cristalinos tienen más de aproximadamente el 85 % de cristalinidad (por ejemplo, más de aproximadamente el 90 % de cristalinidad, más de aproximadamente el 95 % de cristalinidad o más de aproximadamente el 99 % de cristalinidad). También se observa que el término "sustancialmente cristalino" incluye el descriptor "cristalino", que se define en el párrafo anterior.

[0040] "Paciente" a los efectos de la presente divulgación incluye seres humanos y cualquier otro animal, en particular mamíferos y otros organismos. Por lo tanto, los procedimientos son aplicables tanto a la terapia humana como a aplicaciones veterinarias. En un caso preferido, el paciente es un mamífero y, en un caso más preferido, el paciente es un ser humano. Los ejemplos de los mamíferos preferidos incluyen ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos y primates.

[0041] "Enfermedades o afecciones dependientes de quinasas" se refieren a afecciones patológicas que dependen de la actividad de una o más quinasas. Las quinasas participan directa o indirectamente en las vías de transducción de señales de una variedad de actividades celulares que incluyen proliferación, adhesión, migración, diferenciación e invasión. Las enfermedades asociadas con las actividades de las quinasas incluyen el crecimiento tumoral, la neovascularización patológica que sustenta el crecimiento de tumores sólidos y las asociadas con otras enfermedades en las que interviene una vascularización local excesiva, tales como enfermedades oculares (retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y similares) e inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

[0042] "Cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad de una forma de sal cristalina del compuesto 1 que, cuando se administra a un paciente, mejora un síntoma de la enfermedad. La cantidad de una forma de sal cristalina del compuesto 1 que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, el estado de la enfermedad y su gravedad, la edad del paciente a tratar y similares. La cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada rutinariamente por un experto en la materia teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta divulgación.

[0043] La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio-riesgo razonable.

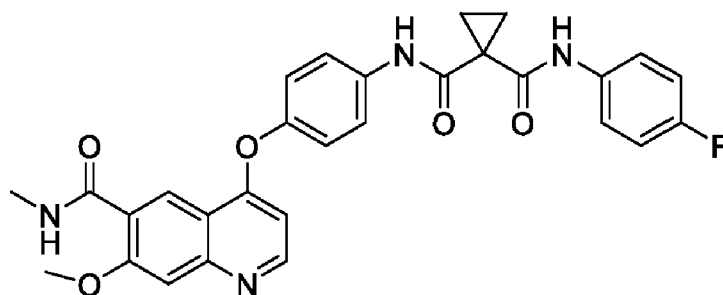
[0044] Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, disolvente o material de encapsulación. Los excipientes son generalmente seguros, no tóxicos y no son indeseables biológicamente ni de otro modo e incluyen excipientes que son aceptables para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano. En un caso, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" tal como se define en el presente documento. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, Pensilvania, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3ª edición; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preparation and Formulation, 2ª ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

[0045] "Cáncer" se refiere a estados patológicos de proliferación celular, que incluyen, pero sin limitarse a: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Cabeza y cuello: carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer laríngeo e hipofaríngeo, cáncer de cavidad nasal y seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, cáncer de glándula salival, cáncer oral y orofaríngeo; Pulmón: carcinoma broncogénico (de células escamosas, de células pequeñas indiferenciadas, de células grandes

indiferenciadas, adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas), carcinoma alveolar (bronquiolar), sarcoma alveolar, sarcoma alveolar de partes blandas, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Colon: cáncer colorrectal, adenocarcinoma, tumores del estroma gastrointestinal, linfoma, carcinoides, síndrome de Turcot; Gastrointestinal: cáncer gástrico, adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulino, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomioma); Mama: cáncer de mama metastásico, carcinoma ductal in situ, carcinoma ductal invasivo, carcinoma tubular, carcinoma medular, carcinoma mucinoso, carcinoma lobulillar in situ, cáncer de mama triple negativo; Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilms [nefroblastoma], linfoma, leucemia, carcinoma de células renales, carcinoma de células renales metastásico), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma, carcinoma urotelial), próstata (adenocarcinoma, sarcoma, cáncer de próstata resistente a la castración, metástasis óseas, metástasis óseas asociadas con cáncer de próstata resistente a la castración), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma), carcinoma de células claras, carcinoma papilar, cáncer de pene, carcinoma de células escamosas de pene; Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, tumor maligno de células gigantes, cordoma, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Tiroides: cáncer medular de tiroides, cáncer diferenciado de tiroides, cáncer papilar de tiroides, cáncer folicular de tiroides, cáncer de células de Hürthle y cáncer anaplásico de tiroides; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma), NF1, neurofibromatosis, neurofibromas plexiformes; Ginecológico: útero (cáncer de endometrio), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de la granulosa-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide [rhabdomyosarcoma embrionario], trompas de Falopio (carcinoma); Hematológico: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), mielofibrosis, policitemia vera, trombocitemia esencial, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y glándulas suprarrenales: neuroblastoma. Por lo tanto, el término "célula cancerosa", tal como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente. En algunos casos, un compuesto o combinación, tal como se describe en el presente documento, se puede utilizar para el tratamiento de enfermedades que incluyen VIH, enfermedad de células falciformes, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de injerto contra huésped aguda, enfermedad de injerto contra huésped crónica y anemia de células falciformes.

[0046] En general, la nomenclatura utilizada en esta solicitud se basa en las convenciones de nomenclatura adoptadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC, International Union of Pure and Applied Chemistry). Las estructuras químicas que se muestran en el presente documento se prepararon utilizando CHEMDRAW®. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras de este documento indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

[0047] En un aspecto, la presente invención incluye una forma de sal cristalina del compuesto 1



Compuesto 1

que es 1-N'-(4-Fluorofenil)-1-N-[4-[7-metoxi-6-(metilcarbamoil)quinolin-4-il]oxifenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida, o N'-(4-Fluorofenil)-N-[4-[7-metoxi-6-(metilcarbamoil)quinolin-4-il]oxifenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida, en la que la forma de sal cristalina se selecciona entre la forma A del compuesto 1 como besilato, la forma B del compuesto 1 como besilato, la forma A del compuesto 1 como benzoato, la forma A del compuesto 1 como camsilato, la forma B del compuesto 1 como camsilato, la forma A del compuesto 1 como citrato, la forma B del compuesto 1 como citrato, la forma A del compuesto 1 como esilato, la forma B del compuesto 1 como esilato, la forma A del compuesto 1 como HBr, la forma B del compuesto 1 como HBr, la forma A del compuesto 1 como lactato, la forma A del compuesto 1 como malato, la forma A del compuesto 1 como maleato, la forma B del compuesto 1 como maleato, la forma A del compuesto 1 como mesilato, la forma B del compuesto 1 como mesilato, la forma C del compuesto 1 como mesilato, la forma A del compuesto 1 como oxalato, la forma B del compuesto 1 como oxalato, la forma C del compuesto 1 como oxalato, la forma A del compuesto 1 como propionato, la forma A del compuesto 1 como succinato, la forma A del compuesto 1 como sulfato, la forma B del compuesto 1 como sulfato, la forma C del compuesto 1 como sulfato, la forma A del compuesto 1 como tartrato, la forma B del compuesto 1 como hemitartrato, la forma C del compuesto 1 como tartrato, la forma A del compuesto 1 como tosilato y la forma B del compuesto 1 como tosilato, en las que estas formas de sales cristalinas se caracterizan según la reivindicación 1.

[0048] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma A del compuesto 1 como besilato.

[0049] La Forma A del compuesto 1 como besilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 3,78, 7,56, 10,08, 10,42, 11,70, 11,78, 12,00, 12,71, 13,20, 13,92, 14,06, 14,44, 14,93, 15,18, 15,96, 16,21, 16,40, 16,73, 16,86, 17,38, 18,32, 19,07, 20,07, 20,26, 20,51, 20,94, 21,45, 21,60, 22,30, 22,90, 23,05, 23,28, 23,71, 24,28, 24,97, 25,30, 25,69, 26,33, 26,71, 27,29, 27,65, 28,07, 29,22 y 29,50.

[0050] En una realización, la forma A del compuesto 1 como besilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 3,78, 7,56, 10,42, 20,51, 20,94, 21,60 y 25,30.

[0051] En una realización adicional, la forma A del compuesto 1 como Besilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 3,78, 7,56, 10,42, 20,51, 20,94, 21,60 y 25,30.

[0052] En otra realización adicional, la forma A del compuesto 1 como besilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 3,78, 7,56, 10,08, 10,42, 11,70, 11,78, 12,00, 12,71, 13,20, 13,92, 14,06, 14,44, 14,93, 15,18, 15,96, 16,21, 16,40, 16,73, 16,86, 17,38, 18,32, 19,07, 20,07, 20,26, 20,51, 20,94, 21,45, 21,60, 22,30, 22,90, 23,05, 23,28, 23,71, 24,28, 24,97, 25,30, 25,69, 26,33, 26,71, 27,29, 27,65, 28,07, 29,22 y 29,50.

[0053] En otra realización, la forma A del compuesto 1 como besilato se **caracteriza por** una primera endoterma a aproximadamente 144 °C y una segunda endoterma a una temperatura de aproximadamente 170 °C en un termograma de DSC.

[0054] En otra realización, la forma A del compuesto 1 como besilato se **caracteriza por** una pérdida de peso de aproximadamente el 7,9 % en un intervalo de temperatura de 39-177 °C en un termograma de TGA.

[0055] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma B del compuesto 1 como besilato.

[0056] La Forma B del compuesto 1 como besilato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la Figura 4.

[0057] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma A del compuesto 1 como benzoato.

[0058] La Forma A del compuesto 1 como benzoato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la Figura 5.

[0059] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma A del compuesto 1 como camsilato.

[0060] La Forma A del compuesto 1 como camsilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,55, 7,90, 8,25, 8,38, 9,55, 9,87, 10,26, 11,12, 11,34, 12,50, 12,94, 13,40, 13,65, 14,79, 15,83, 16,16, 16,41, 16,54, 16,82, 17,10, 17,69, 18,02, 18,22, 18,47,

18,91, 19,10, 19,47, 20,04, 20,87, 21,05, 22,16, 22,36, 22,93, 23,71, 24,55, 25,33, 26,02, 26,40, 27,09, 27,33, 27,97, 28,32, 28,68 y 28,98.

5 [0061] En una realización, la forma A del compuesto 1 como camsilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,55, 9,87, 10,26, 16,16, 16,82, 20,87, 22,36 y 23,71.

10 [0062] En una realización adicional, la forma A del compuesto 1 como camsilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 5,55, 9,87, 10,26, 16,16, 16,82, 20,87, 22,36 y 23,71.

15 [0063] En otra realización adicional, la forma A del compuesto 1 como camsilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 5,55, 7,90, 8,25, 8,38, 9,55, 9,87, 10,26, 11,12, 11,34, 12,50, 12,94, 13,40, 13,65, 14,79, 15,83, 16,16, 16,41, 16,54, 16,82, 17,10, 17,69, 18,02, 18,22, 18,47, 18,91, 19,10, 19,47, 20,04, 20,87, 21,05, 22,16, 22,36, 22,93, 23,71, 24,55, 25,33, 26,02, 26,40, 27,09, 27,33, 27,97, 28,32, 28,68 y 28,98.

20 [0064] En otra realización, la forma A del compuesto 1 como camsilato se **caracteriza por** una primera endoterma a una temperatura de aproximadamente 110 °C y una segunda endoterma a aproximadamente 174 °C en un termograma de DSC.

[0065] En otra realización, la forma A del compuesto 1 como camsilato se **caracteriza por** una pérdida de peso de aproximadamente el 5,9 % en un intervalo de temperatura de 38-170 °C en un termograma de TGA.

25 [0066] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma B del compuesto 1 como camsilato.

30 [0067] La Forma B del compuesto 1 como camsilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,25, 8,32, 8,51, 8,76, 9,05, 9,58, 9,88, 10,00, 10,52, 10,80, 11,06, 11,96, 12,24, 12,58, 13,98, 15,62, 15,81, 16,15, 16,70, 17,12, 17,42, 17,71, 18,41, 19,37, 19,55, 20,63, 21,13, 21,56, 21,89, 22,50, 23,04, 24,43, 26,08, 27,07, 27,97, 28,22 y 28,73.

35 [0068] En una realización, la forma B del compuesto 1 como camsilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,25, 10,52, 16,15, 21,13, 21,56 y 21,89.

[0069] En una realización adicional, la forma B del compuesto 1 como camsilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 5,25, 10,52, 16,15, 21,13, 21,56 y 21,89.

40 [0070] En una realización adicional, la forma B del compuesto 1 como camsilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 5,25, 8,32, 8,51, 8,76, 9,05, 9,58, 9,88, 10,00, 10,52, 10,80, 11,06, 11,96, 12,24, 12,58, 13,98, 15,62, 15,81, 16,15, 16,70, 17,12, 17,42, 17,71, 18,41, 19,37, 19,55, 20,63, 21,13, 21,56, 21,89, 22,50, 23,04, 24,43, 26,08, 27,07, 27,97, 28,22 y 28,73.

45 [0071] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma A del compuesto 1 como citrato.

50 [0072] La Forma A del compuesto 1 como citrato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la Figura 10.

[0073] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma B del compuesto 1 como citrato.

55 [0074] La Forma B del compuesto 1 como citrato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,58, 5,95, 7,61, 8,88, 9,19, 9,94, 11,93, 13,26, 13,79, 14,29, 14,68, 15,26, 15,95, 16,64, 17,11, 17,87, 18,21, 18,43, 18,90, 19,36, 19,67, 20,14, 20,57, 21,47, 22,30, 22,64, 23,06, 23,80, 24,25, 24,55, 24,81, 25,10, 25,45, 25,54, 25,85, 26,35, 26,51, 26,83, 27,16, 27,57, 27,85, 28,08 y 28,47.

60 [0075] En una realización, la forma B del compuesto 1 como citrato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,58, 5,95, 8,88, 11,93, 13,79, 14,29, 16,64, 18,90, 21,47, 23,80, 24,25 y 25,85.

65 [0076] En una realización adicional, la forma B del compuesto 1 como citrato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,58, 5,95, 8,88, 11,93, 13,79, 14,29,

16,64, 18,90, 21,47, 23,80, 24,25 y 25,85.

[0077] En otra realización adicional, la forma B del compuesto 1 como citrato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,58, 5,95, 7,61, 8,88, 9,19, 9,94, 11,93, 13,26, 13,79, 14,29, 14,68, 15,26, 15,95, 16,64, 17,11, 17,87, 18,21, 18,43, 18,90, 19,36, 19,67, 20,14, 20,57, 21,47, 22,30, 22,64, 23,06, 23,80, 24,25, 24,55, 24,81, 25,10, 25,45, 25,54, 25,85, 26,35, 26,51, 26,83, 27,16, 27,57, 27,85, 28,08 y 28,47.

[0078] En otra realización, la forma B del compuesto 1 como Citrato se **caracteriza por** una endoterma a aproximadamente 175 °C en un termograma de DSC. En otra realización, la forma B del compuesto 1 como Citrato se **caracteriza por** una endoterma con una temperatura de inicio a aproximadamente 175 °C en un termograma de DSC.

[0079] En otra realización, la forma B del compuesto 1 como citrato se **caracteriza por** una pérdida de peso por encima de una temperatura de 175 °C en un termograma de TGA.

[0080] En otra realización, la forma B del compuesto 1 como Citrato se **caracteriza por** una pérdida de peso que comienza a una temperatura de aproximadamente 159 °C y termina a aproximadamente 220 °C en un termograma de TGA.

[0081] En una realización, la forma B del compuesto 1 como Citrato se **caracteriza por** un aumento de aproximadamente 4,1 % en peso, medido mediante DVS, cuando se transfiere de un entorno de 5 % de humedad relativa a un entorno de 95 % de humedad relativa.

[0082] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como Forma A del compuesto 1 como Esilato.

[0083] La Forma A del compuesto 1 como esilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 10,92, 11,03, 11,34, 11,77, 12,03, 12,53, 12,71, 13,27, 14,00, 14,70, 15,08, 15,94, 16,17, 16,92, 17,01, 17,19, 17,35, 17,61, 18,15, 18,76, 19,03, 19,66, 19,89, 20,26, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,14, 23,27, 23,99, 24,32, 25,43, 25,66, 25,85, 26,52, 26,87, 27,61, 27,96, 28,18, 28,40 y 28,91.

[0084] En una realización, la forma A del compuesto 1 como esilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 13,27, 15,08, 16,17, 16,92, 17,01, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,99, 25,43 y 26,52.

[0085] En una realización adicional, la forma A del compuesto 1 como esilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 13,27, 15,08, 16,17, 16,92, 17,01, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,99, 25,43 y 26,52.

[0086] En otra realización adicional, la forma A del compuesto 1 como esilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 10,92, 11,03, 11,34, 11,77, 12,03, 12,53, 12,71, 13,27, 14,00, 14,70, 15,08, 15,94, 16,17, 16,92, 17,01, 17,19, 17,35, 17,61, 18,15, 18,76, 19,03, 19,66, 19,89, 20,26, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,14, 23,27, 23,99, 24,32, 25,43, 25,66, 25,85, 26,52, 26,87, 27,61, 27,96, 28,18, 28,40 y 28,91.

[0087] En otra realización, la forma A del compuesto 1 como esilato se **caracteriza por** una primera endoterma a una temperatura de aproximadamente 69 °C, una segunda endoterma a una temperatura de aproximadamente 156 °C y una tercera endoterma a una temperatura de aproximadamente 190 °C, en un termograma de DSC.

[0088] En otra realización, la forma A del compuesto 1 como esilato se **caracteriza por** una pérdida de peso de aproximadamente 8,5 % en peso en un intervalo de temperatura de 38-188 °C en un termograma de TGA.

[0089] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma B del compuesto 1 como esilato.

[0090] La Forma B del compuesto 1 como esilato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la Figura 18.

[0091] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma A del compuesto 1 como HBr.

[0092] La Forma A del compuesto 1 como HBr se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la Figura 19.

[0093] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma B del compuesto 1 como

HBr.

- 5 [0094] La Forma B del compuesto 1 como HBr se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,26, 8,29, 9,75, 9,91, 10,56, 10,72, 12,25, 12,50, 12,75, 13,31, 13,54, 14,11, 14,72, 14,89, 15,87, 16,29, 16,50, 17,36, 17,78, 18,09, 18,44, 18,75, 19,12, 19,24, 19,56, 19,92, 20,40, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 22,64, 23,24, 24,56, 25,80, 26,52, 27,23, 27,43, 28,13, 28,46, 28,76, 29,08, 29,66 y 30,07.
- 10 [0095] En una realización, la forma B del compuesto 1 como HBr se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,26, 9,91, 10,72, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 23,24, 24,56 y 25,80.
- 15 [0096] En una realización adicional, la forma B del compuesto 1 como HBr se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 5,26, 9,91, 10,72, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 23,24, 24,56 y 25,80.
- 20 [0097] En otra realización adicional, la forma B del compuesto 1 como HBr se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 5,26, 8,29, 9,75, 9,91, 10,56, 10,72, 12,25, 12,50, 12,75, 13,31, 13,54, 14,11, 14,72, 14,89, 15,87, 16,29, 16,50, 17,36, 17,78, 18,09, 18,44, 18,75, 19,12, 19,24, 19,56, 19,92, 20,40, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 22,64, 23,24, 24,56, 25,80, 26,52, 27,23, 27,43, 28,13, 28,46, 28,76, 29,08, 29,66 y 30,07.
- 25 [0098] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma A del compuesto 1 como lactato.
- [0099] La Forma A del compuesto 1 como lactato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la Figura 21.
- 30 [0100] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma A del compuesto 1 como malato.
- [0101] La Forma A del compuesto 1 como malato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la Figura 22.
- 35 [0102] En una realización de este aspecto, la forma cristalina es la forma A del compuesto 1 como maleato.
- [0103] La Forma A del compuesto 1 como maleato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 7,58, 8,34, 10,92, 12,38, 12,87, 14,17, 15,13, 15,78, 16,43, 16,91, 17,51, 18,09, 18,71, 20,30, 21,60, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 23,92, 24,79, 26,04, 26,41, 26,92, 27,62, 28,18, 28,54 y 29,01.
- 40 [0104] En una realización, la forma A del compuesto 1 como maleato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 10,92, 15,13, 15,78, 16,43, 18,09, 18,71, 20,30, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 24,79, 26,41, 26,92 y 29,01.
- 45 [0105] En una realización adicional, la forma A del compuesto 1 como maleato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 10,92, 15,13, 15,78, 16,43, 18,09, 18,71, 20,30, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 24,79, 26,41, 26,92 y 29,01.
- 50 [0106] En otra realización adicional, la forma A del compuesto 1 como maleato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 7,58, 8,34, 10,92, 12,38, 12,87, 14,17, 15,13, 15,78, 16,43, 16,91, 17,51, 18,09, 18,71, 20,30, 21,60, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 23,92, 24,79, 26,04, 26,41, 26,92, 27,62, 28,18, 28,54 y 29,01.
- 55 [0107] En otra realización, la forma A del compuesto 1 como maleato se **caracteriza por** una endoterma a una temperatura de aproximadamente 117 °C en un termograma de DSC.
- [0108] En otra realización, la forma A del compuesto 1 como maleato se **caracteriza por** una pérdida de peso de aproximadamente el 3,1 % en peso en el intervalo de temperatura de 42-146 °C en un termograma de TGA.
- 60 [0109] En otra realización, la forma A del compuesto 1 como maleato se **caracteriza por** un aumento de aproximadamente el 2,5 % en peso, medido mediante DVS, cuando se transfiere de un entorno de 5 % de humedad relativa a un entorno de 95 % de humedad relativa.
- 65 [0110] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma B del compuesto 1 como

maleato.

[0111] La Forma B del compuesto 1 como maleato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la Figura 28.

[0112] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como Forma A del compuesto 1 como mesilato.

[0113] La Forma A del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,06, 6,65, 7,66, 8,35, 10,16, 10,72, 11,98, 12,62, 13,32, 14,41, 14,79, 15,42, 15,72, 15,89, 16,23, 16,77, 17,20, 17,59, 18,08, 18,40, 18,81, 19,33, 19,53, 19,71, 20,14, 20,38, 20,73, 21,05, 21,56, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06, 24,54, 24,77, 25,75, 26,82, 27,71, 27,94, 28,71, 29,27 y 29,85.

[0114] En una realización, la forma A del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,06, 7,66, 14,79, 15,42, 16,23, 17,20, 17,59, 18,40, 19,33, 19,53, 20,38, 20,73, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06 y 24,77.

[0115] En una realización adicional, la forma A del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 5,06, 7,66, 14,79, 15,42, 16,23, 17,20, 17,59, 18,40, 19,33, 19,53, 20,38, 20,73, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06 y 24,77.

[0116] En otra realización adicional, la forma A del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 5,06, 6,65, 7,66, 8,35, 10,16, 10,72, 11,98, 12,62, 13,32, 14,41, 14,79, 15,42, 15,72, 15,89, 16,23, 16,77, 17,20, 17,59, 18,08, 18,40, 18,81, 19,33, 19,53, 19,71, 20,14, 20,38, 20,73, 21,05, 21,56, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06, 24,54, 24,77, 25,75, 26,82, 27,71, 27,94, 28,71, 29,27 y 29,85.

[0117] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma B del compuesto 1 como mesilato.

[0118] La Forma B del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,14, 6,62, 7,72, 7,89, 10,33, 10,73, 12,74, 13,31, 13,88, 14,23, 14,61, 15,21, 15,52, 15,87, 16,17, 17,18, 17,41, 17,88, 18,15, 18,46, 18,73, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 22,28, 23,07, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87, 25,13, 25,64, 26,24, 26,95, 27,17, 27,49, 27,77, 28,42 y 29,54.

[0119] En una realización, la forma B del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 14,61, 15,21, 16,17, 17,18, 17,41, 18,46, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87 y 25,13.

[0120] En una realización adicional, la forma B del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 14,61, 15,21, 16,17, 17,18, 17,41, 18,46, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87 y 25,13.

[0121] En otra realización adicional, la forma B del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 5,14, 6,62, 7,72, 7,89, 10,33, 10,73, 12,74, 13,31, 13,88, 14,23, 14,61, 15,21, 15,52, 15,87, 16,17, 17,18, 17,41, 17,88, 18,15, 18,46, 18,73, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 22,28, 23,07, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87, 25,13, 25,64, 26,24, 26,95, 27,17, 27,49, 27,77, 28,42 y 29,54.

[0122] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma C del compuesto 1 como mesilato.

[0123] La Forma C del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 7,55, 9,53, 10,25, 11,04, 11,49, 11,65, 12,24, 12,51, 13,88, 14,44, 15,36, 15,66, 16,29, 16,58, 17,16, 17,54, 19,04, 19,20, 19,79, 20,54, 21,12, 21,24, 21,62, 22,22, 23,15, 23,57, 23,99, 24,61, 24,77, 25,22, 25,61, 25,99, 26,60, 26,89, 27,29, 27,91, 29,03 y 29,29.

[0124] En una realización, la forma C del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 7,55, 9,53, 11,49, 12,51, 14,44, 19,04, 20,54, 21,12, 21,24 y 23,15.

[0125] En una realización adicional, la forma C del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 7,55, 9,53, 11,49, 12,51, 14,44, 19,04,

20,54, 21,12, 21,24 y 23,15.

[0126] En otra realización adicional, la forma C del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 7,55, 9,53, 10,25, 11,04, 11,49, 11,65, 12,24, 12,51, 13,88, 14,44, 15,36, 15,66, 16,29, 16,58, 17,16, 17,54, 19,04, 19,20, 19,79, 20,54, 21,12, 21,24, 21,62, 22,22, 23,15, 23,57, 23,99, 24,61, 24,77, 25,22, 25,61, 25,99, 26,60, 26,89, 27,29, 27,91, 29,03 y 29,29.

[0127] En otra realización, la forma C del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** una primera endoterma a una temperatura de aproximadamente 96-98 °C, y una segunda endoterma a una temperatura de aproximadamente 198-203 °C en un termograma de DSC. En otra realización, la forma C del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** una primera endoterma con un pico a una temperatura de aproximadamente 69 °C, en donde la primera endoterma tiene un límite inferior de una temperatura de aproximadamente 36 y un límite superior de una temperatura de aproximadamente 96 °C, y una segunda endoterma con un pico a una temperatura de aproximadamente 208 °C, en donde la segunda endoterma tiene un límite inferior de una temperatura de aproximadamente 169 y un límite superior de una temperatura de aproximadamente 219 °C.

[0128] En otra realización, la forma C del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** una pérdida de peso de 0,5 a 3,0 % en peso en el intervalo de temperatura de 36-130 °C en un termograma de TGA.

[0129] En otra realización, la forma C del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** un aumento de aproximadamente 5,1 % en peso, medido mediante DVS, cuando se transfiere de un entorno de 5 % de humedad relativa a un entorno de 95 % de humedad relativa.

[0130] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como Forma A del compuesto 1 como oxalato.

[0131] La Forma A del compuesto 1 como Oxalato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,90, 5,25, 6,20, 8,05, 9,87, 10,54, 12,29, 14,79, 15,35, 15,84, 16,49, 16,89, 17,55, 18,27, 18,67, 19,12, 19,40, 19,81, 20,26, 20,50, 21,06, 21,74, 22,17, 22,93, 23,26, 23,50, 23,81, 24,66, 25,06, 25,95, 26,90, 27,82 y 28,24.

[0132] En una realización, la forma A del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,90, 5,25, 9,87, 10,54, 12,29, 15,35, 18,67, 19,40, 19,81, 20,26, 22,93 y 24,66.

[0133] En otra realización, la forma A del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,90, 5,25, 9,87, 10,54, 12,29, 15,35, 18,67, 19,40, 19,81, 20,26, 22,93 y 24,66.

[0134] En una realización adicional, la forma A del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,90, 5,25, 6,20, 8,05, 9,87, 10,54, 12,29, 14,79, 15,35, 15,84, 16,49, 16,89, 17,55, 18,27, 18,67, 19,12, 19,40, 19,81, 20,26, 20,50, 21,06, 21,74, 22,17, 22,93, 23,26, 23,50, 23,81, 24,66, 25,06, 25,95, 26,90, 27,82 y 28,24.

[0135] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma B del compuesto 1 como oxalato.

[0136] La Forma B del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,20, 7,59, 8,02, 8,42, 10,53, 12,36, 12,66, 13,09, 13,35, 13,88, 14,15, 14,46, 15,06, 15,23, 17,42, 17,75, 18,28, 19,07, 19,52, 20,33, 21,18, 21,43, 21,74, 22,08, 22,59, 23,53, 24,21, 24,52, 24,71, 25,24, 25,85, 26,24, 26,55, 26,90, 27,43, 28,56, 29,30 y 29,51.

[0137] En una realización, la forma B del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,20, 7,59, 10,53, 15,06, 15,23, 19,52, 21,18, 21,43, 22,59, 24,21 y 25,85.

[0138] En una realización adicional, la forma B del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,20, 7,59, 10,53, 15,06, 15,23, 19,52, 21,18, 21,43, 22,59, 24,21 y 25,85.

[0139] En otra realización adicional, la forma B del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,20, 7,59, 8,02, 8,42, 10,53, 12,36, 12,66, 13,09, 13,35, 13,88, 14,15, 14,46, 15,06, 15,23, 17,42, 17,75, 18,28, 19,07, 19,52, 20,33, 21,18, 21,43, 21,74, 22,08, 22,59, 23,53, 24,21, 24,52, 24,71, 25,24, 25,85, 26,24, 26,55, 26,90, 27,43, 28,56, 29,30 y 29,51.

[0140] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como Forma C del compuesto 1 como oxalato.

[0141] La Forma C del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,13, 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 14,13, 15,33, 15,87, 16,57, 17,19, 17,50, 17,83, 18,15, 18,61, 19,24, 19,42, 20,11, 20,34, 20,64, 21,07, 21,47, 21,59, 21,91, 22,56, 22,92, 23,37, 23,87, 24,35, 25,35, 25,91, 26,47, 26,68, 27,74, 28,47 y 29,14.

[0142] En una realización, la forma C del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 15,33, 17,83, 18,15, 20,11, 21,07, 21,91 y 22,56.

[0143] En una realización adicional, la forma C del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 15,33, 17,83, 18,15, 20,11, 21,07, 21,91 y 22,56.

[0144] En otra realización adicional, la forma C del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,13, 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 14,13, 15,33, 15,87, 16,57, 17,19, 17,50, 17,83, 18,15, 18,61, 19,24, 19,42, 20,11, 20,34, 20,64, 21,07, 21,47, 21,59, 21,91, 22,56, 22,92, 23,37, 23,87, 24,35, 25,35, 25,91, 26,47, 26,68, 27,74, 28,47 y 29,14.

[0145] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como Forma A del compuesto 1 como propionato del compuesto 1.

[0146] La Forma A del compuesto 1 como propionato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la Figura 38.

[0147] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como Forma A del compuesto 1 como succinato.

[0148] La Forma A del compuesto 1 como succinato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la Figura 39.

[0149] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma A del compuesto 1 como sulfato.

[0150] La Forma A del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 13,77, 14,99, 15,42, 15,71, 16,48, 17,36, 17,66, 17,92, 18,59, 18,95, 19,36, 19,74, 20,22, 20,77, 21,38, 21,86, 22,74, 23,30, 23,70, 24,33, 25,07, 25,32, 25,67, 26,23 y 27,00.

[0151] En una realización, la forma A del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 16,48, 20,22 y 22,74.

[0152] En una realización adicional, la forma A del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 16,48, 20,22 y 22,74.

[0153] En otra realización adicional, la forma A del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 13,77, 14,99, 15,42, 15,71, 16,48, 17,36, 17,66, 17,92, 18,59, 18,95, 19,36, 19,74, 20,22, 20,77, 21,38, 21,86, 22,74, 23,30, 23,70, 24,33, 25,07, 25,32, 25,67, 26,23 y 27,00.

[0154] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma B del compuesto 1 como sulfato.

[0155] La forma B del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,27, 8,57, 9,32, 10,95, 11,29, 12,07, 12,87, 13,25, 13,82, 14,13, 14,67, 16,94, 17,21, 17,64, 19,99, 20,26, 21,03, 21,44, 22,00, 22,71, 23,85, 25,20 y 26,02.

[0156] En una realización, la forma B del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,27, 8,57, 9,32, 16,94, 19,99, 21,03, 21,44, 22,00 y 26,02.

[0157] En una realización adicional, la forma B del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,27, 8,57, 9,32, 16,94, 19,99, 21,03, 21,44, 22,00 y 26,02.

5 [0158] En otra realización adicional, la forma B del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,27, 8,57, 9,32, 10,95, 11,29, 12,07, 12,87, 13,25, 13,82, 14,13, 14,67, 16,94, 17,21, 17,64, 19,99, 20,26, 21,03, 21,44, 22,00, 22,71, 23,85, 25,20 y 26,02.

10 [0159] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma C del compuesto 1 como sulfato.

[0160] La forma C del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 3,19, 5,35, 9,04, 9,62, 10,73, 11,31, 11,60, 12,27, 12,67, 13,76, 14,31, 14,65, 15,21, 15,63, 16,11, 16,33, 16,63, 17,11, 18,32, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,16, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 22,53, 23,19, 23,79, 24,23, 24,81, 25,07, 25,41, 26,06, 26,73, 27,58, 28,16, 28,63, 28,90, 29,22, 29,47 y 29,73.

20 [0161] En una realización, la forma C del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 3,19, 5,35, 9,62, 12,27, 16,33, 17,11, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 23,79, 25,07 y 26,06.

[0162] En una realización adicional, la forma C del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 3,19, 5,35, 9,62, 12,27, 16,33, 17,11, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 23,79, 25,07 y 26,06.

25 [0163] En otra realización adicional, la forma C del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 3,19, 5,35, 9,04, 9,62, 10,73, 11,31, 11,60, 12,27, 12,67, 13,76, 14,31, 14,65, 15,21, 15,63, 16,11, 16,33, 16,63, 17,11, 18,32, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,16, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 22,53, 23,19, 23,79, 24,23, 24,81, 25,07, 25,41, 26,06, 26,73, 27,58, 28,16, 28,63, 28,90, 29,22, 29,47 y 29,73.

30 [0164] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma A del compuesto 1 como tartrato.

35 [0165] La forma A del compuesto 1 como tartrato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la Figura 43.

[0166] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma B del compuesto 1 como hemitartrato.

40 [0167] La Forma B del compuesto 1 como hemitartrato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,17, 5,66, 7,22, 9,27, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 12,77, 13,94, 14,51, 15,60, 16,06, 16,48, 17,09, 17,69, 17,90, 18,27, 18,94, 19,15, 19,59, 19,81, 20,06, 20,32, 21,23, 21,83, 22,34, 22,84, 23,53, 24,26, 24,70, 25,26, 25,80, 26,78, 27,29, 27,90, 29,04 y 29,45.

45 [0168] En una realización, la forma B del compuesto 1 como hemitartrato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,17, 5,66, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 14,51, 17,09, 21,23, 21,83, 23,53, 24,26, 25,26 y 26,78.

50 [0169] En una realización adicional, la forma B del compuesto 1 como hemitartrato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 5,17, 5,66, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 14,51, 17,09, 21,23, 21,83, 23,53, 24,26, 25,26 y 26,78.

55 [0170] En otra realización adicional, la forma B del compuesto 1 como hemitartrato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 5,17, 5,66, 7,22, 9,27, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 12,77, 13,94, 14,51, 15,60, 16,06, 16,48, 17,09, 17,69, 17,90, 18,27, 18,94, 19,15, 19,59, 19,81, 20,06, 20,32, 21,23, 21,83, 22,34, 22,84, 23,53, 24,26, 24,70, 25,26, 25,80, 26,78, 27,29, 27,90, 29,04 y 29,45.

60 [0171] En otra realización, la forma B del compuesto 1 como hemitartrato se **caracteriza por** una primera endoterma a una temperatura de aproximadamente 111 °C y una segunda endoterma a una temperatura de aproximadamente 148 °C en un termograma de DSC.

[0172] En otra realización, la forma B del compuesto 1 como hemitartrato se **caracteriza por** una pérdida de peso de aproximadamente 7,4 % en peso en el intervalo de temperatura de 39-157 °C en un termograma de TGA.

[0173] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma C del compuesto 1 como tartrato.

[0174] La Forma C del compuesto 1 como tartrato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la Figura 69.

[0175] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la forma A del compuesto 1 como tosilato.

[0176] La Forma A del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** uno o más picos en un

[0177] patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,81, 7,05, 8,52, 9,74, 10,40, 10,99, 11,26, 11,66, 12,58, 12,81, 14,28, 14,62, 15,30, 15,80, 16,03, 16,34, 17,12, 17,55, 18,03, 18,94, 19,26, 19,67, 20,31, 20,65, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 22,94, 23,07, 23,54, 23,79, 24,55, 24,88, 25,42, 25,83, 26,10, 26,53, 27,70, 28,11, 28,62, 29,18, 29,40, 29,66 y 29,83.

[0178] En una realización, la forma A del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 8,52, 9,74, 14,28, 16,03, 17,55, 18,94, 19,26, 20,31, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 23,07, 24,55 y 27,70.

[0179] En una realización adicional, la forma A del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 8,52, 9,74, 14,28, 16,03, 17,55, 18,94, 19,26, 20,31, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 23,07, 24,55 y 27,70.

[0180] En otra realización adicional, la forma A del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 5,81, 7,05, 8,52, 9,74, 10,40, 10,99, 11,26, 11,66, 12,58, 12,81, 14,28, 14,62, 15,30, 15,80, 16,03, 16,34, 17,12, 17,55, 18,03, 18,94, 19,26, 19,67, 20,31, 20,65, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 22,94, 23,07, 23,54, 23,79, 24,55, 24,88, 25,42, 25,83, 26,10, 26,53, 27,70, 28,11, 28,62, 29,18, 29,40, 29,66 y 29,83.

[0181] En otra realización, la forma A del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** una endoterma a una temperatura de aproximadamente 214 °C en un termograma de DSC. En otra realización, la forma A del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** una endoterma con una temperatura de inicio de aproximadamente 214 °C en un termograma de DSC.

[0182] En otra realización, la forma A del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** una pérdida de peso de aproximadamente el 0,9 % en peso en el intervalo de temperatura de 72-231 °C en un termograma de TGA.

[0183] En otra realización, la forma A del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** un aumento de aproximadamente el 0,9 % en peso, medido mediante DVS, cuando se transfiere de un entorno de 5 % de humedad relativa a un entorno de 95 % de humedad relativa.

[0184] En una realización de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como Forma B del compuesto 1 como tosilato.

[0185] La Forma B del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,61, 8,69, 9,25, 10,68, 12,44, 12,69, 13,76, 14,42, 14,81, 15,47, 16,08, 16,57, 17,45, 17,76, 18,44, 18,83, 19,01, 19,35, 20,42, 20,84, 21,15, 21,69, 22,09, 22,86, 23,12, 24,08, 24,53, 24,86, 25,22, 25,91, 26,33, 26,82, 27,63, 28,61, 29,11 y 29,77.

[0186] En una realización, la forma B del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,61, 9,25, 12,44, 15,47, 17,76, 19,01, 19,35, 25,91, 26,33 y 27,63.

[0187] En una realización adicional, la forma B del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,61, 9,25, 12,44, 15,47, 17,76, 19,01, 19,35, 25,91, 26,33 y 27,63.

[0188] En otra realización adicional, la forma B del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,61, 8,69, 9,25, 10,68, 12,44, 12,69, 13,76, 14,42, 14,81, 15,47, 16,08, 16,57, 17,45, 17,76, 18,44, 18,83, 19,01, 19,35, 20,42, 20,84, 21,15, 21,69, 22,09, 22,86, 23,12, 24,08, 24,53, 24,86, 25,22, 25,91, 26,33, 26,82, 27,63, 28,61, 29,11 y 29,77.

[0189] En otra realización, la forma B del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** una endoterma aguda a una temperatura de ~183 °C en un termograma de DSC. En otra realización, la forma B del compuesto 1 como tosilato se

caracteriza por una endoterma aguda con una temperatura de inicio a -183 °C en un termograma de DSC. En otra realización, la forma B del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** una endoterma aguda con un pico a una temperatura de -191 °C en un termograma de DSC.

5 [0190] En otra realización, la forma B del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** una pérdida de peso de aproximadamente el 0,7 % en peso en el intervalo de temperatura de 39-214 °C en un termograma de TGA.

10 [0191] En otra realización, la forma B del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** un aumento de aproximadamente el 0,9 % en peso, medido mediante DVS, cuando se transfiere de un entorno de 5 % de humedad relativa a un entorno de 95 % de humedad relativa.

[0192] En un aspecto, la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende una forma de sal cristalina descrita en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 [0193] En otro aspecto, que no se reivindica, la divulgación incluye un procedimiento para tratar una enfermedad, trastorno o síndrome mediado, al menos en parte, por la modulación de la actividad *in vivo* de una proteína quinasa, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una forma de sal cristalina o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

20 [0194] En un caso de este aspecto, la enfermedad, trastorno o síndrome mediado, al menos en parte, por la modulación de la actividad *in vivo* de una proteína quinasa es cáncer.

25 [0195] En otro aspecto, que no se reivindica, la divulgación incluye un procedimiento para inhibir una proteína quinasa, comprendiendo el procedimiento poner en contacto la proteína quinasa con una forma de sal cristalina o composición farmacéutica descrita en el presente documento.

[0196] En una caso de este aspecto, la proteína quinasa es Axl, Mer, c-Met, KDR o una combinación de las mismas.

30 *Formas cristalinas de la invención*

Forma 1 del compuesto 1 como besilato

35 [0197] La forma A del compuesto 1 como besilato es una sal 1:1 del compuesto 1 y ácido bencenosulfónico, y además incluye un equivalente molar de acetona en la red cristalina.

[0198] El patrón de XRPD para la forma A del compuesto 1 como besilato se proporciona en la Figura 1, y una lista de picos del patrón se proporciona en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Picos de XRPD de la forma A del compuesto 1 como besilato

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

ES 3 008 963 T3

15,96 ± 0,20	5,547 ± 0,069	13
16,21 ± 0,20	5,465 ± 0,067	4
16,40 ± 0,20	5,401 ± 0,065	15
16,73 ± 0,20	5,295 ± 0,063	21
16,86 ± 0,20	5,254 ± 0,062	14
17,38 ± 0,20	5,099 ± 0,058	7
18,32 ± 0,20	4,840 ± 0,052	2
19,07 ± 0,20	4,650 ± 0,048	9
20,07 ± 0,20	4,420 ± 0,044	10
20,26 ± 0,20	4,380 ± 0,043	10
20,51 ± 0,20	4,327 ± 0,042	100
20,94 ± 0,20	4,238 ± 0,040	66
21,45 ± 0,20	4,139 ± 0,038	14
21,60 ± 0,20	4,112 ± 0,038	27
22,30 ± 0,20	3,984 ± 0,035	4
22,90 ± 0,20	3,880 ± 0,033	8
23,05 ± 0,20	3,856 ± 0,033	12
23,28 ± 0,20	3,818 ± 0,032	7
23,71 ± 0,20	3,750 ± 0,031	4
24,28 ± 0,20	3,662 ± 0,030	6
24,97 ± 0,20	3,564 ± 0,028	9
25,30 ± 0,20	3,518 ± 0,027	48
25,69 ± 0,20	3,464 ± 0,027	18
26,33 ± 0,20	3,382 ± 0,025	6
26,71 ± 0,20	3,335 ± 0,025	20
27,29 ± 0,20	3,265 ± 0,023	3
27,65 ± 0,20	3,224 ± 0,023	3
28,07 ± 0,20	3,176 ± 0,022	7
29,22 ± 0,20	3,054 ± 0,020	4
29,50 ± 0,20	3,025 ± 0,020	5

[0199] El patrón de XRPD para la forma A del compuesto 1 como besilato se indexó con éxito, lo que sugiere que el material consiste principalmente o exclusivamente en una sola fase cristalina.

5

Datos de la celda unitaria para la forma A del compuesto 1 como besilato:

[0200]

Tipo Bravais	Triclínico
a [Å]	8,913
b [Å]	9,121
c [Å]	23,727
α [deg]	93,17
β [deg]	98,70
γ [deg]	105,12

Volumen [Å ³ /celda]	1.831,6
Contenido quirales?	No
Símbolo de extinción	P -
Grupo(s) espacial(es)	P1 (1), PT (2)

[0201] Los termogramas de DSC y TGA para la forma A del compuesto 1 como besilato se proporcionan en las Figuras 2 y 3, respectivamente. Una pérdida de peso de ~7,9 % durante las temperaturas de 39-177 °C mediante TGA corresponde a 1 equivalente molar de acetona. La DSC muestra dos endotermas amplias a ~144 °C y -170 °C.

Forma B del compuesto 1 como besilato

[0202] La forma B del compuesto 1 como besilato es el material resultante después de la desolvatación de la forma A del compuesto 1 como besilato. Se detectó como una mezcla con con la forma A de besilato.

[0203] El patrón de XRPD para la forma B del compuesto 1 como besilato se proporciona en la Figura 4.

Forma A del compuesto 1 como benzoato

[0204] La Forma A del compuesto 1 como benzoato es una sal 1:1, formada añadiendo ácido benzoico al Compuesto 1 en metanol caliente.

[0205] El patrón de XRPD para la forma A del compuesto 1 como benzoato se proporciona en la Figura 5.

Forma A del compuesto 1 como camsilato

[0206] La forma A del compuesto 1 como camsilato es una sal 1:1 del compuesto 1 y ácido alcanforsulfónico, y además incluye un equivalente molar de acetona en la red cristalina.

[0207] El patrón de XRPD para la forma A del compuesto 1 como camsilato se proporciona en la Figura 6, y una lista de picos del patrón se proporciona en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2: Picos de XRPD de la forma A del compuesto 1 como camsilato

2θ(°)	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
5,55 ± 0,20	15,916 ± 0,573	100
7,90 ± 0,20	11,179 ± 0,282	3
8,25 ± 0,20	10,704 ± 0,259	4
8,38 ± 0,20	10,545 ± 0,251	7
9,55 ± 0,20	9,250 ± 0,193	4
9,87 ± 0,20	8,951 ± 0,181	18
10,26 ± 0,20	8,617 ± 0,168	25
11,12 ± 0,20	7,951 ± 0,143	9
11,34 ± 0,20	7,800 ± 0,137	14
12,50 ± 0,20	7,075 ± 0,113	7
12,94 ± 0,20	6,837 ± 0,105	6
13,40 ± 0,20	6,601 ± 0,098	10
13,65 ± 0,20	6,480 ± 0,094	5
14,79 ± 0,20	5,986 ± 0,081	6
15,83 ± 0,20	5,593 ± 0,070	10
16,16 ± 0,20	5,480 ± 0,067	25
16,41 ± 0,20	5,397 ± 0,065	11
16,54 ± 0,20	5,354 ± 0,064	9

ES 3 008 963 T3

16,82 ± 0,20	5,266 ± 0,062	38
17,10 ± 0,20	5,180 ± 0,060	8
17,69 ± 0,20	5,010 ± 0,056	13
18,02 ± 0,20	4,918 ± 0,054	15
18,22 ± 0,20	4,866 ± 0,053	8
18,47 ± 0,20	4,799 ± 0,052	7
18,91 ± 0,20	4,689 ± 0,049	11
19,10 ± 0,20	4,643 ± 0,048	10
19,47 ± 0,20	4,556 ± 0,046	6
20,04 ± 0,20	4,427 ± 0,044	4
20,87 ± 0,20	4,254 ± 0,040	33
21,05 ± 0,20	4,218 ± 0,040	18
22,16 ± 0,20	4,008 ± 0,036	16
22,36 ± 0,20	3,973 ± 0,035	27
22,93 ± 0,20	3,876 ± 0,033	9
23,71 ± 0,20	3,750 ± 0,031	38
24,55 ± 0,20	3,623 ± 0,029	7
25,33 ± 0,20	3,513 ± 0,027	8
26,02 ± 0,20	3,421 ± 0,026	7
26,40 ± 0,20	3,373 ± 0,025	5
27,09 ± 0,20	3,289 ± 0,024	5
27,33 ± 0,20	3,260 ± 0,023	6
27,97 ± 0,20	3,187 ± 0,022	4
28,32 ± 0,20	3,149 ± 0,022	6
28,68 ± 0,20	3,110 ± 0,021	4
28,98 ± 0,20	3,078 ± 0,021	5

[0208] El patrón de XRPD se indexó con éxito.

5 Datos de la celda unitaria para la forma A del compuesto 1 como camsilato

[0209]

Tipo Bravais	Monoclínico primitivo
a [Å]	11,413
b [Å]	31,799
c [Å]	11,622
α [deg]	90
β [deg]	101,91
γ [deg]	90
Volumen [Å ³ /celda]	4127,1
Contenido quirales?	Quiral
Símbolo de extinción	P 1 2 ₁ 1
Grupo(s) espacial(es)	P2 ₁ (4)

10 [0210] Un espectro de RMN de protones para la forma A del compuesto 1 como camsilato es consistente con la estructura química del compuesto 1 con 1 equivalente molar de acetona presente.

[0211] El análisis TGA indica que el material se desolvata fácilmente al calentarse, perdiendo un 5,9 % en peso entre 38 °C y 170 °C (Figura 8), que corresponde a un equivalente molar de acetona. El termograma de DSC muestra dos endotermas amplias a 110 °C y 174 °C (Figura 7).

5 Forma B del compuesto 1 como camsilato

[0212] La forma B del compuesto 1 como camsilato es el material resultante después de la desolvatación de la forma A del compuesto 1 como camsilato.

10 [0213] El patrón de XRPD para la forma B del compuesto 1 como camsilato se proporciona en la Figura 9, y una lista de picos del patrón se proporciona en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3: Picos de XRPD de la forma B del compuesto 1 como camsilato

$2\theta(^{\circ})$	Espaciaod d (Å)	Intensidad (%)
$5,25 \pm 0,20$	$16,830 \pm 0,641$	100
$8,32 \pm 0,20$	$10,620 \pm 0,255$	3
$8,51 \pm 0,20$	$10,376 \pm 0,243$	5
$8,76 \pm 0,20$	$10,084 \pm 0,230$	6
$9,05 \pm 0,20$	$9,765 \pm 0,215$	5
$9,58 \pm 0,20$	$9,221 \pm 0,192$	6
$9,88 \pm 0,20$	$8,942 \pm 0,180$	10
$10,00 \pm 0,20$	$8,838 \pm 0,176$	10
$10,52 \pm 0,20$	$8,406 \pm 0,159$	14
$10,80 \pm 0,20$	$8,182 \pm 0,151$	10
$11,06 \pm 0,20$	$7,997 \pm 0,144$	7
$11,96 \pm 0,20$	$7,395 \pm 0,123$	4
$12,24 \pm 0,20$	$7,225 \pm 0,118$	6
$12,58 \pm 0,20$	$7,029 \pm 0,111$	3
$13,98 \pm 0,20$	$6,331 \pm 0,090$	3
$15,62 \pm 0,20$	$5,669 \pm 0,072$	9
$15,81 \pm 0,20$	$5,602 \pm 0,070$	10
$16,15 \pm 0,20$	$5,483 \pm 0,067$	18
$16,70 \pm 0,20$	$5,303 \pm 0,063$	7
$17,12 \pm 0,20$	$5,175 \pm 0,060$	5
$17,42 \pm 0,20$	$5,086 \pm 0,058$	5
$17,71 \pm 0,20$	$5,005 \pm 0,056$	9
$18,41 \pm 0,20$	$4,816 \pm 0,052$	4
$19,37 \pm 0,20$	$4,579 \pm 0,047$	4
$19,55 \pm 0,20$	$4,538 \pm 0,046$	5
$20,63 \pm 0,20$	$4,302 \pm 0,041$	4
$21,13 \pm 0,20$	$4,200 \pm 0,039$	15
$21,56 \pm 0,20$	$4,118 \pm 0,038$	27
$21,89 \pm 0,20$	$4,057 \pm 0,037$	12
$22,50 \pm 0,20$	$3,949 \pm 0,035$	8

23,04 ± 0,20	3,857 ± 0,033	3
24,43 ± 0,20	3,641 ± 0,029	5
26,08 ± 0,20	3,413 ± 0,026	3
27,07 ± 0,20	3,292 ± 0,024	3
27,97 ± 0,20	3,187 ± 0,022	5
28,22 ± 0,20	3,160 ± 0,022	4
28,73 ± 0,20	3,105 ± 0,021	3

Forma A del compuesto 1 como citrato

5 [0214] La forma A del compuesto 1 como citrato se cristalizó a partir de una mezcla 1:1 del compuesto 1 y ácido cítrico en acetona.

[0215] El patrón de XRPD para la forma A del compuesto 1 como citrato muestra que el material es una mezcla con una forma de base libre del compuesto 1. El patrón se proporciona en la Figura 10.

10 Forma B del compuesto 1 como citrato

[0216] La forma B del compuesto 1 como citrato es una sal 1:1, obtenida añadiendo 2 equivalentes molares de ácido cítrico en acetona al compuesto 1 para proporcionar una sal 1:1 del compuesto 1 y ácido cítrico.

15 [0217] El patrón de XRPD para la forma B del compuesto 1 como citrato se proporciona en la Figura 11, y el patrón de XRPD también se indexó con éxito. En la Tabla 4 a continuación se proporciona una lista de picos del patrón.

Tabla 4: Picos de XRPD de la forma B del compuesto 1 como citrato

$2\theta(^{\circ})$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
4,58 ± 0,20	19,296 ± 0,843	40
5,95 ± 0,20	14,840 ± 0,498	72
7,61 ± 0,20	11,607 ± 0,305	19
8,88 ± 0,20	9,945 ± 0,223	32
9,19 ± 0,20	9,619 ± 0,209	10
9,94 ± 0,20	8,894 ± 0,179	12
11,93 ± 0,20	7,409 ± 0,124	76
13,26 ± 0,20	6,673 ± 0,100	10
13,79 ± 0,20	6,415 ± 0,093	33
14,29 ± 0,20	6,193 ± 0,086	46
14,68 ± 0,20	6,028 ± 0,082	27
15,26 ± 0,20	5,801 ± 0,076	11
15,95 ± 0,20	5,553 ± 0,069	10
16,64 ± 0,20	5,323 ± 0,064	35
17,11 ± 0,20	5,177 ± 0,060	16
17,87 ± 0,20	4,959 ± 0,055	27
18,21 ± 0,20	4,867 ± 0,053	21
18,43 ± 0,20	4,811 ± 0,052	8
18,90 ± 0,20	4,692 ± 0,049	74
19,36 ± 0,20	4,582 ± 0,047	31
19,67 ± 0,20	4,510 ± 0,045	22

20,14 ± 0,20	4,406 ± 0,043	19
20,57 ± 0,20	4,315 ± 0,042	29
21,47 ± 0,20	4,135 ± 0,038	55
22,30 ± 0,20	3,984 ± 0,035	25
22,64 ± 0,20	3,925 ± 0,034	7
23,06 ± 0,20	3,853 ± 0,033	14
23,80 ± 0,20	3,736 ± 0,031	100
24,25 ± 0,20	3,667 ± 0,030	89
24,55 ± 0,20	3,623 ± 0,029	28
24,81 ± 0,20	3,586 ± 0,028	32
25,10 ± 0,20	3,545 ± 0,028	34
25,45 ± 0,20	3,497 ± 0,027	18
25,54 ± 0,20	3,485 ± 0,027	20
25,85 ± 0,20	3,444 ± 0,026	43
26,35 ± 0,20	3,379 ± 0,025	13
26,51 ± 0,20	3,359 ± 0,025	19
26,83 ± 0,20	3,320 ± 0,024	16
27,16 ± 0,20	3,281 ± 0,024	7
27,57 ± 0,20	3,232 ± 0,023	11
27,85 ± 0,20	3,201 ± 0,023	10
28,08 ± 0,20	3,176 ± 0,022	8
28,47 ± 0,20	3,132 ± 0,022	31

Datos de la celda unitaria para la forma B del compuesto 1 como citrato

[0218]

Tipo Bravais	Ortorrómico primitivo
a [Å]	38,495
b [Å]	23,202
c [Å]	7,473
α [deg]	90
β [deg]	90
γ [deg]	90
Volumen [Å ³ /celda]	6.674,6
Contenido quirales?	Aquiral
Símbolo de extinción	P b c a
Grupo(s) espacial(es)	Pbca (61)

5

[0219] El termograma de TGA para la forma B del compuesto 1 como citrato (Figura 13) muestra una pérdida de peso insignificante hasta que la descomposición comienza a aproximadamente 159 °C y termina a aproximadamente 220 °C. El termograma de DSC (Figura 12) también muestra una endoterminia aguda con un inicio a ~175 °C, lo que indica descomposición.

10

[0220] El análisis mediante DVS (Figura 14) indica que la muestra de la forma B del compuesto 1 como citrato experimentó un aumento de peso de aproximadamente el 4,1 % desde el 5 % hasta el 95 % de humedad relativa. El agua absorbida por la muestra se liberó a medida que la humedad relativa disminuyó del 95 % al 5 %. El análisis mediante XRPD muestra que la muestra permaneció como forma B del compuesto 1 como citrato después del análisis mediante DVS.

15

Forma A del compuesto 1 como esilato

[0221] La forma A del compuesto 1 como esilato es una sal 1:1 del compuesto 1 y ácido etanosulfónico, y además incluye un equivalente molar de acetona en la red cristalina.

5 [0222] El patrón de XRPD para la forma A del compuesto 1 como esilato se proporciona en la Figura 15, y una lista de picos del patrón se proporciona en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5: Picos de XRPD de la forma A del compuesto 1 como esilato

$2\theta(^{\circ})$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
3,97 ± 0,20	22,255 ± 1,122	86
7,95 ± 0,20	11,119 ± 0,279	100
9,89 ± 0,20	8,937 ± 0,180	38
10,62 ± 0,20	8,322 ± 0,156	63
10,92 ± 0,20	8,096 ± 0,148	12
11,03 ± 0,20	8,012 ± 0,145	12
11,34 ± 0,20	7,798 ± 0,137	6
11,77 ± 0,20	7,516 ± 0,127	16
12,03 ± 0,20	7,348 ± 0,122	5
12,53 ± 0,20	7,057 ± 0,112	11
12,71 ± 0,20	6,960 ± 0,109	6
13,27 ± 0,20	6,665 ± 0,100	54
14,00 ± 0,20	6,321 ± 0,090	13
14,70 ± 0,20	6,021 ± 0,081	5
15,08 ± 0,20	5,870 ± 0,077	42
15,94 ± 0,20	5,554 ± 0,069	17
16,17 ± 0,20	5,477 ± 0,067	40
16,92 ± 0,20	5,236 ± 0,061	32
17,01 ± 0,20	5,209 ± 0,061	33
17,19 ± 0,20	5,155 ± 0,060	7
17,35 ± 0,20	5,108 ± 0,058	6
17,61 ± 0,20	5,033 ± 0,057	7
18,15 ± 0,20	4,883 ± 0,053	16
18,76 ± 0,20	4,727 ± 0,050	5
19,03 ± 0,20	4,661 ± 0,049	8
19,66 ± 0,20	4,511 ± 0,045	18
19,89 ± 0,20	4,461 ± 0,044	8
20,26 ± 0,20	4,380 ± 0,043	22
20,65 ± 0,20	4,297 ± 0,041	87
20,78 ± 0,20	4,272 ± 0,041	81
21,44 ± 0,20	4,141 ± 0,038	47
22,08 ± 0,20	4,022 ± 0,036	51
23,14 ± 0,20	3,840 ± 0,033	10
23,27 ± 0,20	3,820 ± 0,032	11

23,99 ± 0,20	3,706 ± 0,030	42
24,32 ± 0,20	3,657 ± 0,030	17
25,43 ± 0,20	3,500 ± 0,027	62
25,66 ± 0,20	3,469 ± 0,027	26
25,85 ± 0,20	3,444 ± 0,026	17
26,52 ± 0,20	3,358 ± 0,025	35
26,87 ± 0,20	3,315 ± 0,024	9
27,61 ± 0,20	3,228 ± 0,023	7
27,96 ± 0,20	3,189 ± 0,022	18
28,18 ± 0,20	3,164 ± 0,022	22
28,40 ± 0,20	3,140 ± 0,022	13
28,91 ± 0,20	3,085 ± 0,021	7

[0223] El patrón de XRPD se indexó con éxito.

Datos de la celda unitaria para la forma A del compuesto 1 como esilato

[0224]

Tipo Bravais	Triclínico
a [Å]	8,593
b [Å]	9,223
c [Å]	22,439
α [deg]	94,60
β [deg]	95,3
γ [deg]	103,05
Volumen [Å ³ /celda]	1.715,6
Contenido quirales?	No especificado
Símbolo de extinción	P -
Grupo(s) espacial(es)	P1 (1), P1 (2)

[0225] El termograma de DSC para la forma A del compuesto 1 como esilato se proporciona en la Figura 16, y muestra endotermas a ~69 °C, ~156 °C y ~190 °C. El termograma de TGA (Figura 17) muestra que el material experimenta una pérdida de peso del -8,5% del intervalo de temperatura de 38-188 °C, lo que es consistente con la pérdida de un equivalente molar de acetona.

Forma B del compuesto 1 como esilato

[0226] La forma B del compuesto 1 como esilato se formó mediante la desolvatación de la forma A del compuesto 1 como esilato, y se determinó que era una mezcla con la forma A del compuesto 1 como esilato. Esta forma no se caracterizó posteriormente.

[0227] El patrón de XRPD para la forma B del compuesto 1 como esilato se proporciona en la Figura 18.

Forma A del compuesto 1 como HBr

[0228] La forma A del compuesto 1 como HBr es una sal 1:1, formada por la adición de HBr al Compuesto 1 en una suspensión de acetona caliente.

[0229] El patrón de XRPD para la forma A del compuesto 1 como HBr se proporciona en la Figura 19.

Forma B del compuesto 1 como HBr

[0230] La forma B del compuesto 1 como HBr es una sal 1:1, formada por la adición de 1 equivalente molar de HBr al Compuesto 1 en una suspensión de MEK caliente.

[0231] El patrón de XRPD para la forma B del compuesto 1 como HBr se proporciona en la Figura 20, y una lista de picos del patrón se proporciona en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6: Picos de XRPD de la forma B del compuesto 1 como HBr

$2\theta(^{\circ})$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
$5,26 \pm 0,20$	$16,777 \pm 0,637$	100
$8,29 \pm 0,20$	$10,661 \pm 0,257$	5
$9,75 \pm 0,20$	$9,068 \pm 0,186$	10
$9,91 \pm 0,20$	$8,916 \pm 0,179$	26
$10,56 \pm 0,20$	$8,367 \pm 0,158$	11
$10,72 \pm 0,20$	$8,243 \pm 0,153$	22
$12,25 \pm 0,20$	$7,219 \pm 0,117$	4
$12,50 \pm 0,20$	$7,075 \pm 0,113$	6
$12,75 \pm 0,20$	$6,938 \pm 0,108$	9
$13,31 \pm 0,20$	$6,648 \pm 0,099$	11
$13,54 \pm 0,20$	$6,535 \pm 0,096$	10
$14,11 \pm 0,20$	$6,270 \pm 0,088$	6
$14,72 \pm 0,20$	$6,011 \pm 0,081$	12
$14,89 \pm 0,20$	$5,943 \pm 0,079$	5
$15,87 \pm 0,20$	$5,581 \pm 0,070$	8
$16,29 \pm 0,20$	$5,438 \pm 0,066$	7
$16,50 \pm 0,20$	$5,368 \pm 0,065$	16
$17,36 \pm 0,20$	$5,104 \pm 0,058$	7
$17,78 \pm 0,20$	$4,984 \pm 0,056$	12
$18,09 \pm 0,20$	$4,899 \pm 0,054$	14
$18,44 \pm 0,20$	$4,808 \pm 0,052$	15
$18,75 \pm 0,20$	$4,728 \pm 0,050$	5
$19,12 \pm 0,20$	$4,637 \pm 0,048$	12
$19,24 \pm 0,20$	$4,609 \pm 0,047$	12
$19,56 \pm 0,20$	$4,535 \pm 0,046$	15
$19,92 \pm 0,20$	$4,453 \pm 0,044$	13
$20,40 \pm 0,20$	$4,350 \pm 0,042$	19
$20,55 \pm 0,20$	$4,319 \pm 0,042$	24
$20,69 \pm 0,20$	$4,290 \pm 0,041$	30
$21,18 \pm 0,20$	$4,191 \pm 0,039$	31
$22,09 \pm 0,20$	$4,021 \pm 0,036$	80
$22,64 \pm 0,20$	$3,924 \pm 0,034$	10
$23,24 \pm 0,20$	$3,825 \pm 0,032$	43
$24,56 \pm 0,20$	$3,622 \pm 0,029$	44
$25,80 \pm 0,20$	$3,450 \pm 0,026$	28
$26,52 \pm 0,20$	$3,358 \pm 0,025$	11
$27,23 \pm 0,20$	$3,272 \pm 0,024$	10
$27,43 \pm 0,20$	$3,249 \pm 0,023$	7

28,13 ± 0,20	3,169 ± 0,022	7
28,46 ± 0,20	3,134 ± 0,022	11
28,76 ± 0,20	3,101 ± 0,021	6
29,08 ± 0,20	3,069 ± 0,021	5
29,66 ± 0,20	3,009 ± 0,020	13
30,07 ± 0,20	2,970 ± 0,019	13

[0232] El XRPD para la forma B del compuesto 1 como HBr se indexó con éxito.

Datos de la celda unitaria para la forma B del compuesto 1 como HBr

[0233]

Tipo Bravais	Monoclínico primitivo
a [Å]	10,652
b [Å]	9,460
c [Å]	33,496
α [deg]	90
β [deg]	91,13
γ [deg]	90
Volumen [Å ³ /celda]	3.374,7
Contenido quirales?	Aquiral
Símbolo de extinción	P 1 2 ₁ /c 1
Grupo(s) espacial(es)	P2 ₁ /c (14)

Forma A del compuesto 1 como lactato

[0234] La forma A del compuesto 1 como lactato se formó añadiendo un equivalente molar de ácido láctico al compuesto 1 en una suspensión de acetona caliente. Se determinó que el material era una mezcla con una forma cristalina de la base libre del compuesto 1.

[0235] El patrón de XRPD para la forma A del compuesto 1 como lactato se proporciona en la Figura 21.

Forma A del compuesto 1 como malato

[0236] La forma A del compuesto 1 como malato se preparó añadiendo ácido L-málico al compuesto 1 en acetona. Se determinó que el material era una mezcla con una forma cristalina de la base libre del compuesto 1.

[0237] El patrón de XRPD para la forma A del compuesto 1 como malato se proporciona en la Figura 22.

Forma A del compuesto 1 como maleato

[0238] La Forma A del compuesto 1 como maleato es una sal 1:1 que se obtiene añadiendo ácido maleico acuoso a una suspensión del compuesto 1 en MEK o acetona caliente.

[0239] El patrón de XRPD para la forma A del compuesto 1 como maleato se proporciona en la Figura 23, y una lista de picos del patrón se proporciona en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7: Picos de XRPD de la forma A de compuesto 1 como maleato

$2\theta(^{\circ})$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
7,58 ± 0,20	11,659 ± 0,307	9
8,34 ± 0,20	10,593 ± 0,254	7
10,92 ± 0,20	8,094 ± 0,148	34
12,38 ± 0,20	7,141 ± 0,115	8
12,87 ± 0,20	6,874 ± 0,106	13
14,17 ± 0,20	6,244 ± 0,088	4

15,13 ± 0,20	5,852 ± 0,077	47
15,78 ± 0,20	5,612 ± 0,071	20
16,43 ± 0,20	5,389 ± 0,065	21
16,91 ± 0,20	5,238 ± 0,061	7
17,51 ± 0,20	5,060 ± 0,057	7
18,09 ± 0,20	4,900 ± 0,054	27
18,71 ± 0,20	4,738 ± 0,050	21
20,30 ± 0,20	4,372 ± 0,043	23
21,60 ± 0,20	4,111 ± 0,038	14
21,99 ± 0,20	4,039 ± 0,036	26
22,30 ± 0,20	3,983 ± 0,035	34
22,49 ± 0,20	3,951 ± 0,035	100
23,32 ± 0,20	3,811 ± 0,032	24
23,56 ± 0,20	3,773 ± 0,032	80
23,92 ± 0,20	3,718 ± 0,031	11
24,79 ± 0,20	3,588 ± 0,028	48
26,04 ± 0,20	3,419 ± 0,026	12
26,41 ± 0,20	3,372 ± 0,025	30
26,92 ± 0,20	3,309 ± 0,024	39
27,62 ± 0,20	3,228 ± 0,023	18
28,18 ± 0,20	3,164 ± 0,022	8
28,54 ± 0,20	3,125 ± 0,021	6
29,01 ± 0,20	3,075 ± 0,021	23

[0240] El patrón de XRPD de la forma A del compuesto 1 como maleato se indexó con éxito, lo que indica que el material está compuesto de una sola fase cristalina.

5 Datos de la celda unitaria para la forma A del compuesto 1 como maleato

[0241]

Tipo Bravais	Triclínico
a [Å]	6,264
b [Å]	15,319
c [Å]	16,232
α [deg]	95,43
β [deg]	90,51
γ [deg]	94,67
Volumen [Å ³ /celda]	1.545,1
Contenido quirales?	Aquiral
Símbolo de extinción	P -
Grupo(s) espacial(es)	P1 (1), P1 (2)

10 [0242] La curva del termograma de TGA (Figura 25) muestra una pérdida de peso de -3,1% en el intervalo de temperatura de 42-146 °C, principalmente por encima de ~117 °C, probablemente debido a la descomposición del ácido maleico. La curva del termograma de DSC (Figura 24) presenta una única endoterma amplia con un inicio de ~117 °C.

15 [0243] Imágenes de platina caliente (Figuras 26A - 26E) para la forma A del compuesto 1 como maleato, confirman el evento como la fusión.

[0244] La isoterma de DVS (Figura 27) indica ganancias/pérdidas de -2,5% de peso a través del experimento de sorción/desorción (HR = 5% - 95%).

5 [0245] El material recuperado del experimento permaneció sin cambios y se identificó como la forma A del compuesto 1 como maleato por XRPD.

Forma B del compuesto 1 como maleato

10 [0246] La forma B del compuesto 1 como maleato se produjo en el procedimiento escalado para producir la forma A del compuesto 1 como maleato en acetona. La forma B del compuesto 1 como maleato solo se fabricó como una mezcla con la forma A del compuesto 1 como maleato.

[0247] El patrón de XRPD para la forma B del compuesto 1 como maleato se proporciona en la Figura 28.

15 Forma A del compuesto 1 como mesilato

[0248] La forma A del compuesto 1 como mesilato es una sal 1:1, producida mediante la suspensión del compuesto 1 y ácido metanosulfónico en THF a temperatura ambiente.

20 [0249] El patrón de XRPD para la forma A del compuesto 1 como mesilato se proporciona en la Figura 29, y una lista de picos del patrón se proporciona en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8: Picos de XRPD de la forma A del compuesto 1 como mesilato

2θ(°)	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
5,06 ± 0,20	17,449 ± 0,689	26
6,65 ± 0,20	13,274 ± 0,399	14
7,66 ± 0,20	11,534 ± 0,301	100
8,35 ± 0,20	10,587 ± 0,253	6
10,16 ± 0,20	8,701 ± 0,171	11
10,72 ± 0,20	8,247 ± 0,153	7
11,98 ± 0,20	7,385 ± 0,123	14
12,62 ± 0,20	7,010 ± 0,111	17
13,32 ± 0,20	6,642 ± 0,099	16
14,41 ± 0,20	6,143 ± 0,085	9
14,79 ± 0,20	5,984 ± 0,080	21
15,42 ± 0,20	5,742 ± 0,074	28
15,72 ± 0,20	5,631 ± 0,071	10
15,89 ± 0,20	5,573 ± 0,070	8
16,23 ± 0,20	5,457 ± 0,067	23
16,77 ± 0,20	5,284 ± 0,063	11
17,20 ± 0,20	5,151 ± 0,059	25
17,59 ± 0,20	5,039 ± 0,057	36
18,08 ± 0,20	4,903 ± 0,054	17
18,40 ± 0,20	4,819 ± 0,052	24
18,81 ± 0,20	4,713 ± 0,050	17
19,33 ± 0,20	4,588 ± 0,047	39
19,53 ± 0,20	4,541 ± 0,046	24
19,71 ± 0,20	4,501 ± 0,045	16

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

[0250] El patrón de XRPD de la forma A del compuesto 1 como mesilato se indexó con éxito, lo que indica que el material está compuesto de una sola fase cristalina.

- 5 Datos de la celda unitaria para la forma A del compuesto 1 como mesilato.

[0251]

Tipo Bravais	Ortorrómico primitivo
a [Å]	6,369
b [Å]	23,054
c [Å]	26,467
α [deg]	90
β [deg]	90
γ [deg]	90
Volumen [Å ³ /celda]	3.886,2
Contenido quirales?	Aquiral
Símbolo de extinción	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Grupo(s) espacial(es)	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

Forma B del compuesto 1 como mesilato

- 10 [0252] La forma B del compuesto 1 como mesilato es una sal 1:1, producida mezclando el compuesto 1 y ácido metanosulfónico en cloroformo caliente. El material también incluye aproximadamente ~1,5 moles de cloroformo por mol del compuesto 1.
- 15 [0253] El patrón de XRPD para la forma B del compuesto 1 como mesilato se proporciona en la Figura 30, y una lista de picos del patrón se proporciona en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9: Picos de XRPD de la forma B del compuesto 1 como mesilato

2θ (°)	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
5,14 ± 0,20	17,169 ± 0,667	16
6,62 ± 0,20	13,336 ± 0,402	14

ES 3 008 963 T3

7,72 ± 0,20	11,441 ± 0,296	16
7,89 ± 0,20	11,193 ± 0,283	10
10,33 ± 0,20	8,556 ± 0,165	12
10,73 ± 0,20	8,240 ± 0,153	8
12,74 ± 0,20	6,945 ± 0,109	26
13,31 ± 0,20	6,646 ± 0,099	10
13,88 ± 0,20	6,377 ± 0,091	8
14,23 ± 0,20	6,220 ± 0,087	17
14,61 ± 0,20	6,057 ± 0,082	35
15,21 ± 0,20	5,822 ± 0,076	44
15,52 ± 0,20	5,704 ± 0,073	24
15,87 ± 0,20	5,580 ± 0,070	12
16,17 ± 0,20	5,477 ± 0,067	38
17,18 ± 0,20	5,157 ± 0,060	78
17,41 ± 0,20	5,090 ± 0,058	42
17,88 ± 0,20	4,956 ± 0,055	12
18,15 ± 0,20	4,883 ± 0,053	23
18,46 ± 0,20	4,802 ± 0,052	36
18,73 ± 0,20	4,733 ± 0,050	23
19,13 ± 0,20	4,636 ± 0,048	60
19,54 ± 0,20	4,539 ± 0,046	35
20,15 ± 0,20	4,403 ± 0,043	40
20,53 ± 0,20	4,323 ± 0,042	34
20,75 ± 0,20	4,278 ± 0,041	75
20,98 ± 0,20	4,230 ± 0,040	47
21,27 ± 0,20	4,173 ± 0,039	49
21,60 ± 0,20	4,110 ± 0,038	55
22,03 ± 0,20	4,032 ± 0,036	100
22,28 ± 0,20	3,986 ± 0,035	27
23,07 ± 0,20	3,852 ± 0,033	31
23,32 ± 0,20	3,811 ± 0,032	72
24,16 ± 0,20	3,681 ± 0,030	34
24,42 ± 0,20	3,642 ± 0,029	50
24,87 ± 0,20	3,577 ± 0,028	37
25,13 ± 0,20	3,541 ± 0,028	34
25,64 ± 0,20	3,472 ± 0,027	26
26,24 ± 0,20	3,393 ± 0,025	22
26,95 ± 0,20	3,306 ± 0,024	18
27,17 ± 0,20	3,279 ± 0,024	17
27,49 ± 0,20	3,242 ± 0,023	21

27,77 ± 0,20	3,210 ± 0,023	17
28,42 ± 0,20	3,138 ± 0,022	19
29,54 ± 0,20	3,022 ± 0,020	30

[0254] El patrón de XRPD de la forma B del compuesto 1 como mesilato se indexó con éxito, lo que indica que el material está compuesto de una sola fase cristalina.

5 Datos de la celda unitaria para la forma B del compuesto 1 como mesilato

[0255]

Tipo Bravais	Ortorrómbico primitivo
a [Å]	6,472
b [Å]	22,323
c [Å]	26,607
α [deg]	90
β [deg]	90
γ [deg]	90
Volumen [Å ³ /celda]	3.884,0
Contenido quirales?	No especificado
Símbolo de extinción	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Grupo(s) espacial(es)	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

Forma C del compuesto 1 como mesilato

10

[0256] La forma C del compuesto 1 como mesilato es una sal 1:1 producida mezclando el compuesto 1 y ácido metanosulfónico en metanol caliente. El material también tenía ~0,1 equivalentes molares de metanol.

15

[0257] El patrón de XRPD para la forma C del compuesto 1 como mesilato se proporciona en la Figura 31, y una lista de picos del patrón se proporciona en la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10: Picos de XRPD de la forma C del compuesto 1 como mesilato

2θ (°)	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
7,55 ± 0,20	11,702 ± 0,310	22
9,53 ± 0,20	9,278 ± 0,194	100
10,25 ± 0,20	8,621 ± 0,168	7
11,04 ± 0,20	8,008 ± 0,145	15
11,49 ± 0,20	7,692 ± 0,133	28
11,65 ± 0,20	7,587 ± 0,130	16
12,24 ± 0,20	7,223 ± 0,118	8
12,51 ± 0,20	7,072 ± 0,113	23
13,88 ± 0,20	6,373 ± 0,091	23
14,44 ± 0,20	6,129 ± 0,084	25
15,36 ± 0,20	5,765 ± 0,075	11
15,66 ± 0,20	5,653 ± 0,072	9
16,29 ± 0,20	5,437 ± 0,066	14
16,58 ± 0,20	5,342 ± 0,064	23
17,16 ± 0,20	5,164 ± 0,060	8
17,54 ± 0,20	5,053 ± 0,057	23
19,04 ± 0,20	4,659 ± 0,048	49
19,20 ± 0,20	4,618 ± 0,048	22

19,79 ± 0,20	4,482 ± 0,045	20
20,54 ± 0,20	4,322 ± 0,042	47
21,12 ± 0,20	4,203 ± 0,039	58
21,24 ± 0,20	4,179 ± 0,039	64
21,62 ± 0,20	4,106 ± 0,038	9
22,22 ± 0,20	3,998 ± 0,036	24
23,15 ± 0,20	3,839 ± 0,033	78
23,57 ± 0,20	3,772 ± 0,032	39
23,99 ± 0,20	3,706 ± 0,030	35
24,61 ± 0,20	3,615 ± 0,029	15
24,77 ± 0,20	3,591 ± 0,029	18
25,22 ± 0,20	3,528 ± 0,028	37
25,61 ± 0,20	3,475 ± 0,027	10
25,99 ± 0,20	3,426 ± 0,026	9
26,60 ± 0,20	3,348 ± 0,025	10
26,89 ± 0,20	3,312 ± 0,024	11
27,29 ± 0,20	3,265 ± 0,023	10
27,91 ± 0,20	3,194 ± 0,022	28
29,03 ± 0,20	3,074 ± 0,021	16
29,29 ± 0,20	3,047 ± 0,020	9

[0258] El patrón de XRPD de la forma C del compuesto 1 como mesilato se indexó con éxito, lo que indica que el material está compuesto de una sola fase cristalina.

5 Datos de la celda unitaria para a forma C del compuesto 1 como mesilato

[0259]

Tipo Bravais	Triclínico
a [Å]	8,884
b [Å]	11,922
c [Å]	15,312
α [deg]	88,79
β [deg]	81,68
γ [deg]	78,70
Volumen [Å ³ /celda]	1.573,6
Contenido quirales?	No especificado
Símbolo de extinción	P -
Grupo(s) espacial(es)	P1 (1), P1 (2)

10 [0260] El termograma de DSC para la forma C del compuesto 1 como mesilato se proporciona en la Figura 32 y muestra una endoterma amplia con un pico a aproximadamente 69 °C, en donde la endoterma tiene un límite inferior de aproximadamente 36 y un límite superior de aproximadamente 96 °C. El termograma también muestra otra endoterma aguda con un pico a aproximadamente 208 °C, en donde la endoterma tiene un límite inferior de aproximadamente 169 y un límite superior de aproximadamente 219 °C. El TGA, Figura 33, indica una pérdida de peso del -2,3% en el intervalo de temperatura de 38-115 °C, lo que corresponde a ~0,08 equivalentes molares de metanol.

15 [0261] La isoterma de DVS (Figura 34) indica ganancias/pérdidas de aproximadamente 5,1% de peso a través del experimento de sorción/desorción (HR = 5% - 95%).

20 Forma A del compuesto 1 como oxalato

[0262] La forma A del compuesto 1 como oxalato es una sal 1:1 producida agregando ácido oxálico en acetona caliente al Compuesto 1 y formando una suspensión.

5 [0263] El patrón de XRPD para la forma A del compuesto 1 como oxalato se proporciona en la Figura 35, y una lista de picos del patrón se proporciona en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11: Picos de XRPD de la forma A de oxalato del compuesto 1

$2\theta(^{\circ})$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
$4,90 \pm 0,20$	$18,008 \pm 0,734$	62
$5,25 \pm 0,20$	$16,811 \pm 0,640$	100
$6,20 \pm 0,20$	$14,248 \pm 0,459$	5
$8,05 \pm 0,20$	$10,969 \pm 0,272$	8
$9,87 \pm 0,20$	$8,951 \pm 0,181$	24
$10,54 \pm 0,20$	$8,389 \pm 0,159$	21
$12,29 \pm 0,20$	$7,195 \pm 0,117$	41
$14,79 \pm 0,20$	$5,985 \pm 0,080$	7
$15,35 \pm 0,20$	$5,768 \pm 0,075$	28
$15,84 \pm 0,20$	$5,589 \pm 0,070$	9
$16,49 \pm 0,20$	$5,371 \pm 0,065$	12
$16,89 \pm 0,20$	$5,246 \pm 0,062$	5
$17,55 \pm 0,20$	$5,049 \pm 0,057$	7
$18,27 \pm 0,20$	$4,852 \pm 0,053$	5
$18,67 \pm 0,20$	$4,750 \pm 0,050$	32
$19,12 \pm 0,20$	$4,638 \pm 0,048$	12
$19,40 \pm 0,20$	$4,572 \pm 0,047$	22
$19,81 \pm 0,20$	$4,478 \pm 0,045$	32
$20,26 \pm 0,20$	$4,380 \pm 0,043$	31
$20,50 \pm 0,20$	$4,329 \pm 0,042$	12
$21,06 \pm 0,20$	$4,215 \pm 0,040$	10
$21,74 \pm 0,20$	$4,084 \pm 0,037$	21
$22,17 \pm 0,20$	$4,007 \pm 0,036$	17
$22,93 \pm 0,20$	$3,876 \pm 0,033$	46
$23,26 \pm 0,20$	$3,822 \pm 0,032$	20
$23,50 \pm 0,20$	$3,782 \pm 0,032$	23
$23,81 \pm 0,20$	$3,734 \pm 0,031$	18
$24,66 \pm 0,20$	$3,607 \pm 0,029$	30
$25,06 \pm 0,20$	$3,550 \pm 0,028$	11
$25,95 \pm 0,20$	$3,431 \pm 0,026$	20
$26,90 \pm 0,20$	$3,312 \pm 0,024$	7
$27,82 \pm 0,20$	$3,204 \pm 0,023$	9
$28,24 \pm 0,20$	$3,157 \pm 0,022$	17

Forma B del compuesto 1 como oxalato

[0264] La forma B del compuesto 1 como oxalato es una sal 1:1 producida agregando ácido oxálico acuoso al Compuesto 1 en MEK caliente y formando una suspensión.

5 [0265] El patrón de XRPD para la forma B del compuesto 1 como oxalato se proporciona en la Figura 36, y una lista de picos del patrón se proporciona en la Tabla 12 a continuación.

Tabla 12: Picos de XRPD de la forma B del compuesto 1 como oxalato

$2\theta(^{\circ})$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
4,20 ± 0,20	21,026 ± 1,001	34
7,59 ± 0,20	11,640 ± 0,306	100
8,02 ± 0,20	11,013 ± 0,274	16
8,42 ± 0,20	10,496 ± 0,249	15
10,53 ± 0,20	8,391 ± 0,159	90
12,36 ± 0,20	7,154 ± 0,115	13
12,66 ± 0,20	6,989 ± 0,110	21
13,09 ± 0,20	6,759 ± 0,103	19
13,35 ± 0,20	6,629 ± 0,099	27
13,88 ± 0,20	6,377 ± 0,091	16
14,15 ± 0,20	6,254 ± 0,088	15
14,46 ± 0,20	6,119 ± 0,084	14
15,06 ± 0,20	5,878 ± 0,078	40
15,23 ± 0,20	5,815 ± 0,076	59
17,42 ± 0,20	5,088 ± 0,058	21
17,75 ± 0,20	4,994 ± 0,056	29
18,28 ± 0,20	4,850 ± 0,053	20
19,07 ± 0,20	4,649 ± 0,048	19
19,52 ± 0,20	4,544 ± 0,046	32
20,33 ± 0,20	4,365 ± 0,042	19
21,18 ± 0,20	4,190 ± 0,039	44
21,43 ± 0,20	4,143 ± 0,038	37
21,74 ± 0,20	4,085 ± 0,037	24
22,08 ± 0,20	4,022 ± 0,036	29
22,59 ± 0,20	3,932 ± 0,034	43
23,53 ± 0,20	3,778 ± 0,032	19
24,21 ± 0,20	3,673 ± 0,030	37
24,52 ± 0,20	3,627 ± 0,029	28
24,71 ± 0,20	3,600 ± 0,029	25
25,24 ± 0,20	3,525 ± 0,027	19
25,85 ± 0,20	3,444 ± 0,026	41
26,24 ± 0,20	3,393 ± 0,025	26
26,55 ± 0,20	3,355 ± 0,025	30
26,90 ± 0,20	3,312 ± 0,024	28

27,43 ± 0,20	3,249 ± 0,023	24
28,56 ± 0,20	3,123 ± 0,021	29
29,30 ± 0,20	3,045 ± 0,020	17
29,51 ± 0,20	3,024 ± 0,020	21

Forma C del compuesto 1 como oxalato

5 [0266] La forma C del compuesto 1 como oxalato es una sal 1:1 producida agregando ácido oxálico en TFE caliente al Compuesto 1 y formando una suspensión.

[0267] El patrón de XRPD para la forma C del compuesto 1 como oxalato se proporciona en la Figura 37, y una lista de picos del patrón se proporciona en la Tabla 13 a continuación.

10

Tabla 13: Picos de XRPD de la forma C del compuesto 1 como oxalato

2θ(°)	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
4,13 ± 0,20	21,391 ± 1,036	30
7,70 ± 0,20	11,473 ± 0,298	98
10,29 ± 0,20	8,594 ± 0,167	34
10,59 ± 0,20	8,351 ± 0,157	53
13,09 ± 0,20	6,760 ± 0,103	51
13,70 ± 0,20	6,459 ± 0,094	76
14,13 ± 0,20	6,261 ± 0,088	13
15,33 ± 0,20	5,774 ± 0,075	100
15,87 ± 0,20	5,580 ± 0,070	12
16,57 ± 0,20	5,346 ± 0,064	12
17,19 ± 0,20	5,154 ± 0,060	15
17,50 ± 0,20	5,063 ± 0,057	19
17,83 ± 0,20	4,971 ± 0,055	42
18,15 ± 0,20	4,883 ± 0,053	39
18,61 ± 0,20	4,764 ± 0,051	14
19,24 ± 0,20	4,610 ± 0,047	22
19,42 ± 0,20	4,567 ± 0,047	18
20,11 ± 0,20	4,412 ± 0,043	49
20,34 ± 0,20	4,362 ± 0,042	34
20,64 ± 0,20	4,299 ± 0,041	37
21,07 ± 0,20	4,212 ± 0,040	69
21,47 ± 0,20	4,135 ± 0,038	35
21,59 ± 0,20	4,112 ± 0,038	36
21,91 ± 0,20	4,053 ± 0,037	67
22,56 ± 0,20	3,937 ± 0,034	69
22,92 ± 0,20	3,877 ± 0,033	20
23,37 ± 0,20	3,804 ± 0,032	34
23,87 ± 0,20	3,725 ± 0,031	39

24,35 ± 0,20	3,653 ± 0,030	18
25,35 ± 0,20	3,511 ± 0,027	33
25,91 ± 0,20	3,436 ± 0,026	33
26,47 ± 0,20	3,364 ± 0,025	31
26,68 ± 0,20	3,338 ± 0,025	36
27,74 ± 0,20	3,213 ± 0,023	32
28,47 ± 0,20	3,132 ± 0,022	27
29,14 ± 0,20	3,062 ± 0,021	25

Forma A del compuesto 1 como propionato

5 [0268] La Forma A del compuesto 1 como propionato es una sal 1:1 producida añadiendo ácido propiónico al Compuesto 1 y suspendiéndola en acetona caliente. La Forma A del compuesto 1 como propionato se formó solamente como una parte menor de una mezcla con una forma de base libre del compuesto 1.

[0269] El patrón de XRPD para la forma A del compuesto 1 como propionato se proporciona en la Figura 38.

10 Forma A del compuesto 1 como succinato

[0270] La forma A del compuesto 1 como succinato es una sal producida añadiendo uno o dos equivalentes molares de ácido succínico al Compuesto 1 y suspendiéndolo en acetona caliente. La forma A del compuesto 1 como succinato solo se formó como una mezcla con una forma de base libre del compuesto 1.

15 [0271] El patrón de XRPD para la forma A del compuesto 1 como succinato se proporciona en la Figura 39.

Forma A del compuesto 1 como sulfato

20 [0272] La forma A del compuesto 1 como sulfato es una sal 1:1 producida añadiendo un equivalente molar de ácido sulfúrico al compuesto 1 en THF.

[0273] El patrón de XRPD para la forma A del compuesto 1 como sulfato se proporciona en la Figura 40, y una lista de picos del patrón se proporciona en la Tabla 14 a continuación.

25

Tabla 14: Picos de XRPD de la forma A del compuesto 1 como sulfato

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

18,59 ± 0,20	4,768 ± 0,051	11
18,95 ± 0,20	4,680 ± 0,049	12
19,36 ± 0,20	4,581 ± 0,047	18
19,74 ± 0,20	4,493 ± 0,045	23
20,22 ± 0,20	4,388 ± 0,043	35
20,77 ± 0,20	4,272 ± 0,041	25
21,38 ± 0,20	4,153 ± 0,038	17
21,86 ± 0,20	4,063 ± 0,037	13
22,74 ± 0,20	3,907 ± 0,034	39
23,30 ± 0,20	3,814 ± 0,032	15
23,70 ± 0,20	3,751 ± 0,031	12
24,33 ± 0,20	3,655 ± 0,030	14
25,07 ± 0,20	3,549 ± 0,028	11
25,32 ± 0,20	3,515 ± 0,027	14
25,67 ± 0,20	3,467 ± 0,027	13
26,23 ± 0,20	3,395 ± 0,025	19
27,00 ± 0,20	3,299 ± 0,024	15

[0274] Forma B del compuesto 1 como sulfato

5 [0275] La forma B del compuesto 1 como sulfato es una sal 1:1 producida añadiendo un equivalente molar de ácido sulfúrico al compuesto 1 en metanol caliente.

[0276] El patrón de XRPD para la forma B del compuesto 1 como sulfato se proporciona en la Figura 41, y una lista de picos del patrón se proporciona en la Tabla 15 a continuación.

10

Tabla 15: Picos de XRPD de la forma B del compuesto 1 como sulfato

2 Θ (°)	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
4,27 ± 0,20	20,683 ± 0,969	100
8,57 ± 0,20	10,313 ± 0,240	75
9,32 ± 0,20	9,481 ± 0,203	94
10,95 ± 0,20	8,071 ± 0,147	16
11,29 ± 0,20	7,834 ± 0,138	18
12,07 ± 0,20	7,329 ± 0,121	13
12,87 ± 0,20	6,875 ± 0,106	15
13,25 ± 0,20	6,678 ± 0,100	15
13,82 ± 0,20	6,404 ± 0,092	21
14,13 ± 0,20	6,264 ± 0,088	25
14,67 ± 0,20	6,032 ± 0,082	20
16,94 ± 0,20	5,230 ± 0,061	32
17,21 ± 0,20	5,147 ± 0,059	23
17,64 ± 0,20	5,024 ± 0,057	17
19,99 ± 0,20	4,439 ± 0,044	48

20,26 ± 0,20	4,380 ± 0,043	26
21,03 ± 0,20	4,221 ± 0,040	67
21,44 ± 0,20	4,141 ± 0,038	41
22,00 ± 0,20	4,036 ± 0,036	43
22,71 ± 0,20	3,913 ± 0,034	35
23,85 ± 0,20	3,728 ± 0,031	30
25,20 ± 0,20	3,531 ± 0,028	27
26,02 ± 0,20	3,422 ± 0,026	44

Forma C del compuesto 1 como sulfato

5 [0277] La forma C del compuesto 1 como sulfato es una sal 1:1 producida añadiendo un equivalente molar de ácido sulfúrico al compuesto 1 en cloroformo caliente.

[0278] El patrón de XRPD para la forma C del compuesto 1 como sulfato se proporciona en la Figura 42, y una lista de picos del patrón se proporciona en la Tabla 16 a continuación.

Tabla 16: Picos de XRPD de la forma B del compuesto 1 como sulfato

10

2θ(°)	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
3,19 ± 0,20	27,658 ± 1,733	23
5,35 ± 0,20	16,519 ± 0,618	33
9,04 ± 0,20	9,776 ± 0,216	12
9,62 ± 0,20	9,182 ± 0,190	72
10,73 ± 0,20	8,239 ± 0,153	8
11,31 ± 0,20	7,820 ± 0,138	8
11,60 ± 0,20	7,619 ± 0,131	8
12,27 ± 0,20	7,208 ± 0,117	36
12,67 ± 0,20	6,978 ± 0,110	12
13,76 ± 0,20	6,432 ± 0,093	22
14,31 ± 0,20	6,183 ± 0,086	10
14,65 ± 0,20	6,040 ± 0,082	20
15,21 ± 0,20	5,820 ± 0,076	21
15,63 ± 0,20	5,664 ± 0,072	21
16,11 ± 0,20	5,498 ± 0,068	18
16,33 ± 0,20	5,424 ± 0,066	16
16,63 ± 0,20	5,327 ± 0,064	51
17,11 ± 0,20	5,177 ± 0,060	66
18,32 ± 0,20	4,839 ± 0,052	21
18,75 ± 0,20	4,730 ± 0,050	42
18,99 ± 0,20	4,670 ± 0,049	68
19,36 ± 0,20	4,582 ± 0,047	32
19,47 ± 0,20	4,555 ± 0,046	32
20,16 ± 0,20	4,401 ± 0,043	15
20,55 ± 0,20	4,318 ± 0,042	39

21,01 ± 0,20	4,224 ± 0,040	28
21,52 ± 0,20	4,125 ± 0,038	36
21,62 ± 0,20	4,107 ± 0,038	34
21,89 ± 0,20	4,056 ± 0,037	39
22,19 ± 0,20	4,004 ± 0,036	50
22,53 ± 0,20	3,943 ± 0,035	25
23,19 ± 0,20	3,833 ± 0,033	15
23,79 ± 0,20	3,737 ± 0,031	47
24,23 ± 0,20	3,670 ± 0,030	20
24,81 ± 0,20	3,586 ± 0,028	37
25,07 ± 0,20	3,549 ± 0,028	100
25,41 ± 0,20	3,502 ± 0,027	31
26,06 ± 0,20	3,416 ± 0,026	41
26,73 ± 0,20	3,332 ± 0,024	20
27,58 ± 0,20	3,231 ± 0,023	21
28,16 ± 0,20	3,167 ± 0,022	13
28,63 ± 0,20	3,116 ± 0,021	13
28,90 ± 0,20	3,087 ± 0,021	12
29,22 ± 0,20	3,054 ± 0,020	16
29,47 ± 0,20	3,029 ± 0,020	19
29,73 ± 0,20	3,003 ± 0,020	21

Forma A del compuesto 1 como tartrato

5 [0279] La forma A del compuesto 1 como tartrato es una sal 1:1 producida añadiendo un equivalente molar de ácido L-tartárico al Compuesto 1 en THF. La forma A del compuesto 1 como tartrato solo se formó como una mezcla con una forma de base libre del compuesto 1.

[0280] El patrón de XRPD para la forma A del compuesto 1 como tartrato se proporciona en la Figura 43.

10 Forma B del compuesto 1 como hemitartrato

[0281] La forma B del compuesto 1 como hemitartrato es una sal 2:1 producida añadiendo un equivalente molar de ácido L-tartárico al compuesto 1 en acetona. El material también contiene aproximadamente 0,7 equivalentes molares de acetona.

15 [0282] El patrón de XRPD para la forma B del compuesto 1 como hemitartrato se proporciona en la Figura 44 y una lista de picos del patrón se proporciona en la Tabla 17 a continuación.

Tabla 17: Picos de XRPD de la forma B del compuesto 1 como hemitartrato

$2\theta(^{\circ})$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
5,17 ± 0,20	17,079 ± 0,660	55
5,66 ± 0,20	15,592 ± 0,550	24
7,22 ± 0,20	12,229 ± 0,338	18
9,27 ± 0,20	9,534 ± 0,205	11
10,10 ± 0,20	8,752 ± 0,173	26
10,40 ± 0,20	8,503 ± 0,163	23

ES 3 008 963 T3

11,37 ± 0,20	7,776 ± 0,136	26
11,55 ± 0,20	7,659 ± 0,132	37
12,77 ± 0,20	6,929 ± 0,108	8
13,94 ± 0,20	6,346 ± 0,091	19
14,51 ± 0,20	6,100 ± 0,084	31
15,60 ± 0,20	5,676 ± 0,072	8
16,06 ± 0,20	5,514 ± 0,068	17
16,48 ± 0,20	5,374 ± 0,065	14
17,09 ± 0,20	5,184 ± 0,060	53
17,69 ± 0,20	5,011 ± 0,056	12
17,90 ± 0,20	4,951 ± 0,055	12
18,27 ± 0,20	4,851 ± 0,053	15
18,94 ± 0,20	4,681 ± 0,049	11
19,15 ± 0,20	4,630 ± 0,048	13
19,59 ± 0,20	4,529 ± 0,046	12
19,81 ± 0,20	4,478 ± 0,045	15
20,06 ± 0,20	4,423 ± 0,044	19
20,32 ± 0,20	4,367 ± 0,043	19
21,23 ± 0,20	4,182 ± 0,039	48
21,83 ± 0,20	4,068 ± 0,037	48
22,34 ± 0,20	3,976 ± 0,035	14
22,84 ± 0,20	3,891 ± 0,034	13
23,53 ± 0,20	3,778 ± 0,032	100
24,26 ± 0,20	3,666 ± 0,030	45
24,70 ± 0,20	3,601 ± 0,029	11
25,26 ± 0,20	3,523 ± 0,027	34
25,80 ± 0,20	3,450 ± 0,026	13
26,78 ± 0,20	3,326 ± 0,024	59
27,29 ± 0,20	3,266 ± 0,023	16
27,90 ± 0,20	3,195 ± 0,022	30
29,04 ± 0,20	3,073 ± 0,021	8
29,45 ± 0,20	3,030 ± 0,020	17

[0283] El patrón de XRPD de la forma B del compuesto 1 como hemitartrato se indexó con éxito, lo que indica que el material está compuesto de una sola fase cristalina.

5 Datos de la celda unitaria para la forma B del compuesto 1 como hemitartrato

[0284]

Tipo Bravais	Monoclínico primitivo
a [Å]	5,356
b [Å]	34,062
c [Å]	17,503
α [deg]	90
β [deg]	92,11

γ [deg]	90
Volumen [$\text{\AA}^3/\text{celda}$]	3.191,0
Contenido quirales?	Quiral
Símbolo de extinción	P 1 2 ₁ 1
Grupo(s) espacial(es)	P2 ₁ (4)

- 5 [0285] El termograma de DSC para la forma B del compuesto 1 como hemitartrato se proporciona en la Figura 45 y muestra una endoterma amplia a $\sim 111^\circ\text{C}$ y otra endoterma aguda a $\sim 148^\circ\text{C}$. El TGA, Figura 46, indica una pérdida de peso de $\sim 7,4\%$ en el intervalo de temperatura de $39\text{--}157^\circ\text{C}$, correspondiente a 0,8 equivalentes molares de acetona.

Forma A del Compuesto 1 como tosilato

- 10 [0286] La forma A del compuesto 1 como tosilato es una sal 1:1 producida añadiendo un equivalente molar de ácido p-toluenosulfónico al compuesto 1 en acetona caliente. El material también contiene aproximadamente $\sim 0,2$ equivalentes molares de acetona.
- 15 [0287] El patrón de XRPD para la forma A del compuesto 1 como tosilato se proporciona en la Figura 47 y una lista de picos del patrón se proporciona en la Tabla 18 a continuación.

Tabla 18: Picos de XRPD de la forma A de tosilato del compuesto 1

$2\theta(^{\circ})$	Espaciado d ($\text{\AA}$)	Intensidad (%)
$5,81 \pm 0,20$	$15,205 \pm 0,523$	10
$7,05 \pm 0,20$	$12,532 \pm 0,355$	13
$8,52 \pm 0,20$	$10,364 \pm 0,243$	55
$9,74 \pm 0,20$	$9,076 \pm 0,186$	100
$10,40 \pm 0,20$	$8,497 \pm 0,163$	5
$10,99 \pm 0,20$	$8,042 \pm 0,146$	21
$11,26 \pm 0,20$	$7,849 \pm 0,139$	12
$11,66 \pm 0,20$	$7,582 \pm 0,130$	5
$12,58 \pm 0,20$	$7,030 \pm 0,111$	9
$12,81 \pm 0,20$	$6,904 \pm 0,107$	13
$14,28 \pm 0,20$	$6,199 \pm 0,086$	57
$14,62 \pm 0,20$	$6,053 \pm 0,082$	6
$15,30 \pm 0,20$	$5,787 \pm 0,075$	23
$15,80 \pm 0,20$	$5,606 \pm 0,071$	10
$16,03 \pm 0,20$	$5,524 \pm 0,068$	37
$16,34 \pm 0,20$	$5,420 \pm 0,066$	18
$17,12 \pm 0,20$	$5,174 \pm 0,060$	6
$17,55 \pm 0,20$	$5,050 \pm 0,057$	49
$18,03 \pm 0,20$	$4,917 \pm 0,054$	7
$18,94 \pm 0,20$	$4,682 \pm 0,049$	39
$19,26 \pm 0,20$	$4,605 \pm 0,047$	34
$19,67 \pm 0,20$	$4,509 \pm 0,045$	23
$20,31 \pm 0,20$	$4,370 \pm 0,043$	84
$20,65 \pm 0,20$	$4,297 \pm 0,041$	20
$21,02 \pm 0,20$	$4,222 \pm 0,040$	58

21,43 ± 0,20	4,143 ± 0,038	64
22,11 ± 0,20	4,018 ± 0,036	52
22,44 ± 0,20	3,960 ± 0,035	43
22,66 ± 0,20	3,921 ± 0,034	41
22,94 ± 0,20	3,874 ± 0,033	29
23,07 ± 0,20	3,851 ± 0,033	35
23,54 ± 0,20	3,776 ± 0,032	14
23,79 ± 0,20	3,737 ± 0,031	20
24,55 ± 0,20	3,623 ± 0,029	35
24,88 ± 0,20	3,576 ± 0,028	9
25,42 ± 0,20	3,501 ± 0,027	11
25,83 ± 0,20	3,446 ± 0,026	9
26,10 ± 0,20	3,412 ± 0,026	6
26,53 ± 0,20	3,357 ± 0,025	12
27,70 ± 0,20	3,218 ± 0,023	39
28,11 ± 0,20	3,172 ± 0,022	7
28,62 ± 0,20	3,116 ± 0,021	5
29,18 ± 0,20	3,058 ± 0,021	8
29,40 ± 0,20	3,036 ± 0,020	7
29,66 ± 0,20	3,010 ± 0,020	9
29,83 ± 0,20	2,993 ± 0,020	9

[0288] El patrón de XRPD de la forma A del compuesto 1 como tosilato se indexó con éxito, lo que indica que el material está compuesto de una sola fase cristalina.

5 Datos de la celda unitaria para la forma A del compuesto 1 como tosilato

[0289]

Tipo Bravais	Triclínico
a [Å]	8,824
b [Å]	13,010
c [Å]	15,364
α [deg]	96,03
β [deg]	95,62
γ [deg]	103,96
Volumen [Å ³ /celda]	1.688,2
Contenido quirales?	No especificado
Símbolo de extinción	P -
Grupo(s) espacial(es)	P1 (1), P1 (2)

10 [0290] El termograma de DSC para la forma A del compuesto 1 como tosilato se proporciona en la Figura 48 y muestra una endoterma aguda con un inicio a aproximadamente 214 °C. TGA, Figura 49, indica una pérdida de peso de aproximadamente 0,9 % en el intervalo de temperatura de 72-231 °C, correspondiente a 0,1 equivalentes molares de acetona.

15 [0291] Las fotomicrografías en platina caliente, que se muestran en las Figuras 51A - 51D, confirman que la temperatura de fusión de la forma A del compuesto 1 como tosilato es de aproximadamente 214 °C.

[0292] La isoterma de DVS (Figura 50) indica ganancias/pérdidas de aproximadamente 0,9 % de peso a través del experimento de sorción/desorción (HR = 5% - 95%).

20 Forma B del compuesto 1 como tosilato

[0293] La forma B del compuesto 1 como tosilato es una sal 1:1 producida durante el procedimiento de escalado de la forma A del compuesto 1 como tosilato.

- 5 [0294] El patrón de XRPD para la forma B del compuesto 1 como tosilato se proporciona en la Figura 52 y se proporciona una lista de picos del patrón en la Tabla 19 a continuación.

Tabla 19: Picos de XRPD de la forma B del compuesto 1 como tosilato

$2\theta(^{\circ})$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
4,61 ± 0,20	19,171 ± 0,832	47
8,69 ± 0,20	10,171 ± 0,234	10
9,25 ± 0,20	9,550 ± 0,206	25
10,68 ± 0,20	8,274 ± 0,154	23
12,44 ± 0,20	7,107 ± 0,114	24
12,69 ± 0,20	6,972 ± 0,109	10
13,76 ± 0,20	6,429 ± 0,093	18
14,42 ± 0,20	6,138 ± 0,085	20
14,81 ± 0,20	5,975 ± 0,080	18
15,47 ± 0,20	5,725 ± 0,074	58
16,08 ± 0,20	5,509 ± 0,068	7
16,57 ± 0,20	5,345 ± 0,064	7
17,45 ± 0,20	5,078 ± 0,058	15
17,76 ± 0,20	4,991 ± 0,056	59
18,44 ± 0,20	4,808 ± 0,052	24
18,83 ± 0,20	4,709 ± 0,050	26
19,01 ± 0,20	4,665 ± 0,049	51
19,35 ± 0,20	4,584 ± 0,047	100
20,42 ± 0,20	4,345 ± 0,042	9
20,84 ± 0,20	4,259 ± 0,040	26
21,15 ± 0,20	4,198 ± 0,039	16
21,69 ± 0,20	4,095 ± 0,037	27
22,09 ± 0,20	4,021 ± 0,036	12
22,86 ± 0,20	3,887 ± 0,034	11
23,12 ± 0,20	3,843 ± 0,033	18
24,08 ± 0,20	3,692 ± 0,030	6
24,53 ± 0,20	3,626 ± 0,029	10
24,86 ± 0,20	3,579 ± 0,028	7
25,22 ± 0,20	3,528 ± 0,028	7
25,91 ± 0,20	3,436 ± 0,026	73
26,33 ± 0,20	3,382 ± 0,025	34
26,82 ± 0,20	3,321 ± 0,024	15
27,63 ± 0,20	3,226 ± 0,023	35
28,61 ± 0,20	3,118 ± 0,021	7

29,11 ± 0,20	3,066 ± 0,021	5
29,77 ± 0,20	2,999 ± 0,020	5

[0295] El patrón de XRPD de la forma B del compuesto 1 como tosilato se indexó con éxito, lo que indica que el material está compuesto de una sola fase cristalina.

Datos de la celda unitaria para la forma B del compuesto 1 como tosilato

[0296]

Tipo Bravais	Triclínico
a [Å]	8,501
b [Å]	10,393
c [Å]	19,667
α [deg]	98,40
β [deg]	99,75
γ [deg]	97,34
Volumen [Å ³ /celda]	1.738,
Contenido quirales?	Aquiral
Símbolo de extinción	P -
Grupo(s) espacial(es)	P1 (1), P1 (2)

[0297] El termograma de DSC para la forma B del compuesto 1 como tosilato se proporciona en la Figura 53 y muestra una endoterma aguda a ~183 °C. TGA, Figura 54, indica una pérdida de peso de aproximadamente 0,7 % en el intervalo de temperatura de 39-214 °C.

[0298] Las fotomicrografías en platina caliente, que se muestran en la Figuras 56A - 56F, muestran que la forma B del compuesto 1 como tosilato comienza a fundirse a -183 °C, todavía se está fundiendo a -194 °C y no se funde completamente hasta los 200 °C.

[0299] La isoterma de DVS (Figura 55) indica ganancias/pérdidas de aproximadamente ~0,9 % de peso a través del experimento de sorción/desorción (HR = 5 % - 95 %).

ADMINISTRACIÓN GENERAL

[0300] La presente invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende una forma de sal cristalina de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La presente invención también da a conocer una forma de sal cristalina de la presente invención, o una composición farmacéutica de la presente invención, para su uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer. Los procedimientos de tratamiento se describen en el presente documento con fines ilustrativos, pero no se reivindican.

[0301] La administración de las formas de sal cristalina del compuesto 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo a través de cualquiera de los modos de administración aceptados o agentes para servir a utilidades similares. Por lo tanto, la administración puede ser, por ejemplo, por vía oral, nasal, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), tópica, transdérmica, intravaginal, intravesical, intracistémica o rectal, en forma de formas de dosificación sólidas, semisólidas, en polvo liofilizado o líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina blanda elástica y dura, polvos, soluciones, suspensiones, aerosoles y similares, preferiblemente en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración simple de dosificaciones precisas.

[0302] Las composiciones incluirán un excipiente farmacéutico convencional y una forma de sal cristalina del compuesto 1 como el/un agente activo, y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, adyuvantes, etc. Las composiciones de la presente invención pueden usarse en combinación con agentes anticancerígenos u otros agentes que generalmente se administran a un paciente que está siendo tratado por cáncer. Los adyuvantes incluyen agentes conservantes, humectantes, suspensores, edulcorantes, aromatizantes, perfumantes, emulsionantes y dosificadores. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede lograrse mediante el uso de agentes que retrasen la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[0303] Si se desea, una composición farmacéutica de la presente invención también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores de pH, antioxidantes y similares, tales como, por ejemplo, ácido cítrico, sorbitán, monolaurato, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilado, etc.

[0304] Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

[0305] Una vía de administración preferible es la oral, utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente que se puede ajustar de acuerdo con el grado de gravedad de la enfermedad a tratar.

[0306] Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente inerte habitual, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico o (a) cargas o extensores, como, por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes, como, por ejemplo, derivados de celulosa, almidón, alineatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, (c) humectantes, como, por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes, como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, croscarmelosa sódica, silicatos complejos y carbonato de sodio, (e) retardadores de solución, como, por ejemplo parafina, (f) aceleradores de absorción, como, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, estearato de magnesio y similares (h) adsorbentes, como, por ejemplo, caolín y bentonita, y (i) lubricantes, como, por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tampón.

[0307] Las formas de dosificación sólidas como las descritas anteriormente se pueden preparar con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden contener agentes pacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el compuesto o compuestos activos en una determinada parte del tracto intestinal de manera retardada. Ejemplos de composiciones embebidas que se pueden utilizar son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

[0308] Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Dichas formas de dosificación se preparan, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., una forma de sal cristalina del compuesto 1 y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares; agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol y dimetilformamida; aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahydrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán; o mezclas de estas sustancias y similares, para formar así una solución o suspensión.

[0309] Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

[0310] Las composiciones para administraciones rectales son, por ejemplo, supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados o excipientes, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden mientras están en una cavidad corporal adecuada y liberan el componente activo en la misma.

[0311] Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, polvos, aerosoles e inhalantes. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un excipiente fisiológicamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propelente que pueda requerirse. Las formulaciones oftálmicas, las pomadas, polvos y soluciones para los ojos también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

[0312] En general, dependiendo del modo de administración previsto, las composiciones farmacéuticamente aceptables contendrán de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 99 % en peso de una forma de sal cristalina del compuesto 1, y de un 99 % a un 1 % en peso de un excipiente farmacéutico adecuado. En un ejemplo, la composición estará comprendida entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 75 % en peso de una forma de sal cristalina del compuesto 1, siendo el resto excipientes farmacéuticos adecuados.

[0313] Los procedimientos reales para preparar dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para

aquellos expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 21.^a edición (Lippincott, Williams y Wilkins, Filadelfia, Pensilvania, 2006)). La composición a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de sal cristalina del compuesto 1, para el tratamiento de un estado patológico de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

[0314] Las formas de sal cristalina del compuesto 1 se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz que variará dependiendo de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto 1, la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto 1, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de los estados patológicos particulares y el huésped sometido a terapia. Las formas de sal cristalina del compuesto 1 se pueden administrar a un paciente en niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg por día. Para un adulto humano normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día es un ejemplo. La dosificación específica utilizada, sin embargo, puede variar. Por ejemplo, la dosificación puede depender de una serie de factores que incluyen los requisitos del paciente, la gravedad de la afección que se está tratando y la actividad farmacológica del compuesto que se está utilizando. La determinación de dosis óptimas para un paciente particular es bien conocida por una persona con conocimientos ordinarios en la materia.

Terapia combinada

[0315] Una forma de sal cristalina del compuesto 1, tal como se describe en el presente documento se puede administrar como una terapia única o en combinación ("coadministrada") con una o más terapias adicionales para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, por ejemplo, una enfermedad o trastorno asociado con la hiperproliferación, tal como el cáncer. Las terapias que se pueden usar en combinación con un compuesto descrito en el presente documento incluyen: (i) cirugía; (ii) radioterapia (por ejemplo, radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos); (iii) terapia endocrina; (iv) terapia adyuvante, inmunoterapia, terapia con células T CAR; y (v) otros agentes quimioterapéuticos.

[0316] El término "coadministrado" ("coadministrar") se refiere a la administración simultánea, o cualquier forma de administración secuencial separada, de una forma de sal cristalina del compuesto 1, tal como se describe en el presente documento, y un ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos adicionales, incluidos agentes citotóxicos y tratamiento de radiación. Si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en una proximidad temporal cercana entre sí. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía tópica y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

[0317] Normalmente, se puede coadministrar cualquier agente que tenga actividad contra una enfermedad o afección que se esté tratando. Se pueden encontrar ejemplos de dichos agentes para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, en <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs> (última visita el 22 de enero de 2019) y en fuentes disponibles públicamente, tales como Cancer Principles and Practice of Oncology por VT Devita y S. Hellman (editores), 11.^a edición (2018), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona con conocimientos medios en la materia podría discernir qué combinaciones de agentes serían útiles en función de las características particulares de los medicamentos y la enfermedad en cuestión.

[0318] En un caso, el procedimiento de tratamiento incluye la coadministración de una forma de sal cristalina del compuesto 1 tal como se describe en el presente documento, y al menos una inmunoterapia. La inmunoterapia (también denominada terapia modificadora de la respuesta biológica, terapia biológica, bioterapia, terapia inmunitaria o terapia biológica) es un tratamiento que utiliza partes del sistema inmunitario para combatir enfermedades. La inmunoterapia puede ayudar al sistema inmunitario a reconocer células cancerosas o mejorar una respuesta contra las células cancerosas. Las inmunoterapias incluyen inmunoterapias activas y pasivas. Las inmunoterapias activas estimulan el propio sistema inmunitario del cuerpo, mientras que las inmunoterapias pasivas generalmente utilizan componentes del sistema inmunitario creados fuera del cuerpo.

[0319] Los ejemplos de inmunoterapias activas incluyen, pero no se limitan a, vacunas que incluyen vacunas contra el cáncer, vacunas de células tumorales (autólogas o alogénicas), vacunas de células dendríticas, vacunas de antígenos, vacunas antiidiotipo, vacunas de ADN, vacunas virales o vacuna de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) con interleucina-2 (IL-2) o terapia con células asesinas activadas por linfocinas (LAK).

[0320] Los ejemplos de inmunoterapias pasivas incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos monoclonales y terapias dirigidas que contienen toxinas. Los anticuerpos monoclonales incluyen anticuerpos desnudos y anticuerpos monoclonales conjugados (también llamados anticuerpos etiquetados, marcados o cargados). Los anticuerpos monoclonales desnudos no tienen un fármaco o material radiactivo unido, mientras que los anticuerpos monoclonales conjugados están unidos, por ejemplo, a un fármaco de quimioterapia (quimiomarcado), una partícula radiactiva (radiomarcado) o una toxina (inmunotoxina). Los ejemplos de estos fármacos de anticuerpos monoclonales desnudos incluyen, pero no se limitan a, Rituximab (Rituxan), un anticuerpo contra el antígeno CD20 utilizado para tratar, por

ejemplo, linfoma no Hodgkin de células B; Trastuzumab (Herceptin), un anticuerpo contra la proteína HER2 utilizado para tratar, por ejemplo, cáncer de mama avanzado; Alemtuzumab (Campath), un anticuerpo contra el antígeno CD52 utilizado para tratar, por ejemplo, la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B); Cetuximab (Erbix), un anticuerpo contra la proteína EGFR utilizado, por ejemplo, en combinación con irinotecán para tratar, por ejemplo, 5 cáncer colorrectal avanzado y cánceres de cabeza y cuello; y Bevacizumab (Avastin), que es una terapia antiangiogénica que actúa contra la proteína VEGF y se utiliza, por ejemplo, en combinación con quimioterapia para tratar, por ejemplo, cáncer colorrectal metastásico. Los ejemplos de anticuerpos monoclonales conjugados incluyen, pero no se limitan a, el anticuerpo radiomarcado Ibritumomab tiuxetan (Zevalin), que suministra radioactividad directamente a los linfocitos B cancerosos y se utiliza para tratar, por ejemplo, linfoma no Hodgkin de células B; el 10 anticuerpo radiomarcado Tositumomab (Bexxar), que se utiliza para tratar, por ejemplo, ciertos tipos de linfoma no Hodgkin; y la inmunotoxina Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg) que contiene caliqueamicina y se utiliza para tratar, por ejemplo, la leucemia mieloide aguda (LMA). BL22 es un anticuerpo monoclonal conjugado para tratar, por ejemplo, la leucemia de células pilosas, inmunotoxinas para tratar, por ejemplo, leucemias, linfomas y tumores cerebrales, y anticuerpos radiomarcados, tales como OncoScint, por ejemplo, para cánceres colorrectales y de ovario, y ProstaScint, 15 por ejemplo, para cánceres de próstata.

[0321] Otros ejemplos de anticuerpos terapéuticos que se pueden utilizar incluyen, pero no se limitan a, HERCEPTIN™ (Trastuzumab) (Genentech, Calif.) que es un anticuerpo monoclonal anti-HER2 humanizado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico; REOPRO.RTM. (abciximab) (Centocor) que es un receptor anti-glicoproteína IIb/IIIa en las plaquetas para la prevención de la formación de coágulos; ZENAPAX™ (daclizumab) (Roche Pharmaceuticals, Suiza) que es un anticuerpo monoclonal anti-CD25 humanizado inmunosupresor para la 20 prevención del rechazo agudo de aloinjerto renal; PANOREX™ que es un anticuerpo IgG2a murino anti-antígeno de superficie celular 17-1A (Glaxo Wellcome/Centocor); BEC2 que es un anticuerpo IgG murino anti-idiotipo (epítipo GD3) (Sistema ImClone); IMC-C225, que es un anticuerpo IgG anti-EGFR quimérico (ImClone System); VITAXIN™, que es un anticuerpo humanizado anti-integrina alfa V beta 3 (Applied Molecular Evolution/MedImmune); Campath 1H/LDP-03, que es un anticuerpo IgG1 humanizado anti-CD52 (Leukosite); Smart M195, que es un anticuerpo IgG humanizado anti-CD33 (Protein Design Lab/Kanebo); RITUXAN™, que es un anticuerpo IgG1 quimérico anti-CD20 (IDEC Pharm/Genentech, Roche/Zettyaku); LYMPHOCIDE™, que es un anticuerpo IgG humanizado anti-CD22 (Immunomedics); LYMPHOCIDE™ Y-90 (Immunomedics); Lymphoscan (marcado con Tc-99m; radioimagen; 25 Immunomedics); Nuvion (contra CD3; Protein Design Labs); CM3 es un anticuerpo anti-ICAM3 humanizado (ICOS Pharm); IDEC-114 es un anticuerpo anti-CD80 primatizado (IDEC Pharm/Mitsubishi); ZEVALIN™ es un anticuerpo anti-CD20 murino radiomarcado (IDEC/Schering AG); IDEC-131 es un anticuerpo anti-CD40L humanizado (IDEC/Eisai); IDEC-151 es un anticuerpo anti-CD4 primatizado (IDEC); IDEC-152 es un anticuerpo anti-CD23 primatizado (IDEC/Seikagaku); SMART anti-CD3 es una IgG anti-CD3 humanizada (Protein Design Lab); 5G1. 1 es un anticuerpo anti-factor 5 del complemento (C5) humanizado (Alexion Pharm); D2E7 es un anticuerpo anti-TNF-alfa humanizado (CAT/BASF); CDP870 es un fragmento Fab anti-TNF-alfa humanizado (Celltech); IDEC-151 es un anticuerpo IgG1 anti-CD4 primatizado (IDEC Pharm/SmithKline Beecham); MDX-CD4 es un anticuerpo IgG anti-CD4 humano (Medarex/Eisai/Genmab); CD20-estreptavidina (+biotina-itrio 90; NeoRx); CDP571 es un anticuerpo IgG4 anti-TNF-alfa humanizado (Celltech); LDP-02 es un anticuerpo anti-alfa4 beta 7 humanizado (LeukoSite/Genentech); 30 OrthoClone OKT4A es un anticuerpo IgG anti-CD4 humanizado (Ortho Biotech); ANTOVA™ es un anticuerpo IgG anti-CD40L humanizado (Biogen); ANTEGREN™ es un anticuerpo IgG anti-VLA-4 humanizado (Elan); y CAT-152 es un anticuerpo anti-TGF-beta₂ humano (Cambridge Ab Tech). Se proporcionan más detalles en párrafos posteriores.

[0322] Las inmunoterapias que se pueden utilizar en combinación con una forma de sal cristalina del compuesto 1 como se describe en el presente documento incluyen inmunoterapias adyuvantes. Los ejemplos incluyen citocinas, 45 tales como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1-alfa, interleucinas (incluidas IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 e IL-27), factores de necrosis tumoral (incluido TNF-alfa) e interferones (incluidos IFN-alfa, IFN-beta e IFN-gamma); hidróxido de aluminio (alumbre); bacilo de Calmette-Guerin (BCG); hemocianina de lapa californiana (KLH); adyuvante incompleto de Freund (IFA); QS-21; DETOX; Levamisol; y Dinitrofenilo (DNP), y combinaciones de los mismos, tales como combinaciones de interleucinas, por ejemplo IL-2 con otras citocinas, tales como IFN-alfa. 50

[0323] En varios casos, una forma de sal cristalina del compuesto 1 se puede combinar con una terapia inmunológica y/o un agente terapéutico inmunológico. En varios casos, una terapia inmunológica y/o un agente terapéutico inmunológico pueden incluir uno o más de los siguientes: una transferencia de células adoptivas, un inhibidor de la angiogénesis, una terapia con Bacillus Calmette-Guerin, bioquimioterapia, una vacuna contra el cáncer, una terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR), una terapia con citocinas, terapia génica, un modulador de puntos de control inmunitario, un inmunconjugado, un radioconjugado, una terapia con virus oncolíticos o una terapia farmacológica dirigida. La terapia inmunológica o el agente terapéutico inmunológico se denominan colectivamente en el presente documento como "agente inmunoterapéutico". 55 60

[0324] La presente divulgación proporciona un procedimiento para prevenir, tratar, reducir, inhibir o controlar una neoplasia, un tumor o un cáncer en un sujeto que lo necesite, que implica administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de sal cristalina del compuesto 1 en combinación con un agente inmunoterapéutico. En un caso, el procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende 65

una forma de sal cristalina del compuesto 1 en combinación con un agente inmunoterapéutico. En varios casos, la combinación proporciona un efecto cooperativo, un efecto aditivo o un efecto sinérgico en la reducción del número de células cancerosas cuando se trata con la combinación en comparación con cada tratamiento solo. En algunos casos, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende una forma de sal cristalina del compuesto 1 y un agente inmunoterapéutico da como resultado una actividad antitumoral sinérgica y/o una actividad antitumoral que es más potente que el efecto aditivo de la administración de una forma de sal cristalina del compuesto 1 o un agente inmunoterapéutico solo.

[0325] Los cánceres humanos albergan numerosas alteraciones genéticas y epigenéticas, generando neoantígenos potencialmente reconocibles por el sistema inmunológico (Sjoblom et al. (2006) Science 314:268-74). El sistema inmunitario adaptativo, compuesto por linfocitos T y B, tiene un potente potencial anticancerígeno, con una amplia capacidad y una especificidad exquisita para responder a diversos antígenos tumorales. Además, el sistema inmunitario demuestra una considerable plasticidad y un componente de memoria. El aprovechamiento exitoso de todos estos atributos del sistema inmunitario adaptativo haría que la inmunoterapia fuera única entre todas las modalidades de tratamiento del cáncer.

[0326] La presente divulgación proporciona una combinación de una forma de sal cristalina del compuesto 1 y un agente inmunoterapéutico. Estas combinaciones ejemplificadas se pueden utilizar para tratar a un sujeto con un cáncer. En varios casos, los agentes inmunoterapéuticos que son útiles en las presentes composiciones, formulaciones y procedimientos pueden incluir uno o más agentes o terapias, que incluyen: una transferencia de células adoptivas, un inhibidor de la angiogénesis, terapia con Bacillus Calmette-Guerin, bioquimioterapia, una vacuna contra el cáncer, una terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR), una terapia con citocinas, terapia génica, un modulador de puntos de control inmunitario, por ejemplo, un inhibidor de puntos de control inmunitario, un inmunoconjugado, un radioconjugado, una terapia con virus oncolíticos o una terapia farmacológica dirigida.

[0327] En ciertos casos de la presente divulgación, una combinación terapéuticamente eficaz comprende una forma de sal cristalina del compuesto 1 y un agente inmunoterapéutico. En varios casos relacionados, la forma de sal cristalina del compuesto 1 mejora la actividad del agente inmunoterapéutico.

[0328] En ciertos casos de cada uno de los aspectos antes mencionados, así como otros aspectos y casos descritos en otras partes del presente documento, el agente inmunoterapéutico mejora la actividad de la forma de sal cristalina del compuesto 1 de la presente divulgación.

[0329] En ciertos casos de cada uno de los aspectos mencionados anteriormente, así como otros aspectos y casos descritos en otras partes de este documento, la forma de sal cristalina del compuesto 1 y el agente inmunoterapéutico actúan de manera sinérgica. En varios casos descritos en el presente documento, un agente inmunoterapéutico de ejemplo es un modulador de células inmunitarias (por ejemplo, células T, células dendríticas, células asesinas naturales y similares) elegido entre un agonista o un activador de una molécula coestimuladora, en el que dicho modulador es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico que comprende uno o más restos de unión a antígenos de puntos de control inmunitarios, un anticuerpo triespecífico o un anticuerpo multivalente/proteína de fusión/construcción que interactúa con células inmunitarias conocido en la técnica. En algunos casos, el agente inmunoterapéutico puede ser un anticuerpo que modula una molécula coestimuladora, se une a un antígeno en la superficie de una célula inmunitaria o una célula cancerosa. En cada uno de estos diferentes casos, el modulador de anticuerpos puede ser un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo de formato triespecífico o multiespecífico, una proteína de fusión o un fragmento de la misma, por ejemplo, un Diacuerpo, un Diacuerpo de cadena sencilla (sc) (scFv)₂, un Minianticuerpo, un Minibody, un Barnase-barstar, un scFv-Fc, un sc(Fab)₂, una construcción de anticuerpo trimérico, una construcción de anticuerpo Triabody, una construcción de anticuerpo Trimerbody, una construcción de anticuerpo Tribody, una construcción de anticuerpo Collabody, un (scFv-TNFα)₃ o una construcción de anticuerpo F(ab)₃/DNL.

[0330] En ciertos casos de cada uno de los aspectos mencionados anteriormente, así como otros aspectos y casos descritos en otras partes de este documento, el agente inmunoterapéutico es un agente que modula las respuestas inmunitarias, por ejemplo, un inhibidor de puntos de control o un agonista de puntos de control. En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es un agente que potencia las respuestas inmunitarias antitumorales. En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es un agente que aumenta la inmunidad mediada por células. En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es un agente que aumenta la actividad de las células T. En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es un agente que aumenta la actividad de las células T citolíticas (CTL).

[0331] En algunos casos, los procedimientos de tratamiento descritos pueden incluir la administración de una forma de sal cristalina del compuesto 1 en combinación con una molécula, por ejemplo, un agente de unión, por ejemplo, un anticuerpo o fragmento funcional del mismo que modula (activa o inhibe) una proteína de puntos de control. Un inhibidor de puntos de control puede ser cualquier molécula, agente, tratamiento y/o procedimiento para inhibir un punto de control inmunitario, y/o promover un inhibidor de un punto de control inmunitario, por ejemplo, promoviendo un inhibidor de puntos de control inmunitario intrínseco; inhibiendo un factor de transcripción involucrado en la expresión de un punto de control inmunitario; y/o actuando conjuntamente con algún factor extrínseco adicional. Por

ejemplo, un inhibidor de puntos de control podría incluir un tratamiento que inhibe los factores de transcripción involucrados en la expresión de genes de puntos de control inmunitario, o promueve la expresión de factores de transcripción para genes supresores de tumores, por ejemplo, BACH2 (Luan et al., (2016). Transcription Factors and checkpoint inhibitor Expression with Age: Markers of Immunosenescence. *Blood*, 128(22), 5983). Además, un inhibidor de puntos de control puede inhibir la transcripción de genes de puntos de control inmunitarios; la modificación y/o procesamiento del ARNm de puntos de control inmunitarios; la traducción de proteínas de puntos de control inmunitarios; y/o moléculas involucradas en la inmunidad o la vía de puntos de control inmunitarios, por ejemplo, factores de transcripción PD-1, tales como HIF-1, STAT3, NF- κ B y AP-1, o la activación de vías oncogénicas comunes, tales como JAK/STAT, RAS/ERK o PI3K/AKT/mTOR (Zerdes et al., Genetic, transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1 in cancer: biology and clinical correlations. *Oncogene* volumen 37, páginas 4639-4661 (2018))).

[0332] Los inhibidores de puntos de control pueden incluir tratamientos, moléculas, agentes y/o procedimientos que regulan los puntos de control inmunitarios a nivel transcripcional, por ejemplo, utilizando la cosupresión de la vía de interferencia de ARN y/o el silenciamiento génico postranscripcional (PTGS) (por ejemplo, microARN, ARNm; ARN silenciador, ARN interferente pequeño o ARN interferente corto (ARNic). Se ha demostrado que la regulación transcripcional de las moléculas de puntos de control implica mir-16, que se ha demostrado que se dirige al 3'UTR de los ARNm de puntos de control CD80, CD274 (PD-L1) y CD40 (Leibowitz et al., Post-transcriptional regulation of immune checkpoint genes by mir-16 in melanoma, *Annals of Oncology* (2017) 28; v428-v448). También se ha demostrado que Mir-33a está involucrado en la regulación de la expresión de PD-1 en casos de adenocarcinoma de pulmón (Boldini et al., Role of microRNA-33a in regulating the expression of PD-1 in lung adenocarcinoma, *Cancer Cell Int.* 2017; 17: 105).

[0333] Se han sugerido quimeras de aptámeros-ARNip específicos de células T como un procedimiento altamente específico para inhibir moléculas en la vía de puntos de control inmunitario (Hossain et al., The aptamer-siRNA conjugates: reprogramming T cells for cancer therapy, *Ther. Deliv.* 2015 enero; 6(1): 1-4).

[0334] Alternativamente, los miembros de la vía de control inmunitario pueden inhibirse utilizando tratamientos que afectan a las vías asociadas, por ejemplo, el metabolismo. Por ejemplo, el suministro excesivo del intermedio glucolítico piruvato en las mitocondrias de macrófagos CAD promovió la expresión de PD-L1 a través de la inducción de la vía de señalización de la proteína morfogenética ósea 4/SMAD1/5 fosforilada/factor regulador de IFN 1 (BMP4/p-SMAD1/5/IRF1). En consecuencia, la implementación de tratamientos que modulen la vía metabólica puede dar como resultado una modulación posterior de la vía de control inmunoinhibitoria PD-1/PD-L1 (Watanabe et al., Pyruvate controls the checkpoint inhibitor PD-L1 and suppresses T cell immunity, *J Clin Invest.* 30 de junio de 2017; 127(7): 2725-2738).

[0335] La inmunidad del punto de control se puede regular a través de virus oncolíticos que se replican selectivamente dentro de las células tumorales e inducen respuestas inmunes agudas en el microambiente del tumor, es decir, actuando como vectores genéticos que transportan agentes específicos (por ejemplo, anticuerpos, ARNm, ARNpi y similares) a las células cancerosas y efectuando su oncolisis y secreción de citocinas y quimiocinas para sinergizar con la inhibición del punto de control inmunitario (Shi et al., Cancer Immunotherapy: A Focus on the Regulation of Immune Checkpoints, *Int J Mol Sci.* Mayo de 2018; 19(5): 1389). Actualmente, hay ensayos clínicos en curso que utilizan los siguientes virus como inhibidores de puntos de control: poliovirus, virus del sarampión, adenovirus, poxvirus, virus del herpes simple (HSV), coxsackievirus, reovirus, virus de la enfermedad de Newcastle (NDV), T-VEC (un virus del herpes codificado con GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos)) y H101 (Shi et al., supra).

[0336] Los inhibidores de puntos de control pueden operar a nivel de traducción de la inmunidad de puntos de control. La traducción de ARNm en proteína representa un evento clave en la regulación de la expresión génica, por lo que la inhibición de la traducción de puntos de control inmunitarios es un procedimiento en el que se puede inhibir la vía de puntos de control inmunitarios.

[0337] La inhibición de la vía de puntos de control inmunitario puede tener lugar en cualquier etapa del proceso de traducción del punto de control inmunitario. Por ejemplo, los fármacos, moléculas, agentes, tratamientos y/o procedimientos pueden inhibir el proceso de iniciación (mediante el cual la subunidad ribosomal 40S se recluta al extremo 5' del ARNm y rastrea el 5'UTR del ARNm hacia su extremo 3'). La inhibición puede tener lugar al dirigir el anticodón del ARN de transferencia de metionilo iniciador (ARNt) (Met-ARNti), su apareamiento de bases con el codón de inicio, o el reclutamiento de la subunidad 60S para comenzar la elongación y la adición secuencial de aminoácidos en la traducción de genes específicos del punto de control inmunitario. Alternativamente, un inhibidor del punto de control puede inhibir los puntos de control a nivel traduccional al prevenir la formación del complejo ternario (TC), es decir, el factor de iniciación eucariota (eIF)2 (o una o más de sus subunidades α , β y γ); GTP; y Met-ARNti.

[0338] La inhibición de los puntos de control puede ocurrir a través de la desestabilización de eIF2 α al impedir su fosforilación a través de la proteína quinasa R (PKR), PERK, GCN2 o HRI, o al impedir que los TC se asocien con el ribosoma 40S y/u otros factores de iniciación, impidiendo así que se forme el complejo de preiniciación (PIC);

inhibiendo el complejo eIF4F y/o su proteína de unión a la caperuza eIF4E, la proteína de andamiaje eIF4G o la helicasa eIF4A. Los procedimientos que analizan el control traduccional del cáncer se analizan en Truitt et al., *New frontiers in translational control of the cancer genome*, *Nat Rev Cancer*. 26 de abril de 2016; 16(5): 288-304.

[0339] Los inhibidores de puntos de control también pueden incluir tratamientos, moléculas, agentes y/o procedimientos que regulan los puntos de control inmunitarios a nivel celular y/o proteico, por ejemplo, inhibiendo un receptor de puntos de control inmunitario. La inhibición de los puntos de control puede tener lugar mediante el uso de anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, fragmentos de unión a antígenos, moléculas pequeñas y/u otros fármacos, agentes, tratamientos y/o procedimientos.

[0340] Los puntos de control inmunitarios se refieren a vías inhibitoras en el sistema inmunitario que son responsables de mantener la autotolerancia y modular el grado de respuesta del sistema inmunitario para minimizar el daño tisular periférico. Sin embargo, las células tumorales también pueden activar los puntos de control del sistema inmunitario para disminuir la eficacia de la respuesta inmunitaria ('bloquear' la respuesta inmunitaria) contra los tejidos tumorales. A diferencia de la mayoría de los agentes anticancerígenos, los inhibidores de puntos de control no se dirigen directamente a las células tumorales, sino que se dirigen a los receptores de linfocitos o sus ligandos para mejorar la actividad antitumoral endógena del sistema inmunitario. (Pardoll, 2012, *Nature Reviews Cancer* 12:252-264).

[0341] En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es un modulador de la actividad de PD-1, un modulador de la actividad de PD-L1, un modulador de la actividad de PD-L2, un modulador de la actividad de CTLA-4, un modulador de la actividad de CD28, un modulador de la actividad de CD80, un modulador de la actividad de CD86, un modulador de la actividad de 4-1BB, un modulador de la actividad de OX40, un modulador de la actividad de KIR, un modulador de la actividad de Tim-3, un modulador de la actividad de LAG3, un modulador de la actividad de CD27, un modulador de la actividad de CD40, un modulador de la actividad de GITR, un modulador de la actividad de TIGIT, un modulador de la actividad de CD20, un modulador de la actividad de CD96, un modulador de la actividad de IDO1, una citocina, una quimiocina, un interferón, una interleucina, una linfocina, un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) o un oligonucleótido inmunoestimulante. En algunos casos, el modulador del punto de control inmunitario, es decir, es un inhibidor o antagonista, o es un activador o agonista, por ejemplo, un modulador de CD28, un modulador de 4-1BB, un modulador de OX40, un modulador de CD27, un modulador de CD80, un modulador de CD86, un modulador de CD40 o un modulador de GITR, un modulador de Lag-3, un modulador de 41BB, un modulador de LIGHT, un modulador de CD40, un modulador de GITR, un modulador de TGF-beta, un modulador de TIM-3, un modulador de SIRP-alfa, un modulador de TIGIT, un modulador de VSIG8, un modulador de BTLA, un modulador de SIGLEC7, un modulador de SIGLEC9, un modulador de ICOS, un modulador de B7H3, un modulador de B7H4, un modulador de FAS y/o un modulador de BTNL2. En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es un modulador de puntos de control inmunitario tal como se describió anteriormente (por ejemplo, un anticuerpo modulador de puntos de control inmunitario, que puede estar en forma de un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico que comprende uno o más restos de unión a antígeno de puntos de control inmunitario, un anticuerpo trispecífico o un anticuerpo multivalente /proteína de fusión/construcción que interactúa con células inmunitarias conocido en la técnica).

[0342] En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es un agente que inhibe la actividad de PD-1. En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es un agente que inhibe la actividad de PD-L1 y/o PD-L2. En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es un agente que inhibe la actividad de CTLA-4. En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es un agente que inhibe la actividad de CD80 y/o CD86. En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es un agente que inhibe la actividad de TIGIT. En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es un agente que potencia o estimula la actividad de los receptores de puntos de control inmunitarios activadores.

[0343] PD-1 (también conocido como Muerte Programada 1, CD279, PDCD1) es un receptor de superficie celular con un papel crítico en la regulación del equilibrio entre las señales estimulantes e inhibitoras en el sistema inmunitario y el mantenimiento de la tolerancia periférica (Ishida, Y et al. 1992 *EMBO J*. 11 3887; Kier, Mary E et al. 2008 *Annu Rev Immunol* 26 677-704; Okazaki, Taku et al. 2007 *International Immunology* 19 813-824). PD-1 es un miembro inhibidor de la superfamilia de inmunoglobulinas con homología con CD28. La estructura de PD-1 es una proteína transmembrana monomérica de tipo 1, que consiste en un dominio extracelular similar a dominio variable de inmunoglobulina y un dominio citoplasmático que contiene un motivo inhibidor basado en tirosina inmunorreceptor (ITIM) y un motivo de conmutación basado en tirosina inmunorreceptor (ITSM). La expresión de PD-1 es inducible en células T, células B, células asesinas naturales (NK) y monocitos, por ejemplo, tras la activación de linfocitos a través de la señalización del receptor de células T (TCR) o del receptor de células B (BCR) (Kier, Mary E et al. 2008 *Annu Rev Immunol* 26 677-704; Agata, Y et al 1996 *Int Immunol* 8 765-72). PD-1 es un receptor para los ligandos CD80, CD86, PD-L1 (B7-H1, CD274) y PD-L2 (B7-DC, CD273), que son miembros de la familia B7 expresados en la superficie celular (Freeman, Gordon et al. 2000 *J Exp Med* 192 1027; Latchman, Y et al. 2001 *Nat Immunol* 2: 261). Tras la unión del ligando, PD-1 recluta fosfatasa tales como SHP-1 y SHP-2 a sus motivos de tirosina intracelulares que posteriormente desfosforilan las moléculas efectoras activadas por la señalización de TCR o BCR (Chemnitz, J et al. 2004 *J Immunol* 173:945-954; Riley, James L 2009 *Immunological Reviews* 229: 114-125) De esta manera, PD-1 transduce señales inhibitorias en las células T y B sólo cuando se acopla simultáneamente con el TCR o el BCR.

[0344] Se ha demostrado que PD-1 regula negativamente las respuestas de las células T efectoras a través de mecanismos funcionales tanto intrínsecos como extrínsecos a las células. La señalización inhibitoria a través de PD-1 induce un estado de falta de respuesta en las células T, lo que hace que las células sean incapaces de expandirse clonalmente o producir niveles óptimos de citocinas efectoras. PD-1 también puede inducir apoptosis en las células T a través de su capacidad para inhibir las señales de supervivencia de la coestimulación, lo que conduce a una expresión reducida de moléculas antiapoptóticas clave, tales como Bcl-XL (Kier, Mary E et al. 2008 Annu Rev Immunol 26: 677-704). Además de estos efectos directos, publicaciones recientes han implicado a PD-1 en la supresión de células efectoras al promover la inducción y el mantenimiento de células T reguladoras (TREG). Por ejemplo, se demostró que PD-L1 expresado en células dendríticas actúa en sinergia con TGF- β para promover la inducción de CD4⁺ FoxP3⁺TREG con una función supresora mejorada (Francisco, Loise M et al. 2009 J Exp Med 206:3015-3029).

[0345] TIM-3 (también conocido como inmunoglobulina de células T y dominio de mucina que contiene-3, TIM-3, receptor celular 2 del virus de la hepatitis A, HAVCR2, HAVcr-2, KIM-3, TIMD-3, TIMD3, Tim-3 y CD366) es una proteína de membrana de tipo I de un solo pase de ~33,4 kDa involucrada en respuestas inmunes (Sánchez-Fueyo et al., Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance, Nat. Immunol. 4: 1093-1101(2003)).

[0346] TIM-3 se expresa selectivamente en células Th1 y células fagocíticas (por ejemplo, macrófagos y células dendríticas). El uso de ARNip o un anticuerpo bloqueante para reducir la expresión de TIM-3 humano dio lugar a una mayor secreción de interferón γ (IFN- γ) de las células T CD4 positivas, lo que implica el papel inhibitorio de TIM-3 en las células T humanas. El análisis de muestras clínicas de pacientes con enfermedades autoinmunes no mostró expresión de TIM-3 en células CD4 positivas. En particular, el nivel de expresión de TIM-3 es menor y la secreción de IFN- γ es mayor en clones de células T derivados del líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple que en clones derivados de personas sanas normales (Koguchi K et al., J Exp Med. 203: 1413-8 (2006)).

[0347] TIM-3 es el receptor del ligando Galectina-9, que es un miembro de la familia de las galectinas, moléculas expresadas de forma ubicua en una variedad de tipos de células y que se une a β -galactósido; fosfatidilserina (PtdSer) (DeKryff et al., T cell/trans-membrane, Ig, and mucin-3 allelic variants differentially recognize phosphatidylserine and mediate phagocytosis of apoptotic cells, J Immunol. 15 de febrero de 2010; 184(4): 1918-30); Proteína 1 del grupo de alta movilidad (también conocida como HMGB1, HMG1, HMG3, SBP-1, HMG-1 y caja 1 del grupo de alta movilidad) Chiba et al., Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1, Nat Immunol. 2012 Sep; 13(9): 832-42; y la molécula de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario 1 (también conocida como CEACAM1, BGP, BGP1, BGPI, molécula de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario 1) (Huang et al., CEACAM1 regulates TIM-3-mediated intolerance and exhaustion, Nature. 15 de enero de 2015; 517(7534): 386-90).

[0348] BTLA (también conocido como atenuador de linfocitos B y T, BTLA1, CD272 y asociado a linfocitos B y T) es una proteína de membrana de tipo I de un solo pase de ~27,3 kDa involucrada en la inhibición de linfocitos durante la respuesta inmunitaria. BTLA se expresa constitutivamente tanto en células B como T. BTLA interactúa con HVEM (mediador de entrada del virus del herpes), un miembro de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR) (González et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, 102: 1116-21). La interacción de BTLA, que pertenece a la familia CD28 de la superfamilia de inmunoglobulinas, y HVEM, un receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) coestimulador (TNFR), es única en el sentido de que define una comunicación cruzada entre estas dos familias de receptores. BTLA contiene un motivo inhibitorio basado en tirosina inmunorreceptor (ITIM) proximal a la membrana y un motivo de conmutación basado en tirosina inmunorreceptor (ITSM) distal a la membrana. La alteración del ITIM o del ITSM anuló la capacidad de BTLA de reclutar SHP1 o SHP2, lo que sugiere que BTLA recluta SHP1 y SHP2 de una manera distinta a PD-1 y ambos motivos de tirosina son necesarios para bloquear la activación de las células T. La cola citoplasmática de BTLA también contiene un tercer motivo conservado que contiene tirosina dentro del dominio citoplasmático, similar en secuencia a un sitio de reclutamiento de Grb-2 (YXN). Además, un péptido fosforilado que contiene este motivo de tirosina N-terminal de BTLA puede interactuar con GRB2 y la subunidad p85 de PI3K in vitro, aunque los efectos funcionales de esta interacción permanecen sin explorar in vivo (Gavrieli et al., Biochem. Biophys. Res Commun. 2003, 312, 1236-43). BTLA es el receptor de los ligandos PTPN6/SHP-1; PTPN11/SHP-2; TNFRSF14/HVEM; y B7H4.

[0349] VISTA (también conocido como supresor de Ig de dominio V de la activación de células T VSIR, B7-H5, B7H5, GI24, PP2135, SISP1, DD1alpha, VISTA, C10orf54, marco de lectura abierto 54 del cromosoma 10, PD-1H y receptor inmunorregulador del conjunto V) es una proteína de membrana de tipo I de un solo pase de ~33,9 kDa involucrada en la respuesta inhibitoria de células T, la diferenciación de células madre embrionarias a través de la inhibición de la señalización de BMP4 y la activación de MMP2 mediada por MMP14 (Yoon et al., Control of signaling-mediated clearance of apoptotic cells by the tumor suppressor p53, Science. 31 de julio de 2015; 349(6247): 1261669). VISTA interactúa con el ligando VSIG-3 (Wang et al., VSIG-3 as a ligand of VISTA inhibits human T-cell function, Immunology. Enero de 2019; 156(1): 74-85).

[0350] LAG-3 (también conocido como gen de activación de linfocitos 3, LAG3, CD223 y activador de linfocitos 3) es una proteína de membrana de tipo I de un solo pase de ~57,4 kDa involucrada en la activación de linfocitos que

también se une a antígenos HLA de clase II. LAG-3 es un miembro de la familia de supergenes de inmunoglobulina y se expresa en células T activadas (Huard et al., 1994, *Immunogenetics* 39: 213), células NK (Triebel et al., 1990, *J. Exp. Med.* 171: 1393-1405), células T reguladoras (Huang et al., 2004, *Immunity* 21: 503-513; Camisaschi et al., 2010, *J. Immunol.* 184:6545-6551; Gagliani et al., 2013, *Nat Med* 19: 739-746) y células dendríticas plasmocitoides (CD) (Workman et al., 2009, *J. Immunol* 182: 1885-1891). LAG-3 es una proteína de membrana codificada por un gen ubicado en el cromosoma 12 y está relacionada estructural y genéticamente con CD4. De manera similar a CD4, LAG-3 puede interactuar con moléculas MHC de clase II en la superficie celular (Baixeras et al., 1992, *J. Exp. Med.* 176: 327-337; Huard et al., 1996, *Eur. J. Immunol.* 26:1180-1186). Se ha sugerido que la unión directa de LAG-3 al MHC de clase II desempeña un papel en la regulación negativa de la estimulación dependiente de antígeno de los linfocitos T CD4+ (Huard et al., 1994, *Eur. J. Immunol.* 24:3216-3221) y también se ha demostrado que el bloqueo de LAG-3 revitaliza los linfocitos CD8+ tanto en el tumor como en el antígeno propio (Gross et al., 2007, *J Clin Invest.* 117: 3383-3392) y modelos virales (Blackburn et al., 2009, *Nat. Immunol.* 10: 29-37). Además, la región intracitoplasmática de LAG-3 puede interactuar con LAP (proteína asociada a LAG-3), que es una molécula de transducción de señales involucrada en la regulación negativa de la vía de activación de CD3/TCR (Iouzalet et al., 2001, *Eur. J. Immunol.* 31:2885-2891). Además, se ha demostrado que las células T reguladoras CD4+CD25+ (Treg) expresan LAG-3 tras la activación, lo que contribuye a la actividad supresora de las células Treg (Huang, C. et al., 2004, *Immunity* 21: 503-513). LAG-3 también puede regular negativamente la homeostasis de las células T por las células Treg tanto en mecanismos dependientes como independientes de las células T (Workman, CJ y Vignali, DA, 2005, *J. Immunol.* 174: 688-695).

[0351] Se ha demostrado que LAG-3 interactúa con moléculas MHC de clase II (Huard et al., CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4- and lymphocyte activation gene-3 (LAG-3)-Ig fusión proteins. *Eur J Immunol.* 1995 Sep; 25(9): 2718-21).

[0352] Además, se sabe que varias quinasas son inhibidores de puntos de control. Por ejemplo, CHEK-1, CHEK-2 y A2aR.

[0353] CHEK-1 (también conocida como quinasa CHK 1, CHK1 y quinasa de puntos de control 1) es una serina/treonina-proteína quinasa de ~54,4 kDa que está involucrada en la detención del ciclo celular mediado por puntos de control y la activación de la reparación del ADN en respuesta al daño en el ADN y/o ADN no replicado.

[0354] CHEK-2 (también conocida como quinasa CHK2, CDS1, CHK2, HuCds1, LFS2, PP1425, RAD53, hCds1 y quinasa de puntos de control 2) es una proteína quinasa de serina/treonina de ~60,9 kDa involucrada en la detención del ciclo celular mediado por puntos de control, la activación de la reparación del ADN y la apoptosis mediada por rotura de doble cadena.

[0355] A2aR (también conocido como receptor de adenosina A2A, ADORA2A, receptor de adenosina A2a, A2aR, ADORA2 y RDC8) es un receptor de membrana de múltiples pases de ~44,7 kDa para adenosina y otros ligandos.

[0356] En algunos casos, los agentes inmunoterapéuticos ilustrativos pueden incluir uno o más moduladores de anticuerpos que se dirigen a PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o - 5), CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGF beta, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-beta, TIM-3, SIRP-alfa, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS y/o BTNL2 entre otros conocidos en la técnica. En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es un agente que aumenta la actividad de las células asesinas naturales (NK). En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es un agente que inhibe la supresión de una respuesta inmunitaria. En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es un agente que inhibe las células supresoras o la actividad de las células supresoras. En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es un agente o terapia que inhibe la actividad de las células Treg. En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es un agente que inhibe la actividad de los receptores inhibidores de puntos de control inmunitarios.

[0357] En algunos casos, la combinación de la presente divulgación comprende una forma de sal cristalina del compuesto 1 y un agente inmunoterapéutico, en la que dicho agente inmunoterapéutico incluye un modulador de células T elegido entre un agonista o un activador de una molécula coestimuladora. En un caso, el agonista de la molécula coestimuladora se elige entre un agonista (por ejemplo, un anticuerpo agonista o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o una fusión soluble) de ligando GITR, OX40, SLAM (por ejemplo, SLAMF7), HVEM, LIGHT, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, CD7, NKG2C, Nkp80, CD160, B7-H3 o CD83. En otros casos, la combinación de células efectoras incluye un activador de células T biespecífico (por ejemplo, una molécula de anticuerpo biespecífico que se une a CD3 y un antígeno tumoral (por ejemplo, EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2, entre otros).

[0358] En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es un modulador de la actividad de PD-1, un modulador de la actividad de PD-L1, un modulador de la actividad de PD-L2, un modulador de la actividad de CTLA-4, un modulador de la actividad de CD28, un modulador de la actividad de CD80, un modulador de la actividad de CD86, un modulador de la actividad de 4-1BB, un modulador de la actividad de OX40, un modulador de la actividad de KIR, un modulador de la actividad de Tim-3, un modulador de la actividad de LAG3, un modulador de la actividad de CD27, un modulador

de la actividad de CD40, un modulador de la actividad de GITR, un modulador de la actividad de TIGIT, un modulador de la actividad de CD20, un modulador de la actividad de CD96, un modulador de la actividad de IDO1, un modulador de la actividad de SIRP-alfa, un modulador de la actividad de TIGIT, un modulador de la actividad de VSIG8, un modulador de la actividad de BTLA, un modulador de la actividad de SIGLEC7, un modulador de la actividad de SIGLEC9, un modulador de la actividad de ICOS, un modulador de la actividad de B7H3, un modulador de la actividad de B7H4, un modulador de la actividad de FAS, un modulador de la actividad de BTNL2, una citocina, una quimiocina, un interferón, una interleucina, una linfocina, un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) o un oligonucleótido inmunoestimulante.

[0359] En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es un modulador del punto de control inmunitario (por ejemplo, un inhibidor del punto de control inmunitario, por ejemplo, un inhibidor de la actividad de PD-1, un modulador de la actividad de PD-L1, un modulador de la actividad de PD-L2, un modulador de CTLA-4 o un agonista de CD40 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CD40), (xi) un agonista de OX40 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-OX40) o (xii) un agonista de CD27 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CD27). En un caso, el agente inmunoterapéutico es un inhibidor de: PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y/o TGF beta, Galectina 9, CD69, Galectina-1, CD113, GPR56, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 y TIM-4. En un caso, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitario inhibe PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), CTLA-4 o cualquier combinación de los mismos.

[0360] En un caso, el agente inmunoterapéutico es un agonista de una proteína que estimula la activación de células 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.

[0361] En algunos casos, el agente inmunoterapéutico utilizado en las combinaciones descritas en el presente documento (por ejemplo, en combinación con una forma de sal cristalina del compuesto 1 de la presente descripción) es un activador o agonista de una molécula coestimulante. En un caso, el agonista de la molécula coestimulante se elige entre un agonista (por ejemplo, un anticuerpo agonista o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o una fusión soluble) de CD2, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 o ligando CD83.

[0362] La inhibición de una molécula inhibidora se puede realizar a nivel de ADN, ARN o proteína. En algunos casos, se puede utilizar un ácido nucleico inhibidor (por ejemplo, un ARNbc, ARNip o ARNhc) para inhibir la expresión de una molécula inhibidora. En otros casos, el inhibidor de una señal inhibidora es un polipéptido, por ejemplo, un ligando soluble (por ejemplo, PD-1-Ig o CTLA-4 Ig), o un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico que comprende uno o más restos de unión a antígeno de puntos de control inmunitario, un anticuerpo biespecífico o un anticuerpo multivalente/proteína de fusión/construcción que interactúa con células inmunitarias conocido en la técnica que se une a la molécula inhibidora; por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo (también denominado en el presente documento como "una molécula de anticuerpo") que se une a PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y/o TGF beta, galectina 9, CD69, galectina-1, CD113, GPR56, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, TIM-4 o una combinación de los mismos.

[0363] En algunos casos, cuando la combinación comprende una forma de sal cristalina del compuesto 1 y un agente inmunoterapéutico, en la que dicho agente inmunoterapéutico es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo biespecífico. Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal o biespecífico puede unirse específicamente a un miembro de la vía c-Met y/o a un modulador de puntos de control inmunitario (por ejemplo, el anticuerpo biespecífico se une tanto a un receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR) como a un modulador de puntos de control inmunitario descrito en el presente documento, tal como un anticuerpo que se une a PD-1, PD-L1, PD-L2 o CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-beta, TIM-3, SIRP-alfa, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2 o CD27). En casos particulares, el anticuerpo biespecífico se une específicamente a una proteína HGFR humana y a una de PD-1, PD-L1 y CTLA-4.

[0364] En algunos de los casos de los procedimientos descritos en el presente documento, el agente inmunoterapéutico es un antagonista de PD-1, un antagonista de PD-L1, un antagonista de PD-L2, un antagonista de CTLA-4, un antagonista de CD80, un antagonista de CD86, un antagonista de KIR, un antagonista de Tim-3, un antagonista de LAG3, un antagonista de TIGIT, un antagonista de CD20, un antagonista de CD96 o un antagonista de IDO1.

[0365] En algunos casos, el antagonista de PD-1 es un anticuerpo que se une específicamente a PD-1. En algunos casos, el anticuerpo que se une a PD-1 es pembrolizumab (KEYTRUDA®, MK-3475; Merck), pidilizumab (CT-011; Curetech Ltd.), nivolumab (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106; Bristol Myer Squibb), MEDI0680 (AMP-514; AstraZeneca/MedImmune), REGN2810 (Regeneron Pharmaceuticals), BGB-A317 (BeiGene Ltd.), PDR-001 (Novartis) o STI-A1110 (Sorrento Therapeutics). En algunos casos, el anticuerpo que se une a PD-1 se describe en la Publicación PCT WO 2014/179664, por ejemplo, un anticuerpo identificado como APE2058, APE1922, APE1923,

APE1924, APE 1950 o APE1963 (Anaptysbio), o un anticuerpo que contiene las regiones CDR de cualquiera de estos anticuerpos. En otros casos, el antagonista de PD-1 es una proteína de fusión que incluye el dominio extracelular de PD-L1 o PD-L2, por ejemplo, AMP-224 (AstraZeneca/MedImmune). En otros casos, el antagonista de PD-1 es un inhibidor peptídico, por ejemplo, AUNP-12 (Aurigene).

[0366] En algunos casos, el antagonista de PD-L1 es un anticuerpo que se une específicamente a PD-L1. En algunos casos, el anticuerpo que se une a PD-L1 es atezolizumab (RG7446, MPDL3280A; Genentech), MEDI4736 (AstraZeneca/MedImmune), BMS-936559 (NMX-1105; Bristol Myers Squibb), avelumab (MSB0010718C; Merck KGaA), KD033 (Kadmon), la parte de anticuerpo de KD033 o STI-A1014 (Sorrento Therapeutics). En algunos casos, el anticuerpo que se une a PD-L1 se describe en la Publicación PCT WO 2014/055897, por ejemplo, Ab-14, Ab-16, Ab-30, Ab-31, Ab-42, Ab-50, Ab-52 o Ab-55, o un anticuerpo que contiene las regiones CDR de cualquiera de estos anticuerpos.

[0367] En algunos casos, el antagonista de CTLA-4 es un anticuerpo que se une específicamente a CTLA-4. En algunos casos, el anticuerpo que se une a CTLA-4 es ipilimumab (YERVOY®; Bristol Myer Squibb) o tremelimumab (CP-675, 206; Pfizer). En algunos casos, el antagonista de CTLA-4 es una proteína de fusión de CTLA-4 o un receptor de CTLA-4 soluble, por ejemplo, KARR-102 (Kahr Medical Ltd.).

[0368] En algunos casos, el antagonista de LAG3 es un anticuerpo que se une específicamente a LAG3. En algunos casos, el anticuerpo que se une a LAG3 es IMP701 (Prima BioMed), IMP731 (Prima BioMed/GlaxoSmithKline), BMS-986016 (Bristol Myer Squibb), LAG525 (Novartis) y GSK2831781 (GlaxoSmithKline). En algunos casos, el antagonista de LAG3 incluye un receptor soluble de LAG3, por ejemplo, IMP321 (Prima BioMed).

[0369] En algunos casos, el antagonista de KIR es un anticuerpo que se une específicamente a KIR. En algunos casos, el anticuerpo que se une a KIR es lirilumab (Bristol Myer Squibb/Innate Pharma).

[0370] En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es una citocina, por ejemplo, una quimiocina, un interferón, una interleucina, una linfoquina o un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral. En algunos casos, la citocina es IL-2, IL15 o interferón gamma.

[0371] En algunos casos de cualquiera de los aspectos anteriores o aquellos descritos en otra parte de este documento, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)), un cáncer de riñón (por ejemplo, un carcinoma urotelial de riñón), un cáncer de vejiga (por ejemplo, un carcinoma urotelial de vejiga (células de transición)), un cáncer de mama, un cáncer colorrectal (por ejemplo, un adenocarcinoma de colon), un cáncer de ovario, un cáncer de páncreas, un carcinoma gástrico, un cáncer de esófago, un mesotelioma, un melanoma (por ejemplo, un melanoma de piel), un cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, un carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC)), un cáncer de tiroides, un sarcoma (por ejemplo, un sarcoma de tejidos blandos, un fibrosarcoma, un mixosarcoma, un liposarcoma, un sarcoma osteogénico, un osteosarcoma, un condrosarcoma, un angiosarcoma, un endoteliosarcoma, un linfangiosarcoma, un linfangioendoteliosarcoma, un leiomiomasarcoma o un rabiomasarcoma), un cáncer de próstata, un glioblastoma, un cáncer de cuello uterino, un carcinoma tímico, una leucemia (por ejemplo, una leucemia linfocítica aguda (LLA), una leucemia mielocítica aguda (LMA), una leucemia mielocítica crónica (LMC), una leucemia eosinofílica crónica o una leucemia linfocítica crónica (LLC)), un linfoma (por ejemplo, un linfoma de Hodgkin o un linfoma no Hodgkin (LNH)), un mieloma (por ejemplo, un mieloma múltiple (MM)), una micosis fungoide, un cáncer de células de Merkel, una neoplasia maligna hematológica, un cáncer de tejidos hematológicos, un cáncer de células B, un cáncer de bronquios, un cáncer de estómago, un cáncer de cerebro o del sistema nervioso central, un cáncer del sistema nervioso periférico, un cáncer de útero o cáncer de endometrio, un cáncer de la cavidad oral o faringe, un cáncer de hígado, un cáncer testicular, un cáncer del tracto biliar, un cáncer de intestino delgado o apéndice, un cáncer de glándula salival, un cáncer de glándula suprarrenal, un carcinoma de corteza suprarrenal, un adenocarcinoma, un tumor miofibroblástico inflamatorio, un tumor del estroma gastrointestinal (TEGI), un cáncer de colon, un síndrome mielodisplásico (SMD), un trastorno mieloproliferativo (TMP), una policitemia vera, un cordoma, un sinovioma, un tumor de Ewing, un carcinoma de células escamosas, un carcinoma de células basales, un adenocarcinoma, un carcinoma de glándulas sudoríparas, un carcinoma de glándulas sebáceas, un carcinoma papilar, un adenocarcinoma papilar, un carcinoma medular, un carcinoma broncogénico, un carcinoma de células renales, un hepatoma, un carcinoma del conducto biliar, un coriocarcinoma, un seminoma, un carcinoma embrionario, un tumor de Wilms, un carcinoma de vejiga, un carcinoma epitelial, un glioma, un astrocitoma anaplásico, un astrocitoma, un meduloblastoma, un craneofaringioma, un ependimoma, un pinealoma, un hemangioblastoma, un neurinoma acústico, un oligodendroglioma, un meningioma, un neuroblastoma, un retinoblastoma, un linfoma folicular, un linfoma difuso de células B grandes, un linfoma de células del manto, un carcinoma hepatocelular, un cáncer de tiroides, un cáncer de células pequeñas, una trombocitemia esencial, una metaplasia mieloide agnoscénica, un síndrome hipereosinofílico, una mastocitosis sistémica, una hipereosinofilia familiar, un cáncer neuroendocrino, o un tumor carcinoide.

[0372] En algunos casos de cualquiera de los aspectos anteriores o aquellos descritos en otra parte del presente documento, el cáncer o tumor del sujeto no responde a la inhibición del punto de control inmunitario (por ejemplo, a cualquier inhibidor del punto de control inmunitario descrito en el presente documento, tal como un antagonista de PD-

1 o antagonista de PD-L1) o el cáncer o tumor del sujeto ha progresado después de una respuesta inicial a la inhibición del punto de control inmunitario (por ejemplo, a cualquier inhibidor del punto de control inmunitario descrito en el presente documento, tal como un antagonista de PD-1 o antagonista de PD-L1).

[0373] En diversos casos, el agente inmunoterapéutico puede comprender un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo. Dentro de esta definición, los inhibidores de puntos de control inmunitarios incluyen anticuerpos biespecíficos y anticuerpos multivalentes /proteínas de fusión/construcciones que interactúan con células inmunitarias conocidos en la técnica. En algunos casos, los agentes inmunoterapéuticos que comprenden anticuerpos biespecíficos pueden incluir anticuerpos biespecíficos que son bivalentes y se unen al mismo epítipo de la molécula de puntos de control inmunitario, dos epítopos diferentes de la misma molécula de puntos de control inmunitario o diferentes epítopos de dos puntos de control inmunitarios diferentes.

[0374] Las personas con conocimientos ordinarios en la técnica pueden implementar varios formatos de anticuerpos biespecíficos conocidos en el campo para dirigirse a uno o más de CTLA4, PD1, PD-L1 TIM-3, LAG-3, varios ligandos B-7, B7H3, B7H4, CHK 1 y CHK2 quinasas, BTLA, A2aR, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-beta, SIRP-alfa, TIGIT, VSIG8, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, FAS, BTNL2 y otros para su uso en la combinación descrita en el presente documento.

[0375] En diversos casos, el agente inmunoterapéutico puede incluir un anticuerpo multivalente/proteína de fusión/construcción que interactúa con las células inmunitarias.

[0376] En un caso de la divulgación, el inhibidor de puntos de control, en combinación con una forma de sal cristalina del compuesto 1, se utiliza para reducir o inhibir la metástasis de un tumor primario o cáncer a otros sitios, o la formación o establecimiento de tumores metastásicos o cánceres en otros sitios distales del tumor primario o cáncer, inhibiendo o reduciendo de ese modo la recaída del tumor o cáncer o la progresión del tumor o cáncer.

[0377] En otro caso de la divulgación, se proporciona en el presente documento una terapia combinada para tratar el cáncer, que comprende una forma de sal cristalina del compuesto 1 y un inhibidor de puntos de control con el potencial de provocar respuestas inmunes potentes y duraderas con un beneficio terapéutico mejorado y una toxicidad más manejable.

[0378] En un ejemplo adicional de la divulgación, se proporciona en el presente documento una terapia combinada para tratar el cáncer, que comprende una forma de sal cristalina del compuesto 1 y un inhibidor de puntos de control inmunitario. En un ejemplo de la divulgación, se proporciona en el presente documento un procedimiento para tratar el cáncer y/o prevenir el establecimiento de metástasis mediante el empleo de una forma de sal cristalina del compuesto 1 de la presente divulgación, que actúa de manera sinérgica con un inhibidor de puntos de control.

[0379] En otros casos, la divulgación proporciona procedimientos para uno o más de los siguientes: 1) reducir o inhibir el crecimiento, la proliferación, la movilidad o la invasividad de células tumorales o cancerosas que potencialmente desarrollan o desarrollan metástasis, 2) reducir o inhibir la formación o el establecimiento de metástasis que surgen de un tumor primario o cáncer en uno o más sitios, ubicaciones o regiones distintos del tumor o cáncer primario; 3) reducir o inhibir el crecimiento o la proliferación de una metástasis en uno o más de otros sitios, ubicaciones o regiones distintos del tumor o cáncer primario después de que se haya formado o establecido una metástasis, 4) reducir o inhibir la formación o el establecimiento de metástasis adicionales después de que se haya formado o establecido la metástasis, 5) prolongar la supervivencia general, 6) prolongar la supervivencia libre de progresión o 7) estabilizar la enfermedad. Los procedimientos incluyen administrar a un sujeto que lo necesite una forma de sal cristalina del compuesto 1 de la presente divulgación, en combinación con un inhibidor de puntos de control tal como se describe en el presente documento.

[0380] En un caso de la divulgación, la administración de una forma de sal cristalina del compuesto 1 en combinación con el agente inmunoterapéutico, proporciona una mejora detectable o medible en una condición de un sujeto determinado, tal como aliviar o mejorar uno o más síntomas o consecuencias adversas (físicas) asociadas con la presencia de un trastorno proliferativo celular o hiperproliferativo celular, neoplasia, tumor o cáncer, o metástasis, es decir, un beneficio terapéutico o un efecto beneficioso.

[0381] Un beneficio terapéutico o efecto beneficioso es cualquier mejora objetiva o subjetiva, transitoria, temporal o a largo plazo de la afección o patología, o una reducción en la aparición, gravedad, duración o frecuencia de un síntoma adverso asociado con o causado por la proliferación celular o un trastorno hiperproliferativo celular, tal como una neoplasia, un tumor o un cáncer, o una metástasis. Puede conducir a una mejor supervivencia. Un punto final clínico satisfactorio de un procedimiento de tratamiento de acuerdo con la divulgación se logra, por ejemplo, cuando hay una reducción incremental o parcial de la gravedad, duración o frecuencia de una o más patologías asociadas, síntomas adversos o complicaciones, o inhibición o reversión de una o más de las manifestaciones o características fisiológicas, bioquímicas o celulares de la proliferación celular o un trastorno hiperproliferativo celular, tal como una neoplasia, un tumor o un cáncer, o una metástasis. Por lo tanto, un beneficio o mejora terapéutica puede ser, pero no limitado a, la destrucción de células proliferativas diana (por ejemplo, neoplasia, tumor o cáncer, o metástasis) o la ablación de una

o más, la mayoría o todas las patologías, síntomas adversos o complicaciones asociadas con o causadas por la proliferación celular o el trastorno hiperproliferativo celular, tal como una neoplasia, un tumor o cáncer, o una metástasis. Sin embargo, un beneficio o mejora terapéutica no tiene por qué ser una cura o destrucción completa de todas las células proliferativas diana (por ejemplo, neoplasia, tumor o cáncer, o metástasis) o la ablación de todas las patologías, síntomas adversos o complicaciones asociadas con o causadas por la proliferación celular o el trastorno hiperproliferativo celular, tal como una neoplasia, un tumor o cáncer, o una metástasis. Por ejemplo, la destrucción parcial de un tumor o de una masa de células cancerosas, o la estabilización de la masa, el tamaño o el número de células del tumor o del cáncer mediante la inhibición de la progresión o el empeoramiento del tumor o del cáncer, puede reducir la mortalidad y prolongar la esperanza de vida incluso si es solo por unos pocos días, semanas o meses, aunque permanezca una parte o la mayor parte de la masa, el tamaño o las células del tumor o del cáncer.

[0382] Ejemplos específicos no limitantes de beneficio terapéutico incluyen una reducción en el volumen de neoplasia, tumor o cáncer, o metástasis (tamaño o masa celular) o números de células; inhibir o prevenir un aumento en el volumen de neoplasia, tumor o cáncer (por ejemplo, estabilizar); retardar o inhibir la progresión, empeoramiento o metástasis de neoplasia, tumor o cáncer; o inhibir la proliferación, crecimiento o metástasis de neoplasia, tumor o cáncer.

[0383] En un caso de la divulgación, la administración del agente inmunoterapéutico, en terapia de combinación con una forma de sal cristalina del compuesto 1, proporciona una mejora detectable o medible o una respuesta general de acuerdo con el irRC (derivado de evaluaciones de respuesta en puntos temporales y basado en la carga tumoral), que incluye uno o más de los siguientes: (i) irCR: desaparición completa de todas las lesiones, sean medibles o no, y ninguna lesión nueva (confirmación mediante una evaluación repetida y consecutiva no menos de 4 semanas a partir de la fecha de la primera documentación), (ii) irPR: disminución de la carga tumoral ≥ 50 % en relación con el valor inicial (confirmada mediante una evaluación consecutiva al menos 4 semanas después de la primera documentación).

[0384] Opcionalmente, cualquier procedimiento descrito en el presente documento puede no tener efecto inmediatamente. Por ejemplo, el tratamiento puede ir seguido de un aumento en la cantidad o masa de células neoplásicas, tumorales o cancerosas, pero con el tiempo puede producirse posteriormente una estabilización o reducción eventual de la masa, el tamaño o la cantidad de células tumorales en un sujeto determinado.

[0385] Otros síntomas adversos y complicaciones asociados con neoplasia, tumor, cáncer y metástasis que pueden inhibirse, reducirse, disminuirse, retrasarse o prevenirse incluyen, por ejemplo, náuseas, falta de apetito, letargo, dolor y malestar. Por lo tanto, una disminución o reducción parcial o completa de la gravedad, duración o frecuencia de un síntoma o complicación adversa asociada con o causada por un trastorno hiperproliferativo celular, una mejora en la calidad de vida y/o el bienestar del sujeto, tal como un aumento de energía, apetito, bienestar psicológico, son todos ejemplos particulares no limitantes de beneficio terapéutico.

[0386] Por lo tanto, un beneficio o mejora terapéutica también puede incluir una mejora subjetiva en la calidad de vida de un sujeto tratado. En un caso adicional, un procedimiento prolonga o extiende la vida útil (supervivencia) del sujeto. En un caso adicional, un procedimiento mejora la calidad de vida del sujeto.

[0387] En un caso, la administración del agente inmunoterapéutico, en terapia de combinación con una forma de sal cristalina del compuesto 1, da como resultado una mejora clínicamente relevante en uno o más marcadores del estado de la enfermedad y progresión seleccionados de uno o más de los siguientes: (i) supervivencia general, (ii) supervivencia libre de progresión, (iii) tasa de respuesta general, (iv) reducción en la enfermedad metastásica, (v) niveles circulantes de antígenos tumorales, tales como el antígeno carbohidrato 19.9 (CA19.9) y el antígeno carcinoembrionario (CEA) u otros dependiendo del tumor, (vii) estado nutricional (peso, apetito, albúmina sérica), (viii) control del dolor o uso de analgésicos, y (ix) relación CRP/albúmina.

[0388] El tratamiento con una forma de sal cristalina del compuesto 1 en combinación con un agente inmunoterapéutico da lugar a una inmunidad más compleja que incluye no sólo el desarrollo de la inmunidad innata y la inmunidad tipo 1, sino también la inmunorregulación que restaura de manera más eficiente las funciones inmunes apropiadas.

[0389] En varios procedimientos de ejemplo, un anticuerpo inhibidor de puntos de control (monoclonal o policlonal, biespecífico, trispecífico o un anticuerpo multivalente/proteína de fusión/construcción que interactúa con células inmunitarias) dirigido a una molécula de puntos de control de interés (por ejemplo, PD-1) puede secuenciarse y la secuencia de polinucleótidos puede clonarse a continuación en un vector para expresión o propagación. La secuencia que codifica el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de interés puede mantenerse en un vector en una célula huésped y la célula huésped puede a continuación expandirse y congelarse para uso futuro. La producción de anticuerpos monoclonales recombinantes en cultivo celular puede llevarse a cabo a través de la clonación de genes de anticuerpos de células B por medios conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Tiller et al., 2008, J. Immunol. Methods 329: 112; Patente de EE.UU. No. 7.314.622.

[0390] Las composiciones farmacéuticas que contienen una forma de sal cristalina del compuesto 1 de acuerdo con la presente divulgación comprenderán una cantidad eficaz de una forma de sal cristalina del compuesto 1, un agente

inmunoterapéutico y/o ambos, típicamente dispersos en un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las frases "farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable" se refieren a entidades moleculares y composiciones que no producen reacciones adversas, alérgicas u otras reacciones adversas cuando se administran a un animal, tal como, por ejemplo, un ser humano, según corresponda. La preparación de una composición farmacéutica que contiene una forma de sal cristalina del compuesto 1 será conocida por los expertos en la materia a la luz de la presente divulgación, tal como se ejemplifica por Remington's Pharmaceutical Sciences, 21.^a edición (Lippincott, Williams y Wilkins, Filadelfia, Pensilvania, 2006)). Además, para la administración a animales (por ejemplo, humanos), se entenderá que las preparaciones deben cumplir con los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza. Un ejemplo específico de un excipiente farmacológicamente aceptable para una composición combinada, que contiene una forma de sal cristalina del compuesto 1 en mezcla con un agente inmunoterapéutico, tal como se describe en el presente documento, es un tampón de borato o una solución salina estéril (NaCl al 0,9 %).

[0391] Las formulaciones de un agente inmunoterapéutico, por ejemplo un anticuerpo modulador del punto de control inmunitario utilizado de acuerdo con la presente divulgación, se pueden preparar para el almacenamiento mezclando un anticuerpo que tenga el grado deseado de pureza con excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables opcionales, tal como se describe e ilustra ampliamente en Remington's Pharmaceutical Sciences 21.^a edición (Lippincott, Williams y Wilkins, Filadelfia, Pensilvania, 2006)), en forma de formulaciones liofilizadas o soluciones y/o suspensiones acuosas. Los excipientes, tampones o estabilizadores aceptables no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen excipientes acuosos y/o no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la divulgación, por ejemplo, agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de surfactantes, tampones, tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos. Pueden incluirse antioxidantes, por ejemplo, (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio; cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencilico; parabenos de alquilo, tales como metil o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos). Otros excipientes farmacéuticamente aceptables de ejemplo pueden incluir polipéptidos; proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos, tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos, tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; azúcares, tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sal, tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos, tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG).

[0392] En una realización ilustrativa, las composiciones farmacéuticas pueden contener opcionalmente sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera para aproximarse a las condiciones fisiológicas, tales como agentes de ajuste y tamponamiento del pH y agentes de ajuste de la toxicidad, por ejemplo, acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio y lactato de sodio. En algunas realizaciones, los anticuerpos inhibidores de puntos de control o fragmentos de unión al antígeno de los mismos de la presente divulgación se formulan para y pueden liofilizarse para su almacenamiento y reconstituirse en un excipiente adecuado antes del uso de acuerdo con técnicas de liofilización y reconstitución conocidas en la técnica. En una composición farmacéutica de ejemplo que contiene uno o más anticuerpos inhibidores de puntos de control o fragmentos de unión al antígeno de los mismos, la composición se formula como una solución estéril, sin conservantes, de uno o más anticuerpos inhibidores de puntos de control o fragmentos de unión al antígeno de los mismos para administración intravenosa o subcutánea. La formulación se puede suministrar como una pluma precargada de un solo uso, como una jeringa de vidrio precargada de un solo uso, por ejemplo, que contiene aproximadamente 1 ml, o como un vial de uso institucional de un solo uso. Preferentemente, la composición farmacéutica que contiene el anticuerpo inhibidor de puntos de control o fragmento de unión al antígeno del mismo es transparente e incolora, con un pH de aproximadamente 6,9-5,0, preferentemente un pH de 6,5-5,0, e incluso más preferentemente un pH que varía de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 5,0. En diversas realizaciones, las formulaciones que comprenden las composiciones farmacéuticas pueden contener de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 10 mg, o de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 20 mg, o de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 30 mg o de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 50 mg del anticuerpo inhibidor de puntos de control o fragmento de unión al antígeno del mismo por ml de solución cuando se reconstituye y se administra al sujeto. Los excipientes de inyección o infusión de ejemplo pueden incluir manitol, ácido cítrico monohidratado, fosfato de sodio dibásico dihidratado, fosfato de sodio monobásico dihidratado, polisorbato 80, cloruro de sodio, citrato de sodio y agua para administración parenteral, por ejemplo, administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea.

[0393] En otra realización de ejemplo, uno o más agentes inmunoterapéuticos, o un fragmento de unión al antígeno de los mismos, se formula para administración intravenosa o subcutánea como una solución acuosa estéril que contiene 1-75 mg/ml, o más preferiblemente, aproximadamente 5-60 mg/ml, o aún más preferiblemente,

aproximadamente 10-50 mg/ml, o incluso más preferiblemente, aproximadamente 10-40 mg/ml de anticuerpo, con acetato de sodio, polisorbato 80 y cloruro de sodio a un pH que varía de aproximadamente 5 a 6. Preferiblemente, la formulación intravenosa o subcutánea es una solución acuosa estéril que contiene 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 mg/ml del agente inmunoterapéutico, por ejemplo, un anticuerpo inhibidor de puntos de control inmunitario o un fragmento de unión al antígeno del mismo, con acetato de sodio 20 mM, polisorbato 80 0,2 mg/ml y cloruro de sodio 140 mM a pH 5,5. Además, una solución que comprende un anticuerpo inhibidor de puntos de control o un fragmento de unión a antígeno del mismo puede comprender, entre muchos otros compuestos, histidina, manitol, sacarosa, trehalosa, glicina, poli(etilén)glicol, EDTA, metionina y cualquier combinación de los mismos, y muchos otros compuestos conocidos en la técnica pertinente.

[0394] En una realización, una composición farmacéutica de la presente divulgación comprende los siguientes componentes: 5-500 mg de un agente inmunoterapéutico o fragmento de unión al antígeno del mismo de la presente divulgación, 10 mM de histidina, 5 % de sacarosa y 0,01 % de polisorbato 80 a pH 5,8, con una forma de sal cristalina del compuesto 1. Esta composición puede proporcionarse como un polvo liofilizado. Cuando el polvo se reconstituye a volumen completo, la composición conserva la misma formulación. Alternativamente, el polvo puede reconstituirse a la mitad del volumen, en cuyo caso la composición comprende 10-500 mg de un agente inmunoterapéutico o fragmento de unión al antígeno del mismo de la presente divulgación, 20 mM de histidina, 10 % de sacarosa y 0,02 % de polisorbato 80 a pH 5,8.

[0395] En un caso, parte de la dosis se administra mediante un bolo intravenoso y el resto mediante infusión de la formulación del agente inmunoterapéutico. Por ejemplo, se puede administrar una inyección intravenosa de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, o de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg del agente inmunoterapéutico, o fragmento de unión al antígeno del mismo, como un bolo, y el resto de la dosis del anticuerpo se puede administrar mediante inyección intravenosa. Se puede administrar una dosis predeterminada del agente inmunoterapéutico, o fragmento de unión al antígeno del mismo, por ejemplo, durante un período de una hora a dos horas a cinco horas.

[0396] En otro caso, parte de la dosis se administra mediante una inyección subcutánea y/o infusión en forma de bolo y el resto mediante infusión de la formulación del agente inmunoterapéutico. En algunas dosis de ejemplo, la formulación del agente inmunoterapéutico se puede administrar por vía subcutánea en una dosis que varía de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, o de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg mediante inyección intravenosa del agente inmunoterapéutico o fragmento de unión al antígeno del mismo. En algunos casos, la dosis se puede administrar como un bolo y el resto de la dosis del agente inmunoterapéutico se puede administrar mediante inyección subcutánea o intravenosa. Se puede administrar una dosis predeterminada del agente inmunoterapéutico, o de su fragmento de unión al antígeno, por ejemplo, durante un período de una hora a dos horas o cinco horas.

[0397] La formulación de la presente invención también puede contener más de un compuesto activo según sea necesario para la indicación particular que se esté tratando, preferiblemente aquellos con actividades complementarias que no se afecten adversamente entre sí. Por ejemplo, puede ser deseable proporcionar uno o más agentes inmunoterapéuticos con otras especificidades. Alternativamente, o adicionalmente, la composición puede comprender un agente antiinflamatorio, un agente quimioterapéutico, un agente citotóxico, una citocina, un agente inhibidor del crecimiento y/o un antagonista de molécula pequeña. Dichas moléculas están presentes adecuadamente en combinación en cantidades que son efectivas para el propósito previsto.

[0398] Las formulaciones que se van a utilizar para la administración in vivo deben ser estériles, o casi estériles. Esto se logra fácilmente mediante filtración a través de membranas de filtración estériles.

[0399] En diversos casos, se pueden preparar formulaciones ilustrativas de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento utilizando procedimientos ampliamente conocidos en el campo de las formulaciones farmacéuticas. En general, dichos procedimientos preparatorios pueden incluir la etapa de asociar el principio activo con un excipiente o uno o más ingredientes auxiliares y, a continuación, si es deseable, envasar el producto en una unidad monodosis o multidosis deseada.

[0400] En algunos casos, la composición que comprende una forma de sal cristalina del compuesto 1 también se puede administrar en una vesícula, y el agente inmunoterapéutico se puede administrar en la misma formulación de liposoma, o en una formulación separada que sea compatible con la formulación liposomal que contiene la forma de sal cristalina del compuesto 1. En algunos ejemplos ilustrativos, un liposoma que contiene uno o más restos de superficie liposomal, por ejemplo, polietilenglicol, anticuerpos y fragmentos de anticuerpos del mismo que se dirigen a un antígeno de superficie tumoral deseado, receptor, factor de crecimiento, glicoproteína, glicolípido o neoantígeno, que se transportan selectivamente a células u órganos específicos, mejora así la administración dirigida del fármaco.

[0401] En otro caso, una forma de sal cristalina del compuesto 1 se puede administrar en una vesícula, en particular

un liposoma (véase Langer, Science 249: 1527-1533 (1990)); Treat et al., en

[0402] LIPOSOMES IN THE THERAPY OF INFECTIOUS DISEASE AND CANCER, Lopez-Berestein y Fidler (eds.), Liss, NY, pp. 353-365 (1989)); López-Berestein, *ibid.*, págs. 317-327; véase en general *ibid.*).

[0403] En otro caso, una forma de sal cristalina del compuesto 1, o la composición que contiene la combinación, o una composición que contiene el agente inmunoterapéutico, se puede administrar en un sistema de liberación controlada. En un caso, se puede utilizar una bomba (véase Langer, *supra*; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88: 507 (1980)); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). En otro caso, la liberación controlada de la forma de sal cristalina del compuesto 1 puede comprender materiales poliméricos para proporcionar una liberación sostenida, intermedia, pulsátil o alterna (véase MEDICAL APPLICATIONS OF CONTROLLED RELEASE, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974)); CONTROLLED DRUG BIOAVAILABILITY, DRUG PRODUCT DESIGN AND PERFORMANCE, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984)); Ranger y Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23: 61 (1983)); véase también Levy et al., Science 228: 190 (1985)); During et al., Ann. Neurol. 25: 351 (1989)); Howard et al., J. Neurosurg. 71: 105 (1989)). Se pueden utilizar otros sistemas de liberación controlada analizados en la revisión de Langer (Science 249: 1527-1533 (1990)).

[0404] La concentración óptima del principio(s) activo(s) en el medio elegido se puede determinar empíricamente, de acuerdo con procedimientos bien conocidos por el técnico experto, y dependerá de la formulación farmacéutica final deseada y del uso que se le vaya a dar.

[0405] La presente divulgación también proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la divulgación, que al menos incluirán una forma de sal cristalina del compuesto 1 y uno o más anticuerpos inhibidores de puntos de control o un fragmento de unión al antígeno de los mismos, tal como se describe en el presente documento. En otros casos, el kit puede contener uno o más recipientes adicionales que proporcionan un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un diluyente. En un caso, un kit puede comprender al menos un recipiente, en el que dicho recipiente puede incluir una forma de sal cristalina del compuesto 1, un anticuerpo inhibidor de puntos de control o un fragmento de unión al antígeno del mismo de la presente divulgación. El kit también puede incluir un conjunto de instrucciones para preparar y administrar la composición farmacéutica final al sujeto que la necesite, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por moléculas de puntos de control.

[0406] En algunos casos de la presente divulgación, el agente inmunoterapéutico es una población de células inmunitarias que se puede administrar en combinación con una forma de sal cristalina del compuesto 1 para tratar a un sujeto con cáncer. En algunos casos, el agente inmunoterapéutico es una población de células inmunitarias, tales como leucocitos (glóbulos blancos nucleados), que comprenden (por ejemplo, expresan) un receptor que se une a un antígeno de interés. Un leucocito de la presente divulgación puede ser, por ejemplo, un neutrófilo, un eosinófilo, un basófilo, un linfocito o un monocito. En algunos casos, un leucocito es un linfocito. Los ejemplos de linfocitos incluyen células T, células B, células naturales asesinas (NK) o células NKT. En algunos casos, una célula T es una célula Th CD4+ (T auxiliar), una célula T citotóxica CD8+, una célula $\gamma\delta$ T o una célula T reguladora (supresora). En algunos casos, una célula inmunitaria es una célula dendrítica.

[0407] Las células inmunitarias de la presente divulgación, en algunos casos, están modificadas genéticamente para expresar un receptor de unión a antígeno. Una célula se considera "modificada" si contiene un ácido nucleico modificado (exógeno). Los ácidos nucleicos modificados de la presente divulgación pueden introducirse en una célula mediante cualquier procedimiento conocido (por ejemplo, convencional). Por ejemplo, un ácido nucleico modificado puede introducirse en una célula mediante electroporación (véase, por ejemplo, Heiser W.C. Transcription Factor Protocols: MEthods in Molecular Biology. TM. 2000; 130: 117-134), química (por ejemplo, fosfato de calcio o lípidos), transfección (véase, por ejemplo, Lewis W.H., et al., Somatic Cell Genet. Mayo de 1980; 6(3): 333-47; Chen C., et al., Mol Cell Biol. 1987 agosto; 7(8): 2745-2752), fusión con protoplastos bacterianos que contienen plásmidos recombinantes (véase, por ejemplo, Schaffner W. Proc Natl Acad Sci USA. Abril de 1980; 77(4): 2163-7), microinyección de ADN purificado directamente en el núcleo de la célula (véase, por ejemplo, Capecchi M.R. Cell, noviembre de 1980; 22(2 Pt 2): 479-88) o transducción de retrovirus.

[0408] Algunos aspectos de la presente divulgación proporcionan un enfoque de "células adoptivas", que implica aislar células inmunitarias (por ejemplo, células T) de un sujeto con cáncer, modificar genéticamente las células inmunitarias (por ejemplo, para expresar un receptor de unión a antígeno, tal como un receptor de antígeno quimérico), expandir las células ex vivo y a continuación reintroducir las células inmunitarias en el sujeto. Este procedimiento da como resultado una mayor cantidad de células inmunitarias modificadas genéticamente en el sujeto en relación con lo que podría lograrse mediante procedimientos convencionales de administración de genes y vacunación. En algunos casos, las células inmunitarias se aíslan de un sujeto, se expanden ex vivo sin modificación genética y a continuación se reintroducen en el sujeto.

[0409] Las células inmunitarias de la presente divulgación comprenden receptores que se unen a antígenos, tales como un antígeno codificado por un ácido nucleico suministrado de forma exógena, tal como se proporciona en el

presente documento. En algunos casos, un leucocito se modifica (por ejemplo, se modifica genéticamente) para expresar un receptor que se une a un antígeno. El receptor puede ser, en algunos casos, un receptor de antígeno de origen natural (normalmente expresado en la célula inmunitaria), un receptor de antígeno recombinante (normalmente no expresado en la célula inmunitaria) o un receptor de antígeno quimérico (CAR). Los receptores de antígeno de origen natural y recombinantes abarcados por la presente divulgación incluyen receptores de células T, receptores de células B, receptores de células NK, receptores de células NKT y receptores de células dendríticas. Un "receptor de antígeno quimérico" se refiere a un receptor de células inmunitarias artificial que está modificado para reconocer y unirse a un antígeno expresado por células tumorales. En general, un CAR está diseñado para una célula T y es una quimera de un dominio de señalización del complejo del receptor de células T (TcR) y un dominio de reconocimiento de antígeno (por ejemplo, un fragmento de cadena única (scFv) de un anticuerpo). (Enblad et al., Human Gene Therapy. 2015; 26(8): 498-505).

[0410] En algunos casos, un receptor de unión a antígeno es un receptor de antígeno quimérico (CAR). Una célula T que expresa un CAR se denomina "célula T CAR". Un receptor de célula T CAR, en algunos casos, comprende un dominio de señalización del complejo del receptor de células T (TcR) y un dominio de reconocimiento de antígeno (por ejemplo, un fragmento de cadena única (scFv) de un anticuerpo) (Enblad et al., Human Gene Therapy. 2015; 26(8): 498-505).

[0411] Existen cuatro generaciones de CAR, cada una de las cuales contiene diferentes componentes. Los CAR de primera generación unen un scFv derivado de anticuerpo al dominio de señalización intracelular CD3zeta (zeta o z) del receptor de células T a través de dominios bisagra y transmembrana. Los CAR de segunda generación incorporan un dominio adicional, por ejemplo, CD28, 4-1BB (41BB), o ICOS, para suministrar una señal coestimuladora. Los CAR de tercera generación contienen dos dominios coestimuladores fusionados con la cadena CD3-zeta del TcR. Los dominios coestimuladores de tercera generación pueden incluir, por ejemplo, una combinación de CD3z, CD27, CD28, 4-1BB, ICOS u OX40. Los CAR, en algunos casos, contienen un ectodominio (por ejemplo, CD3), comúnmente derivado de un fragmento variable de cadena única (scFv), una bisagra, un dominio transmembrana y un endodominio con uno (primera generación), dos (segunda generación) o tres (tercera generación) dominios de señalización derivados de CD3Z y/o moléculas coestimuladoras (Maude et al., Blood. 2015; 125(26): 4017-4023; Kakarla y Gottschalk, Cancer J. 2014; 20(2): 151-155).

[0412] En algunos casos, el receptor de antígeno quimérico (CAR) es una célula T redirigida para la destrucción universal de citocinas (TRUCK), también conocida como CAR de cuarta generación. Las TRUCK son células T redirigidas por CAR que se utilizan como vehículos para producir y liberar una citocina transgénica que se acumula en el tejido diana, por ejemplo, un tejido tumoral diana. La citocina transgénica se libera tras la interacción de CAR con la diana. Las células TRUCK pueden depositar una variedad de citocinas terapéuticas en la diana. Esto puede dar como resultado concentraciones terapéuticas en el sitio diana y evitar la toxicidad sistémica.

[0413] Los CAR difieren típicamente en sus propiedades funcionales. El dominio de señalización CD3zeta del receptor de células T, cuando interactúa, activará e inducirá la proliferación de células T pero puede conducir a anergia (una falta de reacción por parte de los mecanismos de defensa del cuerpo, lo que resulta en la inducción directa de la tolerancia de los linfocitos periféricos). Los linfocitos se consideran anérgicos cuando no responden a un antígeno específico. La adición de un dominio coestimulador en los CAR de segunda generación mejoró la capacidad replicativa y la persistencia de las células T modificadas. Se observan efectos antitumorales similares in vitro con los CAR CD28 o 4-1BB, pero los estudios preclínicos in vivo sugieren que los CAR 4-1BB pueden producir una proliferación y/o persistencia superior. Los ensayos clínicos sugieren que ambos CAR de segunda generación son capaces de inducir una proliferación sustancial de células T in vivo, pero los CAR que contienen el dominio coestimulador 4-1BB parecen persistir más tiempo. Los CAR de tercera generación combinan múltiples dominios de señalización (coestimuladores) para aumentar la potencia. Los CAR de cuarta generación se modifican adicionalmente con un casete de expresión constitutivo o inducible para una citocina transgénica, que es liberada por la célula T CAR para modular la respuesta de la célula T. Véase, por ejemplo, Enblad et al., Human Gene Therapy. 2015; 26(8): 498-505; Chmielewski y Hinrich, Expert Opinion on Biological Therapy. 2015; 15(8): 1145-1154.

[0414] En algunos casos, un agente inmunoterapéutico ilustrativo es un receptor de antígeno quimérico CAR de primera generación. En algunos casos, un receptor de antígeno quimérico es un CAR de segunda generación. En algunos casos, un receptor de antígeno quimérico es un CAR de tercera generación. En algunos casos, el receptor de antígeno quimérico es un CAR de cuarta generación o un linfocito T redirigido para la destrucción universal de citocinas (TRUCK).

[0415] En algunos casos, un receptor de antígeno quimérico (CAR) comprende un dominio extracelular que comprende un dominio de unión a antígeno, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático. En algunos casos, un CAR es completamente humano. En algunos casos, el dominio de unión a antígeno de un CAR es específico para uno o más antígenos. En algunos casos, un dominio "espaciador" o dominio "bisagra" se encuentra entre un dominio extracelular (que comprende el dominio de unión a antígeno) y un dominio transmembrana de un CAR, o entre un dominio citoplasmático y un dominio transmembrana del CAR. Un "dominio espaciador" se refiere a cualquier oligopéptido o polipéptido que funciona para unir el dominio transmembrana al dominio extracelular y/o al dominio

citoplasmático en la cadena polipeptídica. Un "dominio bisagra" se refiere a cualquier oligopéptido o polipéptido que funciona para proporcionar flexibilidad al CAR, o dominios del mismo, o para prevenir el impedimento estérico del CAR, o dominios del mismo. En algunos casos, un dominio espaciador o un dominio bisagra pueden comprender hasta 300 aminoácidos (por ejemplo, de 10 a 100 aminoácidos, o de 5 a 20 aminoácidos). En algunos casos, uno o más dominios espaciadores pueden estar incluidos en otras regiones de un CAR.

[0416] En algunos casos, un CAR de la divulgación comprende un dominio de unión a antígeno, tal como un Fv de cadena sencilla (scFv) específico para un antígeno tumoral. La elección del dominio de unión depende del tipo y número de ligandos que definen la superficie de una célula diana. Por ejemplo, el dominio de unión a antígeno puede elegirse para reconocer un ligando que actúa como un marcador de superficie celular en células diana asociadas con un estado patológico particular, tal como cáncer o una enfermedad autoinmune. Por lo tanto, los ejemplos de marcadores de superficie celular que pueden actuar como ligandos para el dominio de unión a antígeno en el CAR de la presente divulgación incluyen aquellos asociados con células cancerosas y/u otras formas de células enfermas. En algunos casos, un CAR está diseñado para dirigirse a un antígeno tumoral de interés mediante el diseño de un dominio de unión a antígeno deseado que se une específicamente a un antígeno en una célula tumoral codificada por un ácido nucleico diseñado, tal como se proporciona en el presente documento.

[0417] Un dominio de unión a antígeno (por ejemplo, un scFv) que "se une específicamente" a una diana o un epítipo es un término que se entiende en la técnica, y también se conocen en la técnica procedimientos para determinar dicha unión específica. Se dice que una molécula exhibe "unión específica" si reacciona o se asocia con mayor frecuencia, más rápidamente, con mayor duración y/o con mayor afinidad con un antígeno diana particular que con dianas alternativas. Un dominio de unión a antígeno (por ejemplo, un scFv) que se une específicamente a un primer antígeno diana puede o no unirse específicamente a un segundo antígeno diana. Por tanto, la "unión específica" no requiere necesariamente (aunque puede incluir) una unión exclusiva.

[0418] En algunos casos, las células inmunitarias que expresan un CAR se modifican genéticamente para reconocer múltiples dianas o antígenos, lo que permite el reconocimiento de patrones únicos de expresión de dianas o antígenos en células tumorales. Los ejemplos de CAR que pueden unirse a múltiples dianas incluyen: "CAR de señal dividida", que limitan la activación completa de las células inmunitarias a tumores que expresan múltiples antígenos; "CAR en tándem" (TanCAR), que contienen ectodominios que tienen dos scFv; y "CAR de ectodominio universal", que incorporan avidina o un scFv específico de isotiocianato de fluoresceína (FITC) para reconocer células tumorales que se han incubado con anticuerpos monoclonales marcados (Mabs).

[0419] Un CAR se considera "biespecífico" si reconoce dos antígenos distintos (tiene dos dominios de reconocimiento de antígeno distintos). En algunos casos, un CAR biespecífico está compuesto por dos dominios de reconocimiento de antígeno distintos presentes en tándem en un único receptor transgénico (denominado TanCAR; véase, por ejemplo, Grada Z et al. *Molecular therapy* Acids 2013; 2: e105). Por lo tanto, los procedimientos, en algunos casos, comprenden administrar a un tumor una combinación que comprende una forma de sal cristalina del compuesto 1 y un agente inmunoterapéutico, en la que dicho agente inmunoterapéutico es un ácido nucleico diseñado que codifica un antígeno, o suministrar a un tumor un ácido nucleico diseñado que induce la expresión de un autoantígeno, y suministrar al tumor una célula inmunitaria que expresa un CAR biespecífico que se une a dos antígenos, uno de los cuales está codificado por el ácido nucleico diseñado.

[0420] En algunos casos, un CAR es un CAR inhibidor específico de antígeno (iCAR), que puede usarse, por ejemplo, para evitar la toxicidad fuera del tumor (Fedorov, VD et al. *Sci. Transl. Med.* publicado en línea el 11 de diciembre de 2013). Los iCAR contienen un receptor inhibidor específico de antígeno, por ejemplo, para bloquear la inmunosupresión no específica, que puede resultar de la expresión de una diana tumoral adicional. Los iCAR pueden basarse, por ejemplo, en las moléculas inhibitoras CTLA-4 o PD-1. En algunos casos, estos iCAR bloquean las respuestas de las células T activadas por su receptor de células T endógeno o por un CAR activador. En algunos casos, este efecto inhibidor es temporal.

[0421] En algunos casos, los CAR se pueden utilizar en la transferencia de células adoptivas, en la que las células inmunitarias se extraen de un sujeto y se modifican de modo que expresen receptores específicos para un antígeno, por ejemplo, un antígeno específico de un tumor. Las células inmunitarias modificadas, que a continuación pueden reconocer y matar las células cancerosas, se reintroducen en el sujeto (Pule, et al., *Cytotherapy* 2003; 5(3): 211-226; Maude et al., *Blood* 2015; 125(26): 4017-4023).

[0422] Según otros aspectos de la divulgación, el componente antigénico tumoral en la vacuna de la divulgación es cualquier proteína o péptido asociado a tumores natural o sintético o combinación de proteínas y/o péptidos o glicoproteínas o glicopéptidos asociados a tumores. En aun otros aspectos, el componente antigénico puede ser específico del paciente o común a muchos o la mayoría de los pacientes con un tipo particular de cáncer. Según un aspecto, el componente antigénico consiste en un lisado celular derivado de tejido tumoral extraído del paciente que se está tratando. En otro aspecto, el lisado puede diseñarse o sintetizarse a partir de exosomas derivados de tejido tumoral. En aun otro aspecto, el componente antigénico consiste en un lisado celular derivado de tejido tumoral extraído de uno o más individuos no relacionados o de líneas de células tumorales.

[0423] En varios casos, un agente inmunoterapéutico ilustrativo comprende una o más vacunas contra el cáncer, para su uso en combinación con una forma de sal cristalina del compuesto 1. El componente antigénico asociado al tumor de la vacuna puede fabricarse mediante cualquiera de una variedad de técnicas bien conocidas. Para los componentes proteicos individuales, la proteína antigénica se aísla del tejido tumoral o de una línea de células tumorales mediante medios cromatográficos estándar, tales como cromatografía líquida de alta presión o cromatografía de afinidad o, alternativamente, se sintetiza mediante tecnología de ADN recombinante estándar en un sistema de expresión adecuado, tales como *E. coli*, levadura o plantas. La proteína antigénica asociada al tumor se purifica a continuación del sistema de expresión mediante medios cromatográficos estándar. En el caso de los componentes antigénicos peptídicos, estos generalmente se preparan mediante síntesis automatizada estándar. Las proteínas y los péptidos se pueden modificar mediante la adición de aminoácidos, lípidos y otros agentes para mejorar su incorporación al sistema de administración de la vacuna (tal como un liposoma multilamellar). Para un componente antigénico asociado a un tumor derivado del propio tumor del paciente, o tumores de otros individuos, o líneas celulares, el tejido tumoral, o una suspensión de células individuales derivada del tejido tumoral, se homogeneiza típicamente en un tampón adecuado. El homogeneizado también se puede fraccionar, por ejemplo mediante centrifugación, para aislar componentes celulares particulares, tales como membranas celulares o material soluble. El material tumoral se puede utilizar directamente o se pueden extraer antígenos asociados a tumores para su incorporación en la vacuna utilizando un tampón que contenga una baja concentración de un agente adecuado, tal como un detergente. Un ejemplo de un detergente adecuado para extraer proteínas antigénicas de tejido tumoral, células tumorales y membranas de células tumorales es la diheptanoil fosfatidilcolina. Los exosomas derivados de tejido tumoral o células tumorales, ya sean autólogos o heterólogos del paciente, se pueden utilizar para el componente antigénico para su incorporación en la vacuna o como material de partida para la extracción de antígenos asociados a tumores.

[0424] En algunos casos de la presente divulgación, una terapia de combinación comprende una forma de sal cristalina del compuesto 1 en combinación con un agente inmunoterapéutico de vacuna contra el cáncer. En varios ejemplos, la vacuna contra el cáncer incluye al menos un antígeno asociado a tumores, al menos un inmunoestimulante y, opcionalmente, al menos un agente inmunoterapéutico basado en células. En algunos casos, el componente inmunoestimulante en la vacuna contra el cáncer de la divulgación es cualquier Modificador de Respuesta Biológica (BRM, Biological Response Modifier) con la capacidad de mejorar la eficacia de la vacuna terapéutica contra el cáncer para inducir respuestas inmunitarias humorales y celulares contra células cancerosas en un paciente. De acuerdo con un aspecto, el inmunoestimulante es una citocina o una combinación de citocinas. Los ejemplos de dichas citocinas incluyen los interferones, tales como IFN-gamma, las interleucinas, tales como IL-2, IL-15 e IL-23, los factores estimulantes de colonias, tales como M-CSF y GM-CSF, y el factor de necrosis tumoral. Según otro aspecto, el componente inmunoestimulante de la vacuna contra el cáncer descrita incluye uno o más agentes inmunoestimulantes de tipo adyuvante, tales como agonistas del receptor tipo Toll de APC o proteínas de membrana de adhesión celular/coestimulantes, con o sin citocinas inmunoestimulantes. Los ejemplos de agonistas del receptor tipo Toll incluyen lípido A y CpG, y proteínas de adhesión/coestimulantes, tales como CD80, CD86 e ICAM-1.

[0425] En algunos casos, el inmunoestimulante se selecciona del grupo que consiste en IFN-gamma (IFN- γ), IL-2, IL-15, IL-23, M-CSF, GM-CSF, factor de necrosis tumoral, lípido A, CpG, CD80, CD86 e ICAM-1, o combinaciones de los mismos. De acuerdo con otros aspectos, el agente inmunoterapéutico basado en células se selecciona del grupo que consiste en células dendríticas, linfocitos T infiltrantes de tumores, células T efectoras modificadas con receptor de antígeno quimérico dirigidas al tipo de tumor del paciente, linfocitos B, células asesinas naturales, células de médula ósea y cualquier otra célula del sistema inmunológico de un paciente, o combinaciones de los mismos. En un aspecto, el inmunoestimulante de la vacuna contra el cáncer incluye una o más citocinas, tales como interleucina 2 (IL-2), GM-CSF, M-CSF e interferón gamma (IFN- γ), uno o más agonistas y/o adyuvantes del receptor tipo Toll, tales como monofosforil lípido A, lípido A, conjugado lipídico con muramilo dipéptido (MDP) y ARN bicatenario, o una o más proteínas de membrana coestimulantes y/o proteínas de adhesión celular, tales como CD80, CD86 e ICAM-1, o cualquier combinación de las anteriores. En un aspecto, la vacuna contra el cáncer incluye un inmunoestimulante que es una citocina seleccionada del grupo que consiste en interleucina 2 (IL-2), GM-CSF, M-CSF e interferón gamma (IFN- γ). En otro aspecto, la vacuna contra el cáncer incluye un inmunoestimulante que es un agonista y/o adyuvante del receptor tipo Toll seleccionado del grupo que consiste en lípido A monofosforilado, lípido A y conjugado lipídico con muramilo dipéptido (MDP) y ARN bicatenario. En aún otro aspecto, la vacuna contra el cáncer incluye un inmunoestimulante que es una proteína de membrana coestimuladora y/o una proteína de adhesión celular seleccionada del grupo que consiste en CD80, CD86 e ICAM-1.

[0426] En varios casos, un agente inmunoterapéutico puede incluir una vacuna contra el cáncer, en donde la vacuna contra el cáncer incorpora cualquier antígeno tumoral que pueda usarse potencialmente para construir una proteína de fusión de acuerdo con la divulgación y particularmente los siguientes: (a) antígenos de cáncer de testículo que incluyen NY-ESO-1, SSX2, SCP1 así como polipéptidos de la familia RAGE, BAGE, GAGE y MAGE, por ejemplo, GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6 y MAGE-12, que pueden usarse, por ejemplo, para abordar tumores de melanoma, pulmón, cabeza y cuello, CPCNP, mama, gastrointestinales y vejiga; (b) antígenos mutados, incluyendo p53, asociados con varios tumores sólidos, por ejemplo, cáncer colorrectal, pulmón, cabeza y cuello; p21/Ras asociado con, por ejemplo, melanoma, cáncer de páncreas y cáncer colorrectal; CDK4, asociado con, por ejemplo, melanoma; MUM1 asociado con, por ejemplo, melanoma; caspasa-8 asociada con, por

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

[0427] En algunos casos, la presente divulgación proporciona una forma de sal cristalina del compuesto 1 para su uso en combinación con una vacuna contra el cáncer que puede incluir un antígeno tumoral que comprende la secuencia de aminoácidos completa, una porción de ella o epítomos inmunogénicos específicos de una proteína humana.

[0428] En varios casos, un agente inmunoterapéutico ilustrativo puede incluir un ARNm operable para codificar cualquiera de uno o más de los antígenos de cáncer mencionados anteriormente útiles para sintetizar una vacuna contra el cáncer. En algunos casos ilustrativos, la vacuna contra el cáncer basada en ARNm puede tener una o más de las siguientes propiedades: a) el ARNm que codifica cada antígeno de cáncer está intercalado con sitios sensibles a la escisión; b) el ARNm que codifica cada antígeno de cáncer está unido directamente entre sí sin un enlazador; c) el ARNm que codifica cada antígeno de cáncer está unido entre sí con un enlazador de un solo nucleótido; d) cada antígeno de cáncer comprende de 20 a 40 aminoácidos e incluye una mutación de SNP ubicada centralmente; e) al menos el 40 % de los antígenos de cáncer tienen una afinidad máxima por las moléculas de MHC de clase I del sujeto; f) al menos el 40 % de los antígenos de cáncer tienen una afinidad máxima por las moléculas de MHC de clase II del sujeto; g) al menos el 40% de los antígenos del cáncer tienen una afinidad de unión prevista de $CI_{50} > 500$ nM para HLA-A, HLA-B y/o DRB1; h) el ARNm codifica de 1 a 15 antígenos del cáncer; i) entre el 10 y el 60% de los antígenos del cáncer tienen una afinidad de unión para el MHC de clase I y entre el 10 y el 60% de los antígenos del cáncer tienen una afinidad de unión para el MHC de clase II; y/o j) el ARNm que codifica los antígenos del cáncer está dispuesto de tal manera que los antígenos del cáncer están ordenados para minimizar los pseudoepítomos.

[0429] En diversos casos, la combinación que comprende una forma de sal cristalina del compuesto 1 y un agente inmunoterapéutico de vacuna contra el cáncer tal como se describe en el presente documento se puede utilizar para provocar una respuesta inmunitaria en un sujeto contra un antígeno del cáncer. El procedimiento implica administrar al sujeto una vacuna de ARN que comprende al menos un polinucleótido de ARN que tiene un marco de lectura abierto que codifica al menos un polipéptido antigénico o un fragmento inmunogénico del mismo, induciendo de ese modo en el sujeto una respuesta inmunitaria específica para el polipéptido antigénico o un fragmento inmunogénico del mismo, en combinación con la administración de una forma de sal cristalina del compuesto 1 ya sea en la misma composición o en una composición separada, administrada al mismo tiempo o dosificada secuencialmente, en la que dicho título de anticuerpos antipolipéptido antigénico en el sujeto aumenta después de la vacunación en relación con el título de anticuerpos antipolipéptido antigénico en un sujeto vacunado con una dosis profilácticamente eficaz de una vacuna tradicional contra el cáncer. Un "anticuerpo antipolipéptido antigénico" es un anticuerpo sérico que se une específicamente al polipéptido antigénico.

[0430] Una dosis profilácticamente eficaz es una dosis terapéuticamente eficaz que previene el avance del cáncer a un nivel clínicamente aceptable. En algunos casos, la dosis terapéuticamente eficaz es una dosis que figura en un prospecto de la vacuna. Una vacuna tradicional, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una vacuna distinta de las vacunas de ARNm de la divulgación. Por ejemplo, una vacuna tradicional incluye, pero sin limitación, vacunas de microorganismos vivos, vacunas de microorganismos muertos, vacunas de subunidades, vacunas de antígenos proteicos, vacunas de ADN y similares. En casos de ejemplo, una vacuna tradicional es una vacuna que ha obtenido la aprobación regulatoria y/o está registrada por un organismo regulador nacional de medicamentos, por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en los Estados Unidos o la Agencia Europea de

Medicamentos (EMA).

[0431] En algunos casos, el título de anticuerpo antipolipéptido antigénico en el sujeto aumenta de 1 log a 10 log después de la vacunación en relación con el título de anticuerpo antipolipéptido antigénico en un sujeto vacunado con una dosis profilácticamente eficaz de una vacuna tradicional contra el cáncer. En algunos casos, el título de anticuerpo antipolipéptido antigénico en el sujeto aumenta 1 log después de la vacunación en relación con el título de anticuerpo antipolipéptido antigénico en un sujeto vacunado con una dosis profilácticamente eficaz de una vacuna tradicional contra el cáncer. En algunos casos, el título de anticuerpo antipolipéptido antigénico en el sujeto aumenta 2 log después de la vacunación en relación con el título de anticuerpo antipolipéptido antigénico en un sujeto vacunado con una dosis profilácticamente eficaz de una vacuna tradicional contra el cáncer.

[0432] Los aspectos de la divulgación proporcionan vacunas de ácido nucleico que comprenden uno o más polinucleótidos de ARN que tienen un marco de lectura abierto que codifica un primer polipéptido antigénico, en las que dicho polinucleótido de ARN está presente en la formulación para administración in vivo a un huésped, lo que confiere un título de anticuerpos superior al criterio de seroprotección para el primer antígeno para un porcentaje aceptable de sujetos humanos. En algunos casos, el título de anticuerpos producido por las vacunas de ARNm de la divulgación es un título de anticuerpos neutralizantes. En algunos casos, el título de anticuerpos neutralizantes es mayor que el de una vacuna proteica. En otros casos, el título de anticuerpos neutralizantes producido por las vacunas de ARNm de la divulgación es mayor que el de una vacuna proteica con adyuvante. En otros casos, el título de anticuerpos neutralizantes producido por las vacunas de ARNm de la divulgación es de 1000-10 000, 1200-10 000, 1400-10000, 1500-10 000, 1000-5000, 1000-4000, 1800-10000, 2000-10000, 2000-5000, 2000-3000, 2000-4000, 3000-5000, 3000-4000 o 2000-2500. Un título de neutralización se expresa típicamente como la dilución sérica más alta requerida para lograr una reducción del 50 % en el número de placas.

[0433] En aspectos preferidos, los agentes inmunoterapéuticos de vacunas de ARN de la presente divulgación (por ejemplo, vacunas de ARNm) producen niveles, concentraciones y/o títulos profilácticamente y/o terapéuticamente eficaces de anticuerpos específicos de antígeno en la sangre o suero de un sujeto vacunado. Tal como se define en el presente documento, el término título de anticuerpos se refiere a la cantidad de anticuerpo específico de antígeno producido en un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano. En casos de ejemplo, el título de anticuerpos se expresa como la inversa de la mayor dilución (en una dilución en serie) que aún da un resultado positivo. En casos de ejemplo, el título de anticuerpos se determina o mide mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). En casos de ejemplo, el título de anticuerpos se determina o mide mediante un ensayo de neutralización, por ejemplo, mediante un ensayo de microneutralización. En ciertos aspectos, la medición del título de anticuerpos se expresa como una relación, tal como 1:40, 1:100 y similares.

[0434] En casos de ejemplo de la divulgación, una vacuna eficaz produce un título de anticuerpos mayor que 1:40, mayor que 1:100, mayor que 1:400, mayor que 1:1000, mayor que 1:2000, mayor que 1:3000, mayor que 1:4000, mayor que 1:500, mayor que 1:6000, mayor que 1:7500, mayor que 1:10000. En casos de ejemplo, el título de anticuerpos se produce o se alcanza en 10 días después de la vacunación, 20 días después de la vacunación, 30 días después de la vacunación, 40 días después de la vacunación o 50 días o más después de la vacunación. En casos de ejemplo, el título se produce o se alcanza después de una dosis única de vacuna administrada al sujeto. En otros casos, el título se produce o se alcanza después de múltiples dosis, por ejemplo, después de una primera y una segunda dosis (por ejemplo, una dosis de refuerzo). En aspectos de ejemplo de la divulgación, los anticuerpos específicos de antígeno se miden en unidades de g/ml o se miden en unidades de UI/L (unidades internacionales por litro) o mUI/ml (milliunidades internacionales por ml). En casos de ejemplo de la divulgación, una vacuna eficaz produce >0,5 µg/ml, >0,1 µg/ml, >0,2 µg/ml, >0,35 µg/ml, >0,5 µg/ml, >1 µg/ml, >2 µg/ml, >5 µg/ml o >10 µg/ml. En casos de ejemplo de la divulgación, una vacuna eficaz produce >10 mUI/ml, >20 mUI/ml, >50 mUI/ml, >100 mUI/ml, >200 mUI/ml, >500 mUI/ml o >1000 mUI/ml. En casos de ejemplo, el nivel o la concentración de anticuerpos se produce o se alcanza en 10 días después de la vacunación, 20 días después de la vacunación, 30 días después de la vacunación, 40 días después de la vacunación o 50 días o más después de la vacunación. En casos de ejemplo, el nivel o la concentración se produce o se alcanza después de una dosis única de vacuna administrada al sujeto. En otros casos, el nivel o la concentración se produce o se alcanza después de múltiples dosis, por ejemplo, después de una primera y una segunda dosis (por ejemplo, una dosis de refuerzo). En casos de ejemplo, el nivel o la concentración de anticuerpos se determina o se mide mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). En casos de ejemplo, el nivel o la concentración de anticuerpos se determina o mide mediante un ensayo de neutralización, por ejemplo, mediante un ensayo de microneutralización. También se proporcionan vacunas de ácido nucleico que comprenden uno o más polinucleótidos de ARN que tienen un marco de lectura abierto que codifica un primer polipéptido antigénico o un polipéptido concatémico, en la que dicho polinucleótido de ARN está presente en una formulación para administración in vivo a un huésped para generar un título de anticuerpos alto y más duradero que un título de anticuerpos generado por una vacuna de ARNm que tiene un elemento estabilizador o formulada con un adyuvante y que codifica el primer polipéptido antigénico. En algunos casos, el polinucleótido de ARN se formula para producir anticuerpos neutralizantes en el plazo de una semana a partir de una única administración. En algunos casos, el adyuvante se selecciona entre un péptido catiónico y un ácido nucleico inmunoestimulante. En algunos casos, el péptido catiónico es protamina.

[0435] Agentes inmunoterapéuticos que comprenden una vacuna de ácido nucleico que comprende uno o más

polinucleótidos de ARN que tienen un marco de lectura abierto que comprende al menos una modificación química u opcionalmente ninguna modificación de nucleótido, codificando el marco de lectura abierto un primer polipéptido antigénico o un polipéptido concatémico, en la que dicho polinucleótido de ARN está presente en la formulación para administración in vivo a un huésped de tal manera que el nivel de expresión de antígeno en el huésped excede significativamente un nivel de expresión de antígeno producido por una vacuna de ARNm que tiene un elemento estabilizador o formulada con un adyuvante y que codifica el primer polipéptido antigénico.

[0436] Otros aspectos proporcionan vacunas de ácido nucleico que comprenden uno o más polinucleótidos de ARN que tienen un marco de lectura abierto que comprende al menos una modificación química u opcionalmente ninguna modificación de nucleótido, codificando el marco de lectura abierto un primer polipéptido antigénico o un polipéptido concatémico, en donde la vacuna tiene al menos 10 veces menos polinucleótido de ARN que el requerido para que una vacuna de ARNm no modificada produzca un título de anticuerpos equivalente. En algunos casos, el polinucleótido de ARN está presente en una dosis de 25 a 100 microgramos.

[0437] Los aspectos de la divulgación también proporcionan una vacuna de uso unitario, que comprende entre 10 µg y 400 µg de uno o más polinucleótidos de ARN que tienen un marco de lectura abierto que comprende al menos una modificación química u opcionalmente ninguna modificación de nucleótido, codificando el marco de lectura abierto un primer polipéptido antigénico o un polipéptido concatémico, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, formulada para administración a un sujeto humano. En algunos casos, la vacuna comprende además una nanopartícula lipídica catiónica.

[0438] Los aspectos de la divulgación proporcionan procedimientos para crear, mantener o restaurar la memoria antigénica a un tumor en un individuo o población de individuos que comprenden administrar a dicho individuo o población una vacuna de ácido nucleico de refuerzo de la memoria antigénica que comprende (a) al menos un polinucleótido de ARN, comprendiendo dicho polinucleótido al menos una modificación química u opcionalmente ninguna modificación de nucleótido y dos o más marcos de lectura abiertos optimizados por codones, codificando dichos marcos de lectura abiertos un conjunto de polipéptidos antigénicos de referencia, y (b) opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, la vacuna se administra al individuo a través de una vía seleccionada del grupo que consiste en administración intramuscular, administración intradérmica y administración subcutánea. En algunos casos, la etapa de administración comprende poner en contacto un tejido muscular del sujeto con un dispositivo adecuado para la inyección de la composición. En algunos casos, la etapa de administración comprende poner en contacto un tejido muscular del sujeto con un dispositivo adecuado para la inyección de la composición en combinación con electroporación.

[0439] Los aspectos de la divulgación proporcionan procedimientos para vacunar a un sujeto que comprenden administrar al sujeto una dosis única de entre 25 µg/kg y 400 µg/kg de una vacuna de ácido nucleico que comprende uno o más polinucleótidos de ARN que tienen un marco de lectura abierto que codifica un primer polipéptido antigénico o un polipéptido concatémico en una cantidad eficaz para vacunar al sujeto.

[0440] Otros aspectos proporcionan vacunas de ácido nucleico que comprenden uno o más polinucleótidos de ARN que tienen un marco de lectura abierto que comprende al menos una modificación química, codificando el marco de lectura abierto un primer polipéptido antigénico o un polipéptido concatémico, en donde la vacuna tiene al menos 10 veces menos polinucleótido de ARN que el requerido para que una vacuna de ARNm no modificada produzca un título de anticuerpos equivalente. En algunos casos, el polinucleótido de ARN está presente en una dosis de 25 a 100 microgramos.

[0441] En algunos casos, una forma de sal cristalina del compuesto 1 se puede utilizar en combinación con un agente inmunoterapéutico de anticuerpo biespecífico. El anticuerpo biespecífico puede incluir una construcción de proteína que tiene un primer resto de unión a antígeno y un segundo sitio de unión a antígeno que se une a una célula inmunitaria citotóxica. El primer sitio de unión a antígeno se puede unir a un antígeno tumoral que se está tratando específicamente con la combinación de la presente divulgación. Por ejemplo, el primer resto de unión a antígeno se puede unir a un ejemplo no limitante de antígenos tumorales seleccionados de: EGFR, HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, Mucinas, TAG-72, CIX, PSMA, proteína de unión a folato, GD2, GD3, GM2, VEGF, VEGFR, integrina αYβ3, integrina α5β1, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP y tenascina, entre otros. En algunos casos, el primer resto de unión a antígeno tiene especificidad para una proteína o un péptido que se sobreexpresa en una célula tumoral en comparación con una célula no tumoral correspondiente. En algunos casos, el primer resto de unión a antígeno tiene especificidad para una proteína que se sobreexpresa en una célula tumoral en comparación con una célula no tumoral correspondiente. Una "célula no tumoral correspondiente", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una célula no tumoral que es del mismo tipo celular que el origen de la célula tumoral. Se observa que dichas proteínas no son necesariamente diferentes de los antígenos tumorales. Los ejemplos no limitantes incluyen antígeno carcinoembrionario (CEA), que se sobreexpresa en la mayoría de los carcinomas de colon, recto, mama, pulmón, páncreas y tracto gastrointestinal; receptores de hereulina (HER-2, neu o c-erbB-2), que se sobreexpresan frecuentemente en cánceres de mama, ovario, colon, pulmón, próstata y cuello uterino; receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que se expresa en gran medida en una variedad de tumores sólidos que incluyen los de mama, cabeza y cuello, pulmón de células no

pequeñas y próstata; receptor de asialoglicoproteína; receptor de transferrina; receptor del complejo enzimático de serpina, que se expresa en hepatocitos; receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), que se sobreexpresa en células de adenocarcinoma ductal pancreático; receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), para terapia génica antiangiogénesis; receptor de folato, que se sobreexpresa selectivamente en el 90 % de los carcinomas de ovario no mucinosos; glicocáliz de la superficie celular; receptores de carbohidratos; y receptor de inmunoglobulina polimérica.

[0442] El segundo resto de unión al antígeno es cualquier molécula que se une específicamente a un antígeno, proteína o polipéptido expresado en la superficie de una célula inmunitaria citotóxica (una célula CIK). Los antígenos no limitantes de ejemplo expresados en la superficie de las células inmunitarias citotóxicas adecuados para su uso con la presente divulgación pueden incluir CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11 b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, el receptor Fc, LFA, LFA-1, TCR $\alpha\beta$, CCR7, proteína inflamatoria de macrófagos 1a, perforina, PD-1, PD-L1, PD-L2 o CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-beta, TIM-3, SIRP-alfa, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 y ligando Fas. En algunos casos, el segundo resto de unión al antígeno se une a CD3 de la célula inmunitaria citotóxica, por ejemplo, una célula CIK. En algunos casos, el segundo resto de unión al antígeno se une a CD56 de la célula inmunitaria citotóxica. En algunos casos, el segundo resto de unión al antígeno se une al receptor Fc de la célula inmunitaria citotóxica. En algunos casos, la región Fc del anticuerpo biespecífico se une al receptor Fc de la célula inmunitaria citotóxica. En algunos casos, un segundo resto de unión al antígeno es cualquier molécula que se une específicamente a un antígeno expresado en la superficie de una célula inmunitaria citotóxica (por ejemplo, una célula CIK). El segundo resto de unión al antígeno es específico para un antígeno en una célula inmunitaria citotóxica. Las células inmunitarias citotóxicas de ejemplo incluyen, pero sin limitarse a las mismas, células CIK, células T, células T CD8+, células T activadas, monocitos, células asesinas naturales (NK), células T NK, células asesinas activadas por linfocinas (LAK), macrófagos y células dendríticas. El segundo resto de unión al antígeno se une específicamente a un antígeno expresado en la superficie de una célula inmunitaria citotóxica. Los antígenos no limitantes de ejemplo expresados en la superficie de las células inmunitarias citotóxicas adecuados para la modulación con la presente divulgación pueden incluir CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, el receptor Fc, LFA, LFA-1, TCR $\alpha\beta$, CCR7, proteína inflamatoria de macrófagos 1a, perforina, PD-1, PD-L1, PD-L2 o CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-beta, TIM-3, SIRP-alfa, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 y ligando Fas. En otros casos, el modulador de anticuerpo biespecífico es un activador de una molécula coestimuladora (por ejemplo, un agonista de OX40). En un caso, el agonista de OX40 es una molécula de anticuerpo biespecífico para OX40 y otro antígeno tumoral o un antígeno coestimulador. El agonista de OX40 se puede administrar solo o en combinación con otros inmunomoduladores, por ejemplo, en combinación con un inhibidor (por ejemplo, una construcción de anticuerpo) de PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), TIM-3 o LAG-3. En algunos casos, la molécula de anticuerpo anti-OX40 es un anticuerpo biespecífico que se une a GITR y PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), TIM-3 o LAG-3. En un caso de ejemplo, se administra una molécula de anticuerpo OX40 en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-1 (por ejemplo, una molécula anti-PD-1 tal como se describe en el presente documento). La molécula de anticuerpo OX40 y la molécula de anticuerpo anti-PD-1 pueden estar en forma de una composición de anticuerpo separada o como una molécula de anticuerpo biespecífica. En otros casos, el agonista de OX40 se puede administrar en combinación con otra molécula coestimuladora, por ejemplo, un agonista de GITR, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, Nkp80, CD160, B7-H3 o ligando CD83. En algunos casos, el segundo resto de unión al antígeno se une al receptor Fc en la célula inmunitaria citotóxica, por ejemplo, la célula CIK.

[0443] En algunos casos, el agente inmunoterapéutico de anticuerpo biespecífico tiene especificidades para un antígeno tumoral y una célula CIK, lo que acerca la célula tumoral que expresa el antígeno tumoral a la célula CIK, lo que conduce a la eliminación de la célula tumoral a través de la citotoxicidad antitumoral de la célula CIK. En algunos casos, el anticuerpo biespecífico tiene especificidad para un antígeno tumoral pero no tiene especificidad para una célula CIK, sin embargo, la región Fc del anticuerpo biespecífico puede unirse al receptor Fc de la célula CIK, lo que a su vez acerca la célula tumoral a la célula CIK, lo que conduce a la eliminación de la célula tumoral a través de la citotoxicidad antitumoral de la célula CIK. En algunos casos, el anticuerpo biespecífico tiene especificidad para una célula CIK pero no tiene especificidad para una célula tumoral; sin embargo, la región Fc del anticuerpo biespecífico puede unirse al receptor Fc de la célula tumoral, lo que a su vez acerca la célula tumoral a la célula CIK, lo que conduce a la eliminación de la célula tumoral a través de la citotoxicidad antitumoral de la célula CIK.

[0444] En algunos casos, se puede utilizar una forma de sal cristalina del compuesto 1 en combinación con un agente inmunoterapéutico de anticuerpo multivalente/proteína de fusión/construcción que interactúe con células inmunitarias. En varios casos, un agente inmunoterapéutico de ejemplo puede incluir anticuerpo multivalente/proteína de fusión/construcción que interactúe con células inmunitarias que puede comprender una estructura recombinante, por ejemplo, todos los anticuerpos diseñados que no imitan la estructura original de IgG. Aquí, se utilizan diferentes estrategias para multimerizar fragmentos de anticuerpos. Por ejemplo, acortar el enlazador peptídico entre los dominios V fuerza al scFv a autoasociarse en un dímero (diacuerpo; 55 kDa). Los diacuerpos biespecíficos se forman por la asociación no covalente de dos fragmentos VHA-VLB y VHB-VLA expresados en la misma célula. Esto conduce a la formación de heterodímeros con dos sitios de unión diferentes. Los diacuerpos monocatenarios (sc-diacuerpos) son moléculas biespecíficas en las que los fragmentos VHA-VLB y VHB-VLA están unidos entre sí por un tercer

enlazador adicional. Los diacuerpos en tándem (Tandabs) son anticuerpos biespecíficos tetravalentes generados por dos scDiacuerpos.

[0445] También se incluyen los di-diacuerpos conocidos en la técnica. Esta molécula de 130 kDa se forma mediante la fusión de un diacuerpo al extremo N del dominio CH3 de una IgG, lo que da como resultado una estructura similar a la de la IgG. Otros derivados de diacuerpos son el triacuerpo y el tetracuerpo, que se pliegan en fragmentos triméricos y tetraméricos acortando el enlazador a <5 o 0-2 residuos. También se ejemplifican las construcciones (scFv)₂ conocidas como "activadores de células T biespecíficas" (BITE). Los BITE son anticuerpos monocatenarios biespecíficos que consisten en dos fragmentos de anticuerpo scFv, unidos a través de un enlazador flexible, que se dirigen contra un antígeno de superficie en las células diana y CD3 en las células T. También se ejemplifican los formatos de anticuerpos bivalentes (Fab)₂ y trivalentes (Fab)₃. También se ejemplifican los minicuerpos y cuerpos de tres miembros generados a partir de scFv. Las construcciones de ejemplo útiles para dirigirse a antígenos tumorales pueden incluir uno o más de los siguientes: diacuerpo, diacuerpo de cadena sencilla (sc) (scFv)₂, minianticuerpo, minicuerpo, barnasa-barstar, scFv-Fc, sc(Fab)₂, construcciones de anticuerpos triméricos, construcciones de anticuerpos triacuerpos, constructos de anticuerpos de cuerpos de tres miembros, construcciones de anticuerpos triacuerpos, construcciones de anticuerpos Collabody, (scFv-TNFA)₃, F(ab)₃/DNL. Los ejemplos de células inmunitarias citotóxicas incluyen, pero no se limitan a, células CIK, células T, células T CD8+, células T activadas, monocitos, células asesinas naturales (NK), células T NK, células asesinas activadas por linfocinas (LAK), macrófagos y células dendríticas.

[0446] En algunos casos, una forma de sal cristalina del compuesto 1 se puede utilizar en combinación con un agente inmunoterapéutico radioconjugado.

[0447] En varios casos, un radioconjugado es una molécula pequeña o una molécula grande (denominada en el presente documento "agente de reconocimiento celular"), por ejemplo, un polipéptido, un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo del mismo, que está acoplado o fijado de otro modo a un radionucleido o a una pluralidad de radionucleidos, de modo que la unión del radioconjugado a su diana (una proteína o molécula sobre o en una célula cancerosa), conducirá a la muerte o morbilidad de dicha célula cancerosa. En varios casos, el radioconjugado puede ser un agente de reconocimiento celular marcado con un radionucleido, o el agente de reconocimiento celular puede estar acoplado o fijado de otro modo a una partícula, o micropartícula, o nanopartícula que contiene una pluralidad de radionucleidos, en donde los radionucleidos son iguales o diferentes. Los procedimientos para sintetizar radioconjugados son conocidos en la técnica, y pueden incluir la clase de inmunoglobulina o partes de unión a antígeno de la misma, que están conjugadas con un radionucleido tóxico.

[0448] En algunos casos, la molécula que se une a la célula cancerosa puede conocerse como un "agente de reconocimiento celular". Tal como se utiliza en el presente documento, un agente de reconocimiento celular de ejemplo puede permitir que las nanopartículas o radionucleidos que contienen fármaco se dirijan a los tipos específicos de células de interés. Los ejemplos de agentes de reconocimiento celular incluyen, pero no se limitan a, moléculas pequeñas (por ejemplo, folato, adenosina, purina) y moléculas grandes (por ejemplo, péptido o anticuerpo) que se unen a un antígeno asociado a un tumor o se dirigen a al mismo. Los ejemplos de antígenos asociados a tumores incluyen, pero no se limitan a, receptores de adenosina, alfa v beta 3, aminopeptidasa P, alfa fetoproteína, antígeno de cáncer 125, antígeno carcinoembrionario, cCaveolina-1, receptores de quimiocinas, clusterina, antígenos oncofetales, CD20, antígeno de tumor epitelial, antígeno asociado a melanoma, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, receptor de folato, antígeno de membrana específico de próstata, antígeno específico de próstata, receptores de purina, receptor de superficie celular inducido por radiación, serpinina B3, serpinina B4, antígenos de carcinoma de células escamosas, trombospondina, antígeno tumoral 4, glucoproteína 72 asociada a tumores, tiosinasa y tirosina quinasas. En algunos casos, el agente de reconocimiento celular es folato o un derivado de folato que se une específicamente a los receptores de folato (FR). En algunos casos, el agente de reconocimiento celular es un anticuerpo, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo trispecífico o una construcción de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a un antígeno de cáncer seleccionado entre: EGFR, HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, mucinas, TAG-72, CIX, PSMA, proteína de unión a folato, GD2, GD3, GM2, VEGF, VEGFR, integrina α V β 3, integrina α 5 β 1, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP y tenascina, entre otros.

[0449] El uso de folato como agente de reconocimiento en el radioconjugado también permite que tanto las células tumorales como las células T reguladoras (Treg) sean reconocidas para su destrucción. Es bien aceptado que un gran número de células Treg suprimen la inmunidad tumoral. Específicamente, las células Treg suprimen las células T reactivas (extrañas y propias) sin destruirlas a través de la secreción dependiente del contacto o de citocinas (por ejemplo, IL-10, TGF-beta y similares). FR4 se regula positivamente de manera selectiva en las células Treg. Se ha demostrado que el bloqueo por anticuerpos de FR4 agotó células Treg y provocó inmunidad tumoral en ratones portadores de tumores. Por lo tanto, las nanopartículas de PBM recubiertas de folato que llevan un agente citotóxico tomarían células que expresan FR para su destrucción, lo que inhibiría tanto directamente (es decir, células BrCa) como indirectamente (es decir, células Treg periféricas y asociadas al tumor de mama) la progresión tumoral.

[0450] En otro caso adicional, el agente de reconocimiento es un anticuerpo o péptido, o anticuerpo

multivalente/proteína de fusión/construcciones que interactúan con células inmunitarias capaces de unirse a antígenos asociados a tumores que consisten en, pero no se limitan a: receptores de adenosina, alfa v beta 3, aminopeptidasa P, alfa fetoproteína, antígeno de cáncer 125, antígeno carcinoembrionario, caveolina-1, receptores de quimiocinas, clusterina, antígenos oncofetales, CD20, receptor del factor de crecimiento humano (HGFR), antígeno tumoral epitelial, antígeno asociado al melanoma, MUC1, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, receptor de folato, antígeno de membrana específico de próstata, antígeno específico de próstata, receptores de purina, receptor de superficie celular inducido por radiación, serpina B3, serpina B4, antígenos de carcinoma de células escamosas, trombospodina, antígeno tumoral 4, glicoproteína asociada a tumor 72, tirosinasa, tirosina quinasas y similares.

[0451] En algunos casos, una forma de sal cristalina del compuesto 1 tal como se describe en el presente documento se puede utilizar en combinación con un protocolo de vacunación para el tratamiento del cáncer. En algunos casos, una forma de sal cristalina del compuesto 1 tal como se describe en el presente documento se puede utilizar en combinación con un agente inmunoterapéutico como una vacuna. En varios casos, las vacunas de ejemplo incluyen aquellas utilizadas para estimular la respuesta inmunitaria a los antígenos del cáncer.

[0452] La cantidad tanto de la forma de sal cristalina del compuesto 1 tal como se describe en el presente documento como de uno o más agentes terapéuticos adicionales (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describió anteriormente) que se pueden combinar con materiales excipientes para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. En ciertos casos, las composiciones de esta descripción se formulan de manera que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.

[0453] El agente terapéutico adicional y la forma de sal cristalina del compuesto 1, tal como se describe en el presente documento, pueden actuar de manera sinérgica. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en dichas composiciones puede ser menor que la requerida en una monoterapia que utilice solo ese agente terapéutico, o puede haber menos efectos secundarios para el paciente dado que se utiliza una dosis menor. En ciertos casos, en dichas composiciones se puede administrar una dosis de entre 0,01 y 10 000 µg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

[0454] En algunos casos, las formas de sal cristalina del compuesto 1 tal como se describe en el presente documento se pueden combinar con uno o más inhibidores de las siguientes quinasas para el tratamiento de una enfermedad descrita en el presente documento, tal como cáncer: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-quinasa, quinasa de fosforilasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, 1NS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβR, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYR, FRK, JAK, ABL, ALK, CDK7, CDK12, CDK13, KRAS y B-Raf. En algunos casos, las formas cristalinas o las formas de sal del compuesto 1 tal como se describen en el presente documento se pueden combinar con uno o más inhibidores de las proteínas CD47 y MALT1 para el tratamiento del cáncer.

[0455] En algunos casos, las formas de sal cristalina del compuesto 1, tal como se describe en el presente documento, se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores de la poli ADP ribosa polimerasa (PARP) para el tratamiento de una enfermedad descrita en el presente documento, tal como el cáncer. Los inhibidores de PARP de ejemplo incluyen, pero sin limitarse a los mismos, olaparib (Lynparza®), rucaprib (Rubraca®), niraparib (Zejula®), talzoparib (Talzenna®) y TPST-1120.

[0456] En algunos casos, las formas de sal cristalina del compuesto 1, tal como se describen en el presente documento, se pueden usar en terapia de combinación con cualquiera de los inhibidores de quinasa descritos en el presente documento para el tratamiento de enfermedades, tales como el cáncer. Entre los inhibidores de quinasa de ejemplo incluyen imatinib, baricitinib, gefitinib, erlotinib, sorafenib, dasatinib, sunitinib, lapatinib, nilotinib, pirfenidona, zanubrutinib, updacitinib, fedratinib, entrectinib, alpelisib, pazopanib, crizotinib, vemurafenib, vandetanib, ruxolitinib, axitinib, bosutinib, regorafenib, tofacitinib, cabozantinib, ponatinib, trametinib, dabrafenib, afatinib, ibrutinib, ceritinib, idelalisib, nintedanib, palbociclib, lenvatinib, cobimetinib, abemaciclib, acalabrutinib, alectinib, binimetinib, brigatinib, encorafenib, erdafitinib, everolimus, fostamatinib, gilter, larotrectinib, lorlatinib, netarsudil, osimertinib, pexidartinib, ribociclib, temsirolimus, X:-147, XL-765, XL-499 y XL-880. En algunos casos, un compuesto como el descrito en el presente documento se puede utilizar en combinación con un inhibidor de HSP90 (por ejemplo, XL888), moduladores del receptor X hepático (LXR), moduladores del receptor huérfano gamma relacionado con retinoides (RORγ), un inhibidor de CK1, un inhibidor de CK1-α, un inhibidor de la vía Wnt (por ejemplo, SST-215) o un inhibidor del receptor de mineralocorticoides (por ejemplo, esaxerenona o XL-550) para el tratamiento de una enfermedad descrita en el presente documento, tal como el cáncer.

[0457] En algunos casos, las formas de sal cristalina del compuesto 1 tal como se describen en el presente documento se pueden usar en combinación con polatuzumab vedotin para el tratamiento de una enfermedad descrita en el presente documento, tal como el cáncer.

Compuestos marcados y procedimientos de ensayo

[0458] Otro aspecto, aunque no se reivindica específicamente, se refiere a formas de sal cristalina marcadas del compuesto 1 (radiomarcadas, marcadas con fluorescencia, etc.) que serían útiles no sólo en técnicas de obtención de imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar quinasas TAM en muestras de tejido, incluidas las humanas, y para identificar ligandos de quinasas TAM mediante la unión por inhibición de un compuesto marcado. En consecuencia, la presente divulgación incluye ensayos de quinasas TAM que contienen dichos compuestos marcados.

[0459] La presente divulgación incluye además, pero no reivindica específicamente, formas de sal cristalina marcadas isotópicamente del compuesto 1. Un compuesto "marcado isotópicamente" o "radiomarcado" es una forma de sal cristalina del compuesto 1 en la que uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, que se produce de forma natural). Los radionucleidos adecuados que se pueden incorporar en los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero sin limitarse a los mismos, ^2H (también escrito como D para deuterio), ^3H (también escrito como T para tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionucleido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el marcado de metaloproteasas *in vitro* y los ensayos de competición, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I o ^{35}S serán generalmente los más útiles. Para aplicaciones de radioimagen, generalmente serán más útiles ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br . En algunos casos, las formas cristalinas o las formas de sal cristalina descritas en el presente documento en las que uno o más hidrógenos se reemplazan por deuterio, tal como hidrógeno unido a un átomo de carbono. Dichos compuestos presentan una mayor resistencia al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto cuando se administra a un mamífero, en particular a un ser humano.

[0460] Se entiende que un "compuesto radiomarcado" o "marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionucleido. En algunos casos, el radionucleido se selecciona del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

[0461] La presente divulgación puede incluir además procedimientos sintéticos para incorporar radioisótopos en formas de sal cristalina del compuesto 1. Los procedimientos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son bien conocidos en la técnica, y una persona con conocimientos ordinarios en la técnica reconocerá fácilmente los procedimientos aplicables para los compuestos de la divulgación.

[0462] Una forma de sal cristalina del compuesto 1 marcada se puede utilizar en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) que está marcado se puede evaluar para determinar su capacidad de unirse a un TAM mediante la monitorización de su variación de concentración al entrar en contacto con las quinasas TAM, a través del seguimiento del marcado. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) se puede evaluar para determinar su capacidad de reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una quinasa TAM (es decir, compuesto patrón). En consecuencia, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto patrón por la unión a la quinasa TAM se correlaciona directamente con su afinidad de unión. Por el contrario, en algunos otros ensayos de cribado, el compuesto patrón está marcado y los compuestos de prueba no están marcados. En consecuencia, la concentración del compuesto patrón marcado se monitoriza para evaluar la competencia entre el compuesto patrón y el compuesto de prueba, y de este modo se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

PREPARACIONES Y EJEMPLOS

Técnicas experimentales generales

[0463] *Experimentos con suspensión acuosa*: Las sales del compuesto 1, que se determinó que tenían una solubilidad acuosa inferior a 1 mg/ml, se suspendieron en 20 ml de agua a temperatura ambiente durante 1 día. A continuación, los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío y se analizaron mediante XRPD.

[0464] *Enfriamiento de choque (CC crash cooling)*: Se prepararon soluciones concentradas del compuesto 1 y varios contraiones en MeOH a temperatura elevada con agitación. Los viales tapados que contenían soluciones calientes se transfirieron al congelador ($\sim 20^\circ\text{C}$) y se enfriaron rápidamente. Se recogieron los sólidos que se formaron. Si no había sólidos presentes, se emplearon técnicas de cristalización adicionales.

[0465] *Precipitación por choque (CP, crash precipitation)*: Se prepararon soluciones transparentes del compuesto 1 y del cofactor en varios disolventes a temperatura ambiente. Se añadieron alícuotas de varios antidisolventes a la solución, lentamente, con agitación suave hasta que los sólidos se desprendieron de la solución. Las mezclas se dejaron agitar durante un período de tiempo especificado. Los sólidos que se formaron se recogieron mediante filtración a presión positiva.

[0466] *Enfriamiento rápido (FC)*: Se prepararon soluciones concentradas del compuesto 1 y varios contraiones en acetona o MeOH a temperatura elevada con agitación. Los viales tapados que contenían soluciones calientes se

transfirieron a la mesa de trabajo a temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos que se formaron. Si no había sólidos presentes, se emplearon técnicas de cristalización adicionales.

[0467] *Evaporación rápida (FE)*: Se prepararon soluciones transparentes del compuesto 1 y del coformador en varios disolventes. Los viales se dejaron destapados y el disolvente se evaporó en condiciones ambientales.

[0468] *Suspensión de interconversión*: Se preparó una suspensión de la forma A del compuesto 1 añadiendo suficientes sólidos a un sistema de disolventes determinado en condiciones ambientales de modo que estuvieran presentes sólidos no disueltos. A continuación, se agitó la mezcla durante un período prolongado de tiempo para asegurar la saturación. A continuación, se añadieron sólidos de las formas de interés a una alícuota de la solución saturada (filtrada a través de un filtro de nailon de 0,2 μm) de modo que estuvieran presentes sólidos no disueltos. A continuación, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante un período prolongado de tiempo y se aislaron los sólidos.

[0469] *Técnicas de aislamiento*: En general, el aislamiento se realizó rápidamente después de retirar las muestras no ambientales de sus respectivos dispositivos de control de temperatura para minimizar el equilibrio hasta temperatura ambiente antes del aislamiento de los sólidos.

[0470] *Decantación de la fase líquida*: Algunos de los sólidos aislados a partir de técnicas de cristalización basadas en solución se recogieron centrifugando la suspensión (si fuera necesario) y descartando la fase líquida, dejando atrás los sólidos húmedos. Los sólidos se secaron brevemente (por ejemplo, al aire o bajo nitrógeno) a menos que se especifique en el presente documento como "húmedos analizados".

[0471] *Filtración a presión positiva*: Los sólidos se recogieron en filtros de nailon o PTFE de 0,2 μm presionando una suspensión a través de una jeringa y un conjunto de soporte de filtro Swinnex. En general, los sólidos se secaron brevemente soplando una jeringa de 20 ml de aire sobre el filtro. Si se designan como "húmedos analizados" en el presente documento, los sólidos se dejaron húmedos con licor madre. Algunas muestras se secaron adicionalmente brevemente bajo una corriente suave de gas nitrógeno antes del análisis.

[0472] *Filtración al vacío*: Los sólidos se recogieron en filtros de papel o nailon mediante filtración al vacío y se secaron al aire en los filtros bajo presión reducida brevemente antes de transferirlos a un vial.

[0473] *Cristalización por reacción (CR)*: Se combinó una mezcla del compuesto 1 y varios coformadores en una suspensión de acetona a temperatura elevada, de modo que la molaridad del coformador fuera dos veces mayor que el API. La solución se agitó durante un período de tiempo determinado. Se emplearon técnicas de cristalización adicionales cuando se observaron soluciones transparentes.

[0474] *Prueba de estabilidad*: Se colocaron varias sales del compuesto 1 en viales abiertos dentro de una cámara con una humedad relativa del 75 % (solución saturada de cloruro de sodio). La cámara con humedad relativa se colocó en un horno a 40 °C durante 15-16 días. Las muestras se analizaron mediante PLM y XRPD al final del período.

[0475] *Enfriamiento lento (SC)*: Se prepararon soluciones concentradas del compuesto 1 y varios coformadores en una variedad de disolventes a temperaturas elevadas con agitación. Los viales se taparon en el bloque de muestra calentado y se apagó la placa calefactora, lo que permitió que los viales se enfriaran gradualmente hasta temperatura ambiente en el bloque de viales calentado. Las soluciones transparentes, al enfriarse hasta temperatura ambiente, se enfriaron aún más en el refrigerador (5 a 7 °C) y/o el congelador ($\sim$ 20 °C). Si no había sólidos presentes, se emplearon técnicas de cristalización adicionales.

[0476] *Evaporación lenta*: Las soluciones se prepararon en varios disolventes con agitación y, típicamente, se filtraron a través de un filtro de nailon o PTFE de 0,2 μm . Cada solución se dejó evaporar desde un vial cubierto (por ejemplo, ligeramente tapado o cubierto con papel de aluminio perforado) en condiciones ambientales, a menos que se indique lo contrario. Las soluciones se dejaron evaporar hasta sequedad a menos que se designaran como evaporaciones parciales (sólido presente con una pequeña cantidad de disolvente restante), en cuyo caso los sólidos se aislaron como se describe en el presente documento.

[0477] *Estimación de la solubilidad*: Se añadieron alícuotas de varios disolventes a cantidades medidas del compuesto 1 con agitación (normalmente sonicación) a las temperaturas indicadas hasta que se logró la disolución completa, a juzgar por la observación visual. Si se produjo la disolución después de la adición de la primera alícuota, los valores se informan como ">". Si no se produjo la disolución, los valores se informan como "<".

[0478] *Estimación de la solubilidad acuosa*: Se agregaron alícuotas de agua a cantidades medidas de varias sales del compuesto 1 con sonicación.

[0479] *Experimentos con suspensión*: Se prepararon soluciones saturadas del compuesto 1 y varios coformadores en una variedad de disolventes y mezclas de disolventes. Las mezclas se agitaron a temperatura ambiente y elevada

durante el tiempo indicado. Los sólidos se recogieron mediante la técnica indicada y se emplearon técnicas de cristalización adicionales cuando fue apropiado.

[0480] *Desolvatación en horno de vacío*: Las sales del compuesto 1 que se determinaron como solvatos mediante diversos procedimientos analíticos se sometieron a un intento de desolvatación. Las muestras se colocaron en un horno de vacío a temperaturas que oscilaban entre la temperatura ambiente y los 80 °C durante un período de tiempo determinado. Las muestras se analizaron mediante XRPD y/o TGA para determinar el éxito de la desolvatación.

[0481] *Difusión de vapor*: Se prepararon soluciones concentradas en varios disolventes y, típicamente, se filtraron a través de un filtro de nailon o PTFE de 0,2 µm. La solución filtrada se dispensó en un vial pequeño, que a continuación se colocó dentro de un vial más grande que contenía antisolvente. El vial pequeño se dejó sin tapar y el vial más grande se tapó para permitir que se produjera la difusión de vapor. Todos los sólidos presentes se aislaron como se describe en el presente documento.

[0482] *Tensión de vapor ("vapor stressing")*: Los sólidos seleccionados se transfirieron a un vial pequeño, que a continuación se colocó dentro de un vial más grande que contenía disolvente. El vial pequeño se dejó destapado y el vial más grande se tapó para permitir que ocurriera la tensión de vapor a la temperatura indicada.

[0483] Coformador significa una o más bases farmacéuticamente aceptables y/o ácidos farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento en asociación con el compuesto 1. Los coformadores de ejemplo como se utilizan en el presente documento incluyen ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, HBr, ácido láctico, ácido málico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico y ácido toluenosulfónico.

Técnicas instrumentales

[0484] *Calorimetría diferencial de barrido (DSC)*: La DSC se realizó utilizando un calorímetro diferencial de barrido Mettler-Toledo DSC3+. La calibración de temperatura se realizó utilizando adamantano, salicilato de fenilo, indio, estaño y zinc. La muestra se colocó en una bandeja de DSC de aluminio herméticamente sellada o abierta, y el peso se registró con precisión. Una bandeja de aluminio pesada configurada como bandeja de muestra se colocó en el lado de referencia de la celda. Las muestras se analizaron de -30 a 250 °C a una velocidad de rampa de 10 °C/min. Aunque los termogramas se representan gráficamente por temperatura de referencia (eje x), los resultados se indican de acuerdo con las temperaturas de la muestra.

Sorción dinámica de vapor (DVS)

[0485]

a. *VTI*: Los datos de sorción de vapor (VS) automatizada se recopilaron en un analizador de sorción de vapor VTI SGA-100. Se utilizaron NaCl y PVP como patrones de calibración. Las muestras se secaron antes del análisis. Los datos de sorción y desorción se recopilaron en un rango de 5% a 95% de HR en incrementos de 10% de HR bajo una purga de nitrógeno. El criterio de equilibrio utilizado para el análisis fue un cambio de peso inferior al 0,0100% en 5 minutos con un tiempo máximo de equilibrio de 3 horas. Los datos no se corrigieron para el contenido de humedad inicial de las muestras.

b. *Intrínseco*: Los datos de sorción de vapor (VS) automatizada se recopilaron en un instrumento Surface Measurement System DVS Intrinsic. Las muestras no se secaron antes del análisis. Los datos de sorción y desorción se recopilaron en un rango de 5 % a 95 % de humedad relativa en incrementos de 10 % de humedad relativa bajo una purga de nitrógeno. El criterio de equilibrio utilizado para el análisis fue un cambio de peso inferior al 0,0100 % en 5 minutos con un tiempo máximo de equilibrio de 3 horas. Los datos no se corrigieron para el contenido de humedad inicial de las muestras.

[0486] *Microscopía de platina caliente (HSM, hot stage microscopy)*: La microscopía de platina caliente se realizó utilizando una platina caliente Linkam (FTIR 600) montada en un microscopio Leica DM LP equipado con una cámara digital en color SPOT Insight™. Las calibraciones de temperatura se realizaron utilizando patrones de punto de fusión de la USP. Las muestras se colocaron sobre un cubreobjetos y se colocó un segundo cubreobjetos sobre la muestra. A medida que se calentaba la platina, cada muestra se observó visualmente utilizando un objetivo de 20x con polarizadores cruzados y un compensador rojo de primer orden. Las imágenes se capturaron utilizando el software SPOT (v. 4.5.9).

[0487] *Microscopía óptica*: Las muestras se observaron bajo un microscopio óptico Motic o Wolfe con polarizadores cruzados o bajo un estereomicroscopio Leica con un compensador rojo de primer orden con polarizadores cruzados.

[0488] *Determinación de pKa y logP*: la determinación de pKa y logP fue realizada por Pion Inc./Sirius Analytical Instruments Ltd. en East Sussex, Reino Unido.

[0489] *Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protones en solución (RMN de ¹H)*: los espectros de RMSN

^1H en solución fueron adquiridos por Spectral Data Services de Champaign, IL. Las muestras se prepararon disolviendo aproximadamente 5-10 mg de muestra en DMSO- d_6 . Los parámetros de adquisición de datos se muestran en la primera página de cada espectro en la sección Datos de este informe.

[0490] *Análisis termogravimétrico (TGA)*: Los análisis termogravimétricos se realizaron utilizando un analizador Mettler Toledo TGA/DSC3+. La calibración de temperatura se realizó utilizando salicilato de fenilo, indio, estaño y zinc. La muestra se colocó en una bandeja de aluminio. La bandeja abierta se insertó en el horno TG. El horno se calentó bajo nitrógeno. Cada muestra se calentó desde temperatura ambiente hasta 350 °C, a velocidades de rampa de 2, 5 o 10 °C/min. Aunque los termogramas se representan gráficamente por temperatura de referencia (eje x), los resultados se indican de acuerdo con las temperaturas de la muestra.

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

[0491]

a. *Reflexión*: Los patrones de XRPD se obtuvieron con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD utilizando un haz incidente de radiación Cu K α producido utilizando una fuente de foco fino y largo y un filtro de níquel a temperatura ambiente (298 Kelvin). El difractómetro se configuró utilizando la geometría simétrica de Bragg-Brentano. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640e) para verificar que la posición observada del pico Si 111 sea consistente con la posición certificada por el NIST. Una muestra de la muestra se empaquetó en un pocillo. Se utilizaron rendijas antidispersión (SS) para minimizar el ruido de fondo generado por el aire. Se utilizaron rendijas Soller para los haces incidente y difractado para minimizar el ensanchamiento por divergencia axial. Los patrones de difracción se recopilaron utilizando un detector sensible a la posición de barrido (X'Celerator) ubicado a 240 mm de la muestra y el software Data Collector v. 2.2b. Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón se muestran encima de la imagen en la sección Datos de este informe, incluida la rendija de divergencia (DS) y la SS del haz incidente.

b. *Transmisión*: Los patrones XRPD se recogieron con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD utilizando un haz incidente de radiación de Cu producido utilizando una fuente Optix de foco fino y largo a temperatura ambiente (298 Kelvin). Se utilizó un espejo multicapa graduado elípticamente para enfocar los rayos X Cu K α a través de la muestra y sobre el detector. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640e) para verificar que la posición observada del pico Si 111 sea consistente con la posición certificada por el NIST. Un espécimen de la muestra se colocó entre películas de 3 μm de espesor y se analizó en geometría de transmisión. Se utilizó un tope de haz, una extensión antidispersión corta y un borde de cuchillo antidispersión para minimizar el ruido de fondo generado por el aire. Se utilizaron rendijas Soller para los haces incidente y difractado para minimizar el ensanchamiento por divergencia axial. Los patrones de difracción se recopilaron utilizando un detector sensible a la posición de barrido (X'Celerator) ubicado a 240 mm de la muestra y el software Data Collector v. 2.2b. Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón se muestran sobre la imagen en la sección Datos de este informe, incluida la ranura de divergencia (DS) antes del espejo.

Indexación de XRPD

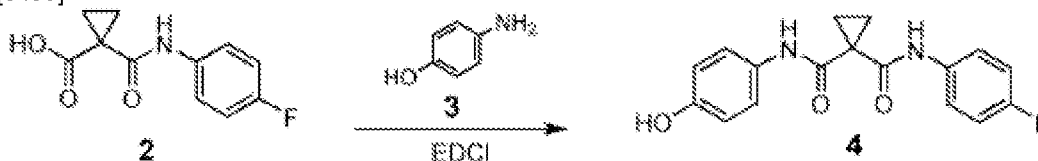
[0492] La indexación y el refinamiento de la estructura son estudios computacionales. Dentro de la figura a la que se hace referencia para un patrón de XRPD indexado determinado, la concordancia entre las posiciones de pico permitidas, marcadas con barras, y los picos observados indica una determinación de celda unitaria consistente. La indexación exitosa de un patrón indica que la muestra está compuesta principalmente de una sola fase cristalina a menos que se indique lo contrario. Se tabulan los grupos espaciales consistentes con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de celda unitaria y las cantidades derivadas.

Ejemplos

Ejemplo preparativo 1: Síntesis del compuesto 1

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

[0493]

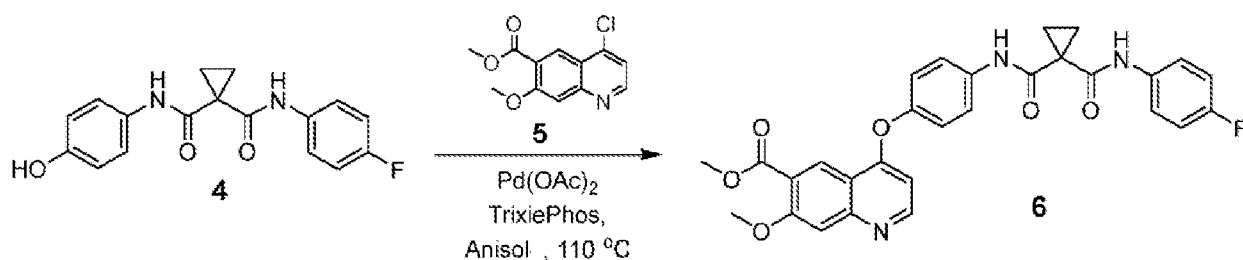


[0494] A una solución del compuesto 2 (10 g, 44,80 mmol, 1 eq.) y el compuesto 3 (5,87 g, 53,8 mmol, 1,2 eq.) en dimetil acetamida (DMA) (60 mL) se añadió clorhidrato de 3-(etiliminometileno)-N,N-dimetil-propan-1-amina (EDCI) (10,31 g, 53,8 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó vigorosamente a 20 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla se vertió en NaHCO_3 acuoso (aq) saturado (400 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 100 mL). Las fases

orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro (anhidro) y se concentraron. Se obtuvo el compuesto 4 (21 g, en bruto) (50 % de pureza). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 10,16 (amplio s, 1H), 9,72 (amplio s, 1H), 7,61 (dd, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (t, 2H), 6,68 (d, 2H), 1,42 (s, 4H); MS (EI) para C₁₇H₁₅FN₂O₃, encontrado 314,9 (MH⁺).

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

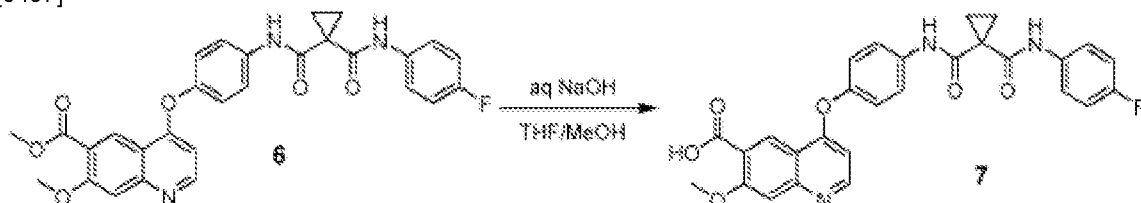
[0495]



[0496] Una mezcla del compuesto 4 (5,99 g, 9,5 mmol, 1,2 eq.), Compuesto 5 (2 g, 8,0 mmol, 1,0 eq.), Pd(OAc)₂ (89 mg, 397,4 μmol, 0,05 eq.), *rac*-2-(Di-*tert*-butilfosfino)-1,1'-binaftilo (TrixiePhos, 316,71 mg, 794,7 μmol, 0,1 eq.) y K₃PO₄ (2,53 g, 11,9 mmol, 1,5 eq.) en anisole (50 mL) se agitó a 110 °C durante 2 horas (h) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc 1:1 a EtOAc:MeOH 20:1). Se obtuvo el compuesto 6 (2,6 g, rendimiento del 61,8 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,38 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,54-7,41 (m, 3H), 7,18 (d, 2H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,43 (d, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,69-1,63 (m, 2H); MS (EI) para C₂₉H₂₄FN₃O₆, encontrado 530,0 (MH⁺).

ETAPA 3: Ácido 4-[4-[1-[4-(4-fluorofenil)carbamoil]ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxílico (7)

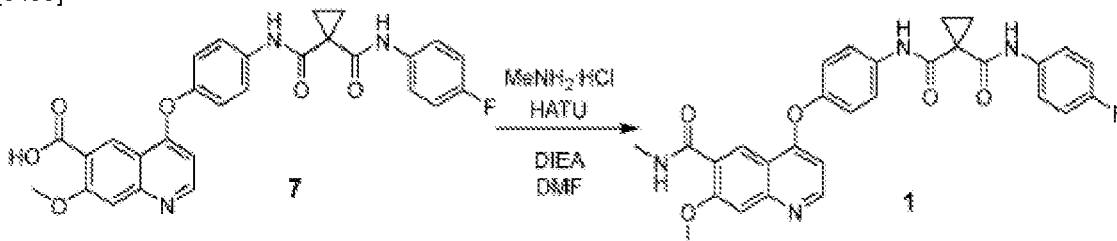
[0497]



[0498] A una solución del compuesto 6 (1,8 g, 3,4 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (THF) (15 mL) y MeOH (15 mL) se añadió NaOH acuoso 2 M (7 mL, 4,1 eq.). La mezcla se agitó a 6-13 °C durante 4 horas. La mezcla se ajustó a un pH de aproximadamente 8 con HCl acuoso 1 M y se concentró para eliminar el disolvente. Se añadió agua (50 mL) y la mezcla se ajustó a un pH de aproximadamente 6 con HCl acuoso 1 M. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (2 x 10 mL) y se secó al vacío. Se obtuvo el compuesto 7 (1,7 g, rendimiento del 97,0 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 10,22 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,64 (dd, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (t, 2H), 6,45 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,47 (s, 4H); MS (EI) para C₂₈H₂₂FN₃O₆, encontrado 516,1 (MH⁺).

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

[0499]



[0500] Una solución del compuesto 7 (300 mg, 582,0 μmol, 1 eq.), HATU (332 mg, 873,2 μmol, 1,5 eq.) y DIEA (301 mg, 2,3 mmol, 406 μL, 4 eq.) en DMF (10 mL) se agitó a 6-10 °C durante 1 hora. Se añadió clorhidrato de metanamina

(79 mg, 1,2 mmol, 2,0 eq.) y la mezcla se agitó a 6-10 °C durante 17 horas. La mezcla se filtró y el filtrado resultante se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150 mm*25 mm*5 µm, gradiente: 33-63 % de acetonitrilo en NH₄HCO₃ acuoso 10 mM, caudal: 25 mL/min). Se obtuvo el compuesto **1** (105,4 mg, rendimiento del 34,3 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,20 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,42-8,33 (m, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,46 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,84 (d, 3H) 1,47 (s, 4H); MS (EI) para C₂₉H₂₅FN₄O₅, encontrado 529,1 (MH⁺).

Ejemplo 1: Preparación de la forma A del compuesto 1 como besilato

[0501] Se añadió un equivalente molar de ácido bencenosulfónico en acetona caliente al compuesto 1. La suspensión resultante se agitó a ~50 °C durante 3 días. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 2: Preparación de la forma B del compuesto 1 como besilato

[0502] La forma A del compuesto 1 como besilato se colocó al vacío a 80 °C durante 1 día para proporcionar una mezcla de la forma A del compuesto 1 como besilato y la forma B del el compuesto 1 como besilato.

Ejemplo 3: Preparación de la forma A del compuesto 1 como benzoato

[0503] A un equivalente molar de ácido benzoico y Compuesto 1 se le añadió metanol caliente. La solución resultante se agitó durante 20 minutos a ~60 °C. A continuación, la solución se enfrió bruscamente hasta -20 °C y se dejó reposar durante 1 día. Los sólidos se filtraron mediante filtración al vacío.

Ejemplo 4: Preparación de la forma A del compuesto 1 como camsilato

[0504] Se añadió un equivalente molar de ácido alcanforsulfónico en acetona caliente al compuesto 1. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 3 días. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 5: Preparación de la forma B compuesto 1 como camsilato

[0505] La forma A del compuesto 1 como camsilato, se colocó al vacío a 80 °C durante 1 día para proporcionar el la forma B del compuesto 1 como camsilato.

Ejemplo 6: Preparación de la forma A del compuesto 1 como citrato

[0506] Se añadió un equivalente molar de ácido cítrico en acetona al compuesto 1. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 4 días. A continuación, la mezcla se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente durante 2 horas, y se añadieron 3 ml de acetona y la solución se agitó durante un día más a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 7: Preparación de la forma B del compuesto 1 como citrato

[0507] Se añadieron dos equivalentes molares de ácido cítrico en acetona al compuesto 1. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 6 días. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva de la solución caliente.

Ejemplo 8: Preparación de la forma A del compuesto 1 como esilato

[0508] Se añadió un equivalente molar de ácido etanosulfónico en acetona caliente al compuesto 1. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 3 días. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 9: Preparación de la forma B del compuesto 1 como esilato

[0509] La Forma A del compuesto 1 como esilato se colocó al vacío a 80 °C durante 1 día para proporcionar la forma B del compuesto 1 como esilato.

Ejemplo 10: Preparación de la forma A del compuesto 1 como HBr

[0510] Se añadió un equivalente molar de ácido bromhídrico a una suspensión del compuesto 1 en acetona caliente. La solución resultante se agitó a ~50 °C durante 3 días. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 11: Preparación de la forma B del compuesto 1 como HBr

[0511] Se añadió un equivalente molar de ácido bromhídrico a una suspensión del compuesto 1 en MEK caliente. La solución resultante se agitó a ~55 °C durante 1 día. A continuación, la solución se enfrió lentamente.

Ejemplo 12: Preparación de la forma A del compuesto 1 como lactato

[0512] Se añadió un equivalente molar de ácido láctico a una suspensión del compuesto 1 en acetona caliente. La solución resultante se agitó a ~50 °C durante 3 días. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 13A: Preparación de la forma A del compuesto 1 como malato

[0513] Se añadió un equivalente molar de ácido málico en acetona al compuesto 1. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 4 días, se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con 3 ml de acetona y se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 13B: Preparación de la forma A del compuesto 1 como malato

[0514] Se añadieron dos equivalentes molares de ácido málico en acetona al compuesto 1. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 6 días. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva de la solución caliente.

Ejemplo 14A: Preparación de la forma A del compuesto 1 como maleato

[0515] Se añadió un equivalente molar de ácido maleico acuoso a una suspensión del compuesto 1 en MEK, para proporcionar una solución resultante de 1:7 de agua/MEK. A continuación, la solución resultante se agitó a ~55 °C durante 5 minutos a 1 día, se enfrió lentamente y el disolvente se evaporó parcialmente (FE).

Ejemplo 14B: Preparación de la forma A del compuesto 1 como maleato

[0516] Se añadieron dos equivalentes molares de ácido maleico en acetona caliente al compuesto 1. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 1 día y, a continuación, se enfrió rápidamente hasta temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva de la solución caliente.

Ejemplo 15: Preparación de la forma B del compuesto 1 como maleato

[0517] (escalado) Se suspendieron dos equivalentes molares de ácido maleico y Compuesto 1 en acetona caliente a ~50 °C, con cristales de siembra durante 2 días. Los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío para proporcionar una mezcla de las formas A y B del compuesto 1 como maleato.

Ejemplo 16: Preparación de la forma A del compuesto 1 como mesilato

[0518] Se añadió un equivalente molar de ácido metanosulfónico a una suspensión del compuesto 1 en THF a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 17: Preparación de la forma B del compuesto 1 como mesilato

[0519] Se añadió un equivalente molar de ácido metanosulfónico a una suspensión del compuesto 1 en cloroformo. A continuación, la suspensión se agitó a ~50 °C durante 3 días. A continuación, la solución se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente. Se añadió heptano de modo que la solución final tuviera una proporción de aproximadamente 8:1 de cloroformo con respecto a heptano, y la solución se agitó durante 5 horas. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 18: Preparación de la forma C del compuesto 1 como mesilato

[0520] Se añadió un equivalente molar de ácido metanosulfónico a una solución del compuesto 1 en metanol a ~60 °C. A continuación, la solución se enfrió bruscamente hasta -20 °C y se dejó reposar durante 2 días. El disolvente se evaporó parcialmente y se añadió MTBE de modo que la solución final fuera aproximadamente 2:5 de metanol con respecto a MTBE, y la solución se agitó durante 5 horas. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 19: Preparación de la forma A del compuesto 1 como oxilato

[0521] Se añadió un equivalente molar de ácido oxálico en acetona caliente al compuesto 1. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 3 días. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 20: Preparación de la forma B del compuesto 1 como oxilato

[0522] Se añadió un equivalente molar de ácido oxálico acuoso a 55 °C a una suspensión del compuesto 1 en MEK, para proporcionar una solución resultante de 1:7 agua/MEK. A continuación, la solución resultante se agitó a ~55 °C durante 1 día, se enfrió lentamente y el disolvente se evaporó parcialmente (FE).

Ejemplo 21: Preparación de la forma C del compuesto 1 como oxilato

[0523] Se añadió un equivalente molar de ácido oxálico en TFE a 55 °C al compuesto 1. A continuación, la solución resultante se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente durante 1 día, se colocó en el refrigerador a 2-8 °C durante 2 horas y, a continuación, se colocó en el congelador a -20 °C durante 6 días. A continuación, la solución se precipitó bruscamente con 1 volumen de MTBE, se agitó a temperatura ambiente durante 1 día y se filtró mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 22: Preparación de la forma A del compuesto 1 como propionato

[0524] Se añadió un equivalente molar de ácido propiónico al compuesto 1 en acetona caliente. La solución resultante se agitó a ~50 °C durante 3 días. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 23A: Preparación de la forma A del compuesto 1 como succinato

[0525] Se añadió un equivalente molar de ácido succínico al compuesto 1 en acetona. La solución resultante se agitó a ~50 °C durante 4 días, a continuación se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante otro día. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 23B: Preparación de la forma A del compuesto 1 como succinato

[0526] Se añadieron dos equivalentes molares de ácido succínico al compuesto 1 en acetona. La solución resultante se agitó a ~50 °C durante 6 días. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 24: Preparación de la forma A del compuesto 1 como sulfato

[0527] Se añadió un equivalente molar de ácido sulfúrico a una suspensión del compuesto 1 en THF. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 25: Preparación de la forma B del compuesto 1 como sulfato

[0528] Se añadió un equivalente molar de ácido sulfúrico al Compuesto 1 en metanol a ~60 °C. A continuación, la solución resultante se enfrió bruscamente hasta -20 °C y se dejó reposar durante 2 días. A continuación, el disolvente se evaporó (FE) para proporcionar la forma del título.

Ejemplo 26: Preparación de la forma C del compuesto 1 como sulfato

[0529] Se añadió un equivalente molar de ácido sulfúrico al compuesto 1 en cloroformo y la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 3 días. A continuación, la solución resultante se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante 1 día. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 27: Preparación de la forma A del compuesto 1 como tartrato

[0530] Se añadió un equivalente molar de ácido L-tartárico al compuesto 1 en THF y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 28: Preparación de la forma B del compuesto 1 como hemitartrato

[0531] Se añadió un equivalente molar de ácido L-tartárico al compuesto 1 en acetona y la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 34 días. A continuación, la solución resultante se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante 1 día. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 29: Preparación de la forma A del compuesto 1 como tosilato

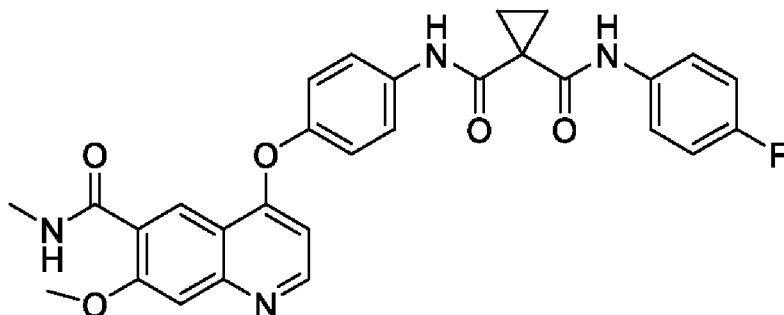
[0532] Se añadió un equivalente molar de ácido p-toluenosulfónico al compuesto 1 en acetona y la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 3 días. Los sólidos se recogieron mediante filtración a presión positiva.

Ejemplo 30: Preparación de la forma B del compuesto 1 como tosilato

[0533] (escalado) Se añadió un equivalente molar de ácido p-toluenosulfónico en acetona caliente al Compuesto 1 en acetona a ~50 °C. A continuación se añadieron cristales de siembra y la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 2 días.

REIVINDICACIONES

1. Forma de sal cristalina del compuesto 1



Compuesto 1

seleccionada del grupo que consiste en la forma A del compuesto 1 como besilato, la forma B del compuesto 1 como besilato, la forma A del compuesto 1 como benzoato, la forma A del compuesto 1 como camsilato, la forma B del compuesto 1 como camsilato, la forma A del compuesto 1 como citrato, la forma B del compuesto 1 como citrato, la forma A del compuesto 1 como esilato, la forma B del compuesto 1 como esilato, la forma A del compuesto 1 como HBr, la forma B del compuesto 1 como HBr, la forma A del compuesto 1 como lactato, la forma A del compuesto 1 como malato, la forma A del compuesto 1 como maleato, la forma B del compuesto 1 como maleato, la forma A del compuesto 1 como mesilato, la forma B del compuesto 1 como mesilato, la forma C del compuesto 1 como mesilato, la forma A del compuesto 1 como oxalato, la forma B del compuesto 1 como oxalato, la forma C del compuesto 1 como oxalato, la forma A del compuesto 1 como propionato, la forma A del compuesto 1 como succinato, la forma A del compuesto 1 como sulfato, la forma B del compuesto 1 como sulfato, la forma C del compuesto 1 como sulfato, la forma A del compuesto 1 como tartrato, la forma B del compuesto 1 como hemitartrato, la forma C del compuesto 1 como tartrato, la forma A del compuesto 1 como tosilato y la forma B del compuesto 1 como tosilato, en la que:

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

la forma B del compuesto 1 como besilato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la figura 4;

la forma A del compuesto 1 como benzoato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la figura 5;

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

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

la forma A del compuesto 1 como citrato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la figura 10;

la forma B del compuesto 1 como citrato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,58, 5,95, 7,61, 8,88, 9,19, 9,94, 11,93, 13,26, 13,79, 14,29, 14,68, 15,26, 15,95, 16,64, 17,11, 17,87, 18,21, 18,43, 18,90, 19,36, 19,67, 20,14, 20,57, 21,47, 22,30, 22,64, 23,06, 23,80, 24,25, 24,55, 24,81, 25,10, 25,45, 25,54, 25,85, 26,35, 26,51, 26,83, 27,16, 27,57, 27,85, 28,08 y 28,47;

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

la forma B del compuesto 1 como esilato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la figura 18;

la forma A del compuesto 1 como HBr se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la figura 19;

la forma B del compuesto 1 como HBr se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,26, 8,29, 9,75, 9,91, 10,56, 10,72, 12,25, 12,50, 12,75, 13,31, 13,54, 14,11, 14,72, 14,89, 15,87, 16,29, 16,50, 17,36, 17,78, 18,09, 18,44, 18,75, 19,12, 19,24, 19,56, 19,92, 20,40, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 22,64, 23,24, 24,56, 25,80, 26,52, 27,23, 27,43, 28,13, 28,46, 28,76, 29,08, 29,66 y

30,07;

la forma A del compuesto 1 como lactato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la figura 21;

la forma A del compuesto 1 como malato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la figura 22;

5 la Forma A del compuesto 1 como maleato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 7,58, 8,34, 10,92, 12,38, 12,87, 14,17, 15,13, 15,78, 16,43, 16,91, 17,51, 18,09, 18,71, 20,30, 21,60, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 23,92, 24,79, 26,04, 26,41, 26,92, 27,62, 28,18, 28,54 y 29,01;

la forma B del compuesto 1 como maleato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la figura 28;

10 la Forma A del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,06, 6,65, 7,66, 8,35, 10,16, 10,72, 11,98, 12,62, 13,32, 14,41, 14,79, 15,42, 15,72, 15,89, 16,23, 16,77, 17,20, 17,59, 18,08, 18,40, 18,81, 19,33, 19,53, 19,71, 20,14, 20,38, 20,73, 21,05, 21,56, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06, 24,54, 24,77, 25,75, 26,82, 27,71, 27,94, 28,71, 29,27 y 29,85;

15 la forma B del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,14, 6,62, 7,72, 7,89, 10,33, 10,73, 12,74, 13,31, 13,88, 14,23, 14,61, 15,21, 15,52, 15,87, 16,17, 17,18, 17,41, 17,88, 18,15, 18,46, 18,73, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 22,28, 23,07, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87, 25,13, 25,64, 26,24, 26,95, 27,17, 27,49, 27,77, 28,42 y 29,54;

20 la forma C del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 7,55, 9,53, 10,25, 11,04, 11,49, 11,65, 12,24, 12,51, 13,88, 14,44, 15,36, 15,66, 16,29, 16,58, 17,16, 17,54, 19,04, 19,20, 19,79, 20,54, 21,12, 21,24, 21,62, 22,22, 23,15, 23,57, 23,99, 24,61, 24,77, 25,22, 25,61, 25,99, 26,60, 26,89, 27,29, 27,91, 29,03 y 29,29;

25 la forma A del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,90, 5,25, 6,20, 8,05, 9,87, 10,54, 12,29, 14,79, 15,35, 15,84, 16,49, 16,89, 17,55, 18,27, 18,67, 19,12, 19,40, 19,81, 20,26, 20,50, 21,06, 21,74, 22,17, 22,93, 23,26, 23,50, 23,81, 24,66, 25,06, 25,95, 26,90, 27,82 y 28,24;

la forma B del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,20, 7,59, 8,02, 8,42, 10,53, 12,36, 12,66, 13,09, 13,35, 13,88, 14,15, 14,46, 15,06, 15,23, 17,42, 17,75, 18,28, 19,07, 19,52, 20,33, 21,18, 21,43, 21,74, 22,08, 22,59, 23,53, 24,21, 24,52, 24,71, 25,24, 25,85, 26,24, 26,55, 26,90, 27,43, 28,56, 29,30 y 29,51;

30 la forma C del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,13, 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 14,13, 15,33, 15,87, 16,57, 17,19, 17,50, 17,83, 18,15, 18,61, 19,24, 19,42, 20,11, 20,34, 20,64, 21,07, 21,47, 21,59, 21,91, 22,56, 22,92, 23,37, 23,87, 24,35, 25,35, 25,91, 26,47, 26,68, 27,74, 28,47 y 29,14;

la forma A del compuesto 1 como propionato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la figura 38;

35 la forma A del compuesto 1 como succinato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la figura 39;

la forma A del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 13,77, 14,99, 15,42, 15,71, 16,48, 17,36, 17,66, 17,92, 18,59, 18,95, 19,36, 19,74, 20,22, 20,77, 21,38, 21,86, 22,74, 23,30, 23,70, 24,33, 25,07, 25,32, 25,67, 26,23 y 27,00;

40 la forma B del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,27, 8,57, 9,32, 10,95, 11,29, 12,07, 12,87, 13,25, 13,82, 14,13, 14,67, 16,94, 17,21, 17,64, 19,99, 20,26, 21,03, 21,44, 22,00, 22,71, 23,85, 25,20 y 26,02;

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

la forma A del compuesto 1 como tartrato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la figura 43;

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

la forma C del compuesto 1 como tartrato se **caracteriza por** el patrón de XRPD proporcionado en la figura 69;

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

60 la forma B del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,61, 8,69, 9,25, 10,68, 12,44, 12,69, 13,76, 14,42, 14,81, 15,47, 16,08, 16,57, 17,45, 17,76, 18,44, 18,83, 19,01, 19,35, 20,42, 20,84, 21,15, 21,69, 22,09, 22,86, 23,12, 24,08, 24,53, 24,86, 25,22, 25,91, 26,33, 26,82, 27,63, 28,61, 29,11 y 29,77.

2. Forma de sal cristalina de la reivindicación 1, en la que:

65 la forma A del compuesto 1 como besilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 3,78, 7,56, 10,42, 20,51, 20,94, 21,60 y 25,30;

- la forma A del compuesto 1 como camsilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,55, 9,87, 10,26, 16,16, 16,82, 20,87, 22,36 y 23,71;
la forma B del compuesto 1 como camsilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,25, 10,52, 16,15, 21,13, 21,56 y 21,89;
- 5 la forma B del compuesto 1 como citrato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,58, 5,95, 8,88, 11,93, 13,79, 14,29, 16,64, 18,90, 21,47, 23,80, 24,25 y 25,85;
la forma A del compuesto 1 como esilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 13,27, 15,08, 16,17, 16,92, 17,01, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,99, 25,43 y 26,52;
- 10 la forma B del compuesto 1 como HBr se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,26, 9,91, 10,72, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 23,24, 24,56 y 25,80;
la forma A del compuesto 1 como maleato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 10,92, 15,13, 15,78, 16,43, 18,09, 18,71, 20,30, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 24,79, 26,41, 26,92 y 29,01;
- 15 la forma A del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,06, 7,66, 14,79, 15,42, 16,23, 17,20, 17,59, 18,40, 19,33, 19,53, 20,38, 20,73, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06 y 24,77;
la forma B del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 14,61, 15,21, 16,17, 17,18, 17,41, 18,46, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87 y 25,13;
- 20 la forma C del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 7,55, 9,53, 11,49, 12,51, 14,44, 19,04, 20,54, 21,12, 21,24 y 23,15;
- 25 la forma A del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,90, 5,25, 9,87, 10,54, 12,29, 15,35, 18,67, 19,40, 19,81, 20,26, 22,93 y 24,66;
la forma B del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,90, 5,25, 9,87, 10,54, 12,29, 15,35, 18,67, 19,40, 19,81, 20,26, 22,93 y 24,66;
- 30 la forma C del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 15,33, 17,83, 18,15, 20,11, 21,07, 21,91 y 22,56;
- 35 la forma A del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 16,48, 20,22 y 22,74;
la forma B del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,27, 8,57, 9,32, 16,94, 19,99, 21,03, 21,44, 22,00 y 26,02;
- 40 la forma C del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 3,19, 5,35, 9,62, 12,27, 16,33, 17,11, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 23,79, 25,07 y 26,06;
la forma B del compuesto 1 como hemitartrato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 5,17, 5,66, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 14,51, 17,09, 21,23, 21,83, 23,53, 24,26, 25,26 y 26,78;
- 45 la forma A del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 8,52, 9,74, 14,28, 16,03, 17,55, 18,94, 19,26, 20,31, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 23,07, 24,55 y 27,70; y
la forma B del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, en la que dicho uno o más picos se seleccionan entre 4,61, 9,25, 12,44, 15,47, 17,76, 19,01, 19,35, 25,91, 26,33 y 27,63.
3. Forma de sal cristalina de la reivindicación 1 o 2, en la que:
- 55 la forma A del compuesto 1 como besilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 3,78, 7,56, 10,42, 20,51, 20,94, 21,60 y 25,30;
la forma A del compuesto 1 como camsilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 5,55, 9,87, 10,26, 16,16, 16,82, 20,87, 22,36 y 23,71;
la forma B del compuesto 1 como camsilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 5,25, 10,52, 16,15, 21,13, 21,56 y 21,89;
- 60 la forma B del compuesto 1 como citrato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,58, 5,95, 8,88, 11,93, 13,79, 14,29, 16,64, 18,90, 21,47, 23,80, 24,25 y 25,85;
la forma A del compuesto 1 como esilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 13,27, 15,08, 16,17, 16,92, 17,01, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,99, 25,43 y 26,52;
- 65

la forma B del compuesto 1 como HBr se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 5,26, 9,91, 10,72, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 23,24, 24,56 y 25,80;

la forma A del compuesto 1 como maleato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 10,92, 15,13, 15,78, 16,43, 18,09, 18,71, 20,30, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 24,79, 26,41, 26,92 y 29,01;

la forma A del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 5,06, 7,66, 14,79, 15,42, 16,23, 17,20, 17,59, 18,40, 19,33, 19,53, 20,38, 20,73, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06 y 24,77;

la forma B del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 14,61, 15,21, 16,17, 17,18, 17,41, 18,46, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87 y 25,13;

la forma C del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 7,55, 9,53, 11,49, 12,51, 14,44, 19,04, 20,54, 21,12, 21,24 y 23,15;

la forma A del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,90, 5,25, 9,87, 10,54, 12,29, 15,35, 18,67, 19,40, 19,81, 20,26, 22,93 y 24,66;

la forma B del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,20, 7,59, 10,53, 15,06, 15,23, 19,52, 21,18, 21,43, 22,59, 24,21, 24,52 y 25,85;

la forma C del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,20, 7,59, 10,53, 15,06, 15,23, 19,52, 21,18, 21,43, 22,59, 24,21 y 25,85;

la forma A del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 16,48, 20,22 y 22,74;

la forma B del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,27, 8,57, 9,32, 16,94, 19,99, 21,03, 21,44, 22,00 y 26,02;

la forma C del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 3,19, 5,35, 9,62, 12,27, 16,33, 17,11, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 23,79, 25,07 y 26,06;

la forma B del compuesto 1 como hemitartrato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 5,17, 5,66, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 14,51, 17,09, 21,23, 21,83, 23,53, 24,26, 25,26 y 26,78;

la forma A del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 8,52, 9,74, 14,28, 16,03, 17,55, 18,94, 19,26, 20,31, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 23,07, 24,55 y 27,70; y

la forma B del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,61, 9,25, 12,44, 15,47, 17,76, 19,01, 19,35, 25,91, 26,33 y 27,63.

4. Forma de sal cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que:

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

la forma A del compuesto 1 como camsilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 5,55, 7,90, 8,25, 8,38, 9,55, 9,87, 10,26, 11,12, 11,34, 12,50, 12,94, 13,40, 13,65, 14,79, 15,83, 16,16, 16,41, 16,54, 16,82, 17,10, 17,69, 18,02, 18,22, 18,47, 18,91, 19,10, 19,47, 20,04, 20,87, 21,05, 22,16, 22,36, 22,93, 23,71, 24,55, 25,33, 26,02, 26,40, 27,09, 27,33, 27,97, 28,32, 28,68 y 28,98;

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

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

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

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

la forma A del compuesto 1 como maleato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 7,58, 8,34, 10,92, 12,38, 12,87, 14,17, 15,13, 15,78, 16,43, 16,91, 17,51, 18,09, 18,71, 20,30, 21,60, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 23,92, 24,79, 26,04, 26,41, 26,92, 27,62, 28,18, 28,54 y 29,01;

la forma A del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 5,06, 6,65, 7,66, 8,35, 10,16, 10,72, 11,98, 12,62, 13,32, 14,41, 14,79, 15,42,

15,72, 15,89, 16,23, 16,77, 17,20, 17,59, 18,08, 18,40, 18,81, 19,33, 19,53, 19,71, 20,14, 20,38, 20,73, 21,05, 21,56, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06, 24,54, 24,77, 25,75, 26,82, 27,71, 27,94, 28,71, 29,27 y 29,85;

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

la forma C del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 7,55, 9,53, 10,25, 11,04, 11,49, 11,65, 12,24, 12,51, 13,88, 14,44, 15,36, 15,66, 16,29, 16,58, 17,16, 17,54, 19,04, 19,20, 19,79, 20,54, 21,12, 21,24, 21,62, 22,22, 23,15, 23,57, 23,99, 24,61, 24,77, 25,22, 25,61, 25,99, 26,60, 26,89, 27,29, 27,91, 29,03 y 29,29;

la forma A del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,90, 5,25, 6,20, 8,05, 9,87, 10,54, 12,29, 14,79, 15,35, 15,84, 16,49, 16,89, 17,55, 18,27, 18,67, 19,12, 19,40, 19,81, 20,26, 20,50, 21,06, 21,74, 22,17, 22,93, 23,26, 23,50, 23,81, 24,66, 25,06, 25,95, 26,90, 27,82 y 28,24;

la forma B del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,20, 7,59, 8,02, 8,42, 10,53, 12,36, 12,66, 13,09, 13,35, 13,88, 14,15, 14,46, 15,06, 15,23, 17,42, 17,75, 18,28, 19,07, 19,52, 20,33, 21,18, 21,43, 21,74, 22,08, 22,59, 23,53, 24,21, 24,52, 24,71, 25,24, 25,85, 26,24, 26,55, 26,90, 27,43, 28,56, 29,30 y 29,51;

la forma C del compuesto 1 como oxalato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,13, 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 14,13, 15,33, 15,87, 16,57, 17,19, 17,50, 17,83, 18,15, 18,61, 19,24, 19,42, 20,11, 20,34, 20,64, 21,07, 21,47, 21,59, 21,91, 22,56, 22,92, 23,37, 23,87, 24,35, 25,35, 25,91, 26,47, 26,68, 27,74, 28,47 y 29,14;

la forma A del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 13,77, 14,99, 15,42, 15,71, 16,48, 17,36, 17,66, 17,92, 18,59, 18,95, 19,36, 19,74, 20,22, 20,77, 21,38, 21,86, 22,74, 23,30, 23,70, 24,33, 25,07, 25,32, 25,67, 26,23 y 27,00;

la forma B del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 4,27, 8,57, 9,32, 10,95, 11,29, 12,07, 12,87, 13,25, 13,82, 14,13, 14,67, 16,94, 17,21, 17,64, 19,99, 20,26, 21,03, 21,44, 22,00, 22,71, 23,85, 25,20 y 26,02;

la forma C del compuesto 1 como sulfato se **caracteriza por** todos los picos siguientes en un patrón de XRPD en una escala 2 Theta, seleccionados entre 3,19, 5,35, 9,04, 9,62, 10,73, 11,31, 11,60, 12,27, 12,67, 13,76, 14,31, 14,65, 15,21, 15,63, 16,11, 16,33, 16,63, 17,11, 18,32, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,16, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 22,53, 23,19, 23,79, 24,23, 24,81, 25,07, 25,41, 26,06, 26,73, 27,58, 28,16, 28,63, 28,90, 29,22, 29,47 y 29,73;

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

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

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

5. Forma de sal cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que:

la forma A del compuesto 1 como besilato se **caracteriza por** una primera endoterma a una temperatura de aproximadamente 144 °C y una segunda endoterma a una temperatura de aproximadamente 170 °C en un termograma de DSC;

la forma A del compuesto 1 como camsilato se **caracteriza por** una primera endoterma a una temperatura de aproximadamente 110 °C y una segunda endoterma a una temperatura de aproximadamente 174 °C en un termograma de DSC;

la forma B del compuesto 1 como citrato se **caracteriza por** una endoterma con una temperatura de inicio de aproximadamente 175 °C en un termograma de DSC;

la forma A del compuesto 1 como esilato se **caracteriza por** una primera endoterma a una temperatura de aproximadamente 69 °C, una segunda endoterma a aproximadamente 156 °C y una tercera endoterma a una temperatura de aproximadamente 190 °C, en un termograma de DSC;

la forma A del compuesto 1 como maleato se **caracteriza por** una endoterma a una temperatura de aproximadamente 117 °C en un termograma de DSC;

la forma C del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** una primera endoterma con un pico a una temperatura de aproximadamente 69 °C, en la que la primera endoterma tiene un límite inferior de aproximadamente 36 y un límite superior de una temperatura de aproximadamente 96 °C, y una segunda endoterma con un pico a una temperatura de aproximadamente 208 °C, en la que la segunda endoterma tiene un límite inferior de una temperatura de aproximadamente 169 y un límite superior de una temperatura de aproximadamente 219 °C;

la forma B del compuesto 1 como hemitartrato se **caracteriza por** una primera endoterma a una temperatura de aproximadamente 111 °C, y una segunda endoterma a una temperatura de aproximadamente 148 °C en un termograma de DSC;

5 la forma A del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** una endoterma con una temperatura de inicio de aproximadamente 214 °C en un termograma de DSC; y

la forma B del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** una endoterma aguda con una temperatura de inicio de -183 °C en un termograma de DSC.

6. Forma de sal cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que:

10 la forma A del compuesto 1 como besilato se **caracteriza por** una pérdida de peso de aproximadamente el 7,9 % en un intervalo de temperatura de 39-177 °C en un termograma de TGA;

la forma A del compuesto 1 como camsilato se **caracteriza por** una pérdida de peso de aproximadamente el 5,9 % en un intervalo de temperatura de 38-170 °C en un termograma de TGA;

15 la forma B del compuesto 1 como citrato se **caracteriza por** una pérdida de peso que comienza a una temperatura de aproximadamente 159 °C y termina a aproximadamente 220 °C en un termograma de TGA;

la forma A del compuesto 1 como esilato se **caracteriza por** una pérdida de peso de aproximadamente el 8,5 % en peso en un intervalo de temperatura de 38-188 °C en un termograma de TGA;

la forma A del compuesto 1 como maleato se **caracteriza por** una pérdida de peso de aproximadamente el 3,1 % en peso en el intervalo de temperatura de 42-146 °C en un termograma de TGA;

20 la forma C del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** una pérdida de peso del 0,5 al 3,0 % en peso en el intervalo de temperatura de 36-130 °C en un termograma de TGA;

la forma B del compuesto 1 como hemitartrato se **caracteriza por** una pérdida de peso de aproximadamente el 7,4 % en peso en el intervalo de temperatura de 39-157 °C en un termograma de TGA;

25 la forma A del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** una pérdida de peso de aproximadamente el 0,9 % en peso en el intervalo de temperatura de 72-231 °C en un termograma de TGA; y

la forma B del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** una pérdida de peso de aproximadamente el 0,7 % en peso en el intervalo de temperatura de 39-214 °C en un termograma de TGA.

7. Forma de sal cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que:

30 la forma B del compuesto 1 como citrato se **caracteriza por** un aumento de aproximadamente el 4,1 % en peso, medido mediante DVS, cuando se transfiere de un entorno con una humedad relativa del 5 % a un entorno con una humedad relativa del 95 %;

35 la forma A del compuesto 1 como maleato se **caracteriza por** un aumento de aproximadamente el 2,5 % en peso, medido mediante DVS, cuando se transfiere de un entorno con una humedad relativa del 5 % a un entorno con una humedad relativa del 95 %;

la forma C del compuesto 1 como mesilato se **caracteriza por** un aumento de aproximadamente el 5,1 % en peso, medido mediante DVS, cuando se transfiere de un entorno con una humedad relativa del 5 % a un entorno con una humedad relativa del 95 %;

40 la forma A del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** un aumento de aproximadamente el 0,9 % en peso, medido mediante DVS, cuando se transfiere de un entorno con una humedad relativa del 5 % a un entorno con una humedad relativa del 95 %; y

la forma B del compuesto 1 como tosilato se **caracteriza por** un aumento de aproximadamente 0,9 % en peso, medido mediante DVS, cuando se transfiere de un entorno de 5 % de humedad relativa a un entorno de 95 % de humedad relativa.

45 8. Composición farmacéutica que comprende una forma de sal cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 9. Forma de sal cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica de la reivindicación 8, para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad, trastorno o síndrome mediado al menos en parte por la modulación de la actividad *in vivo* de una proteína quinasa, en donde la enfermedad, trastorno o síndrome es cáncer.

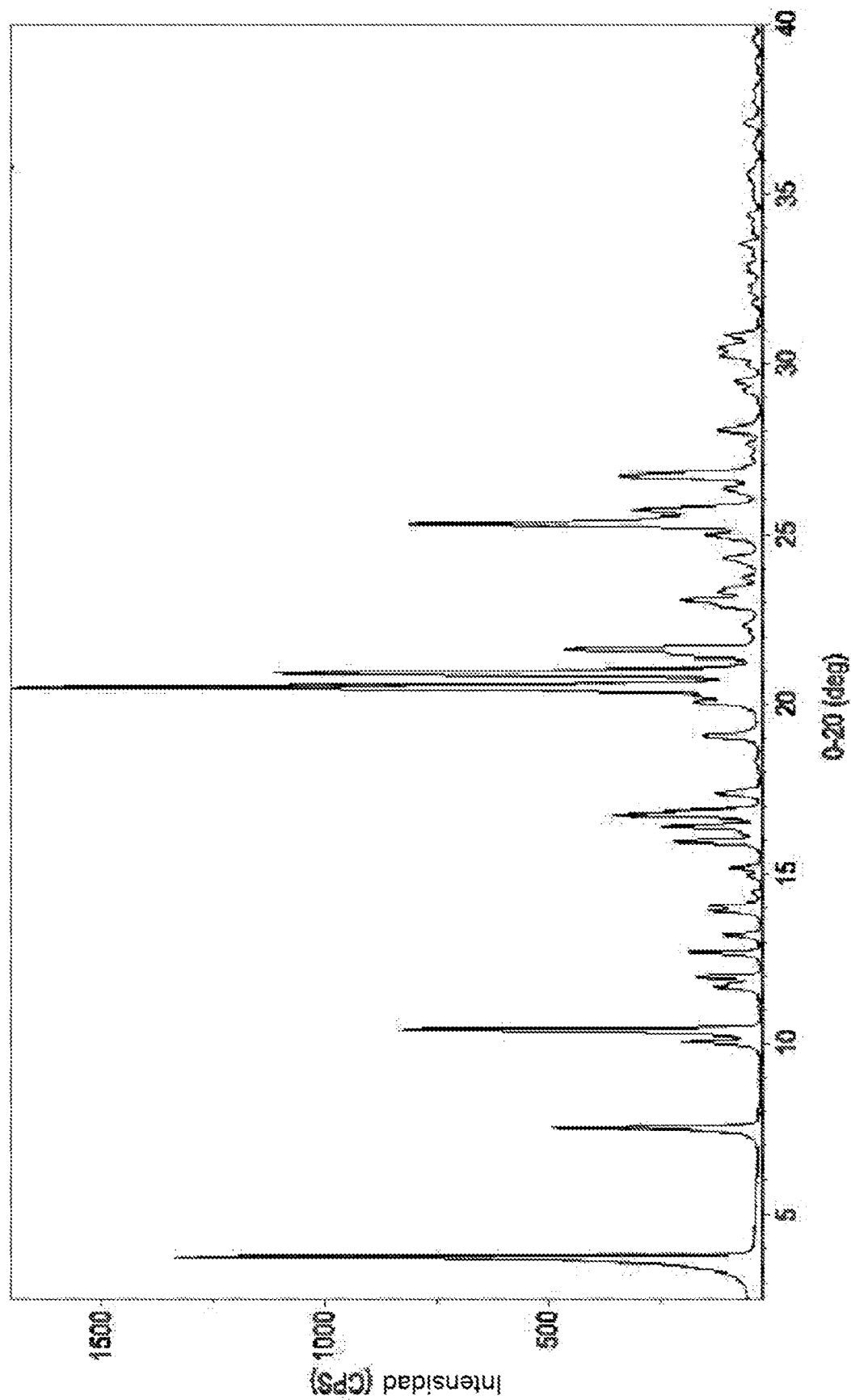


FIG. 1

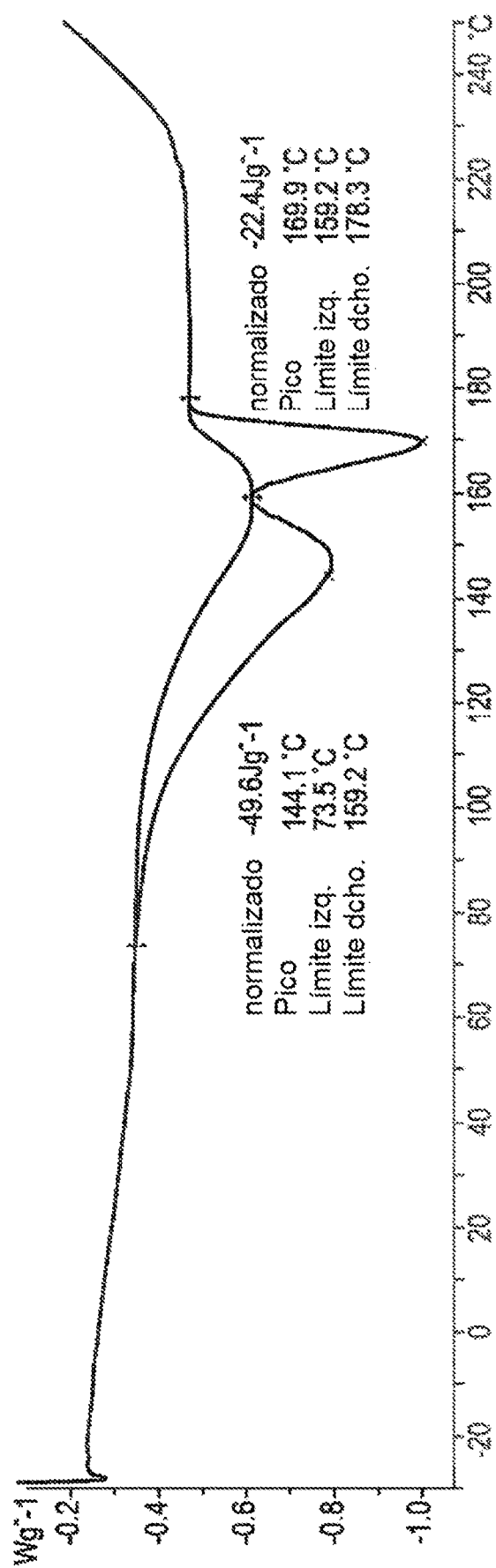


FIG. 2

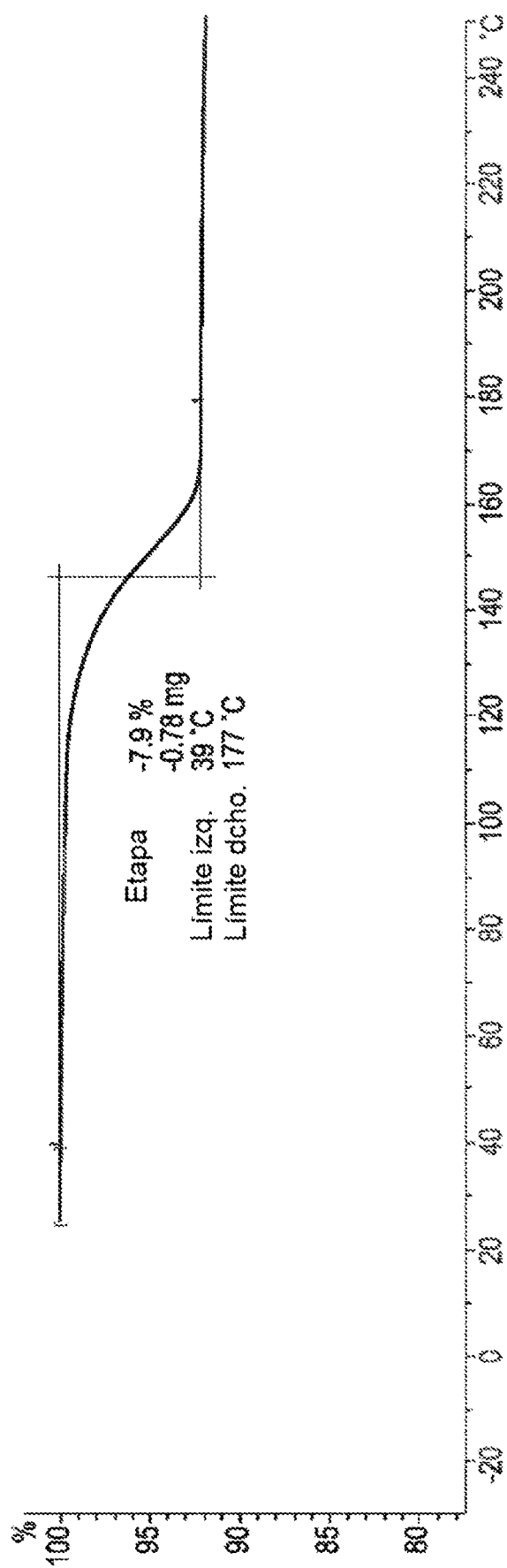


FIG. 3

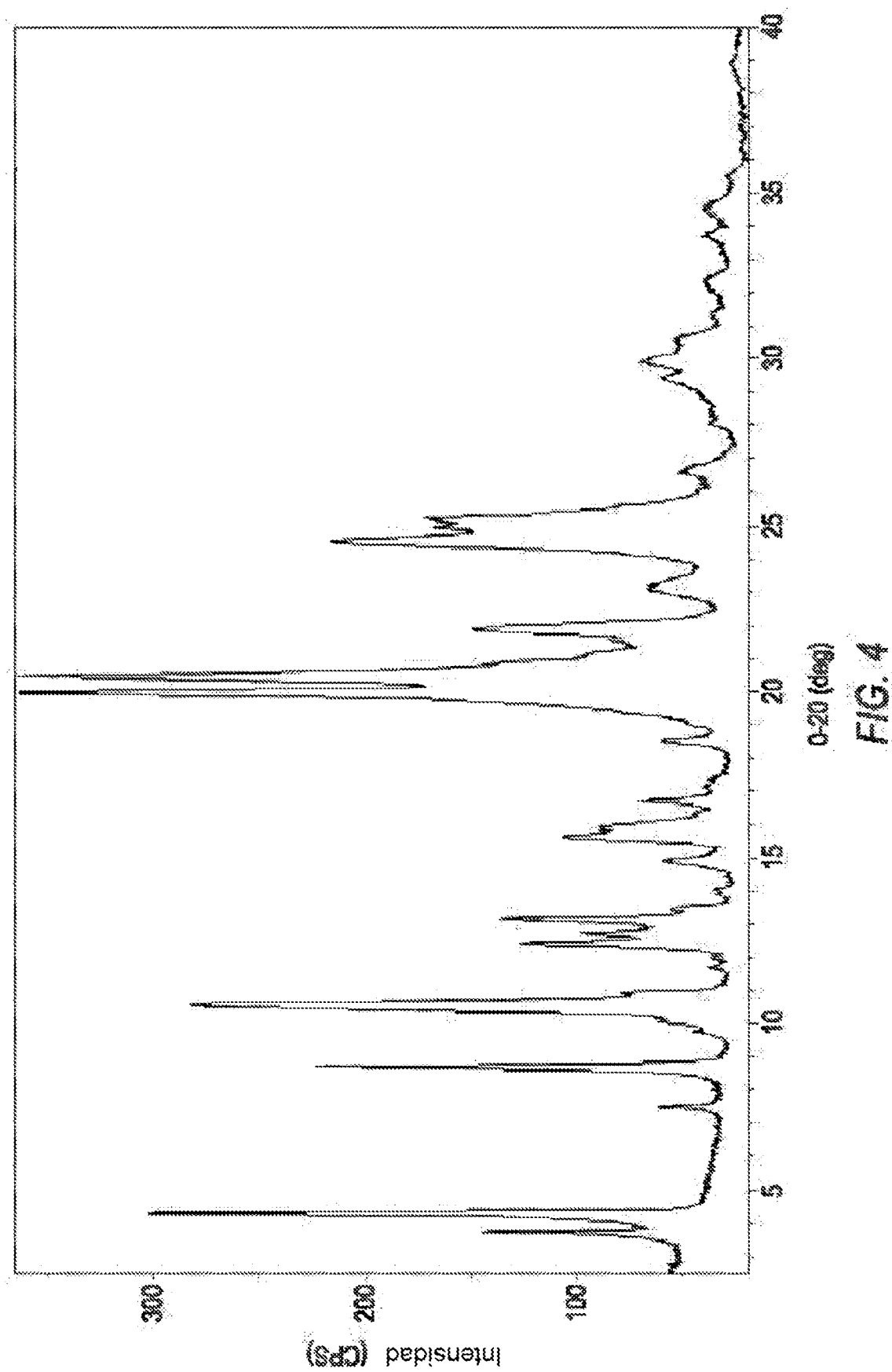
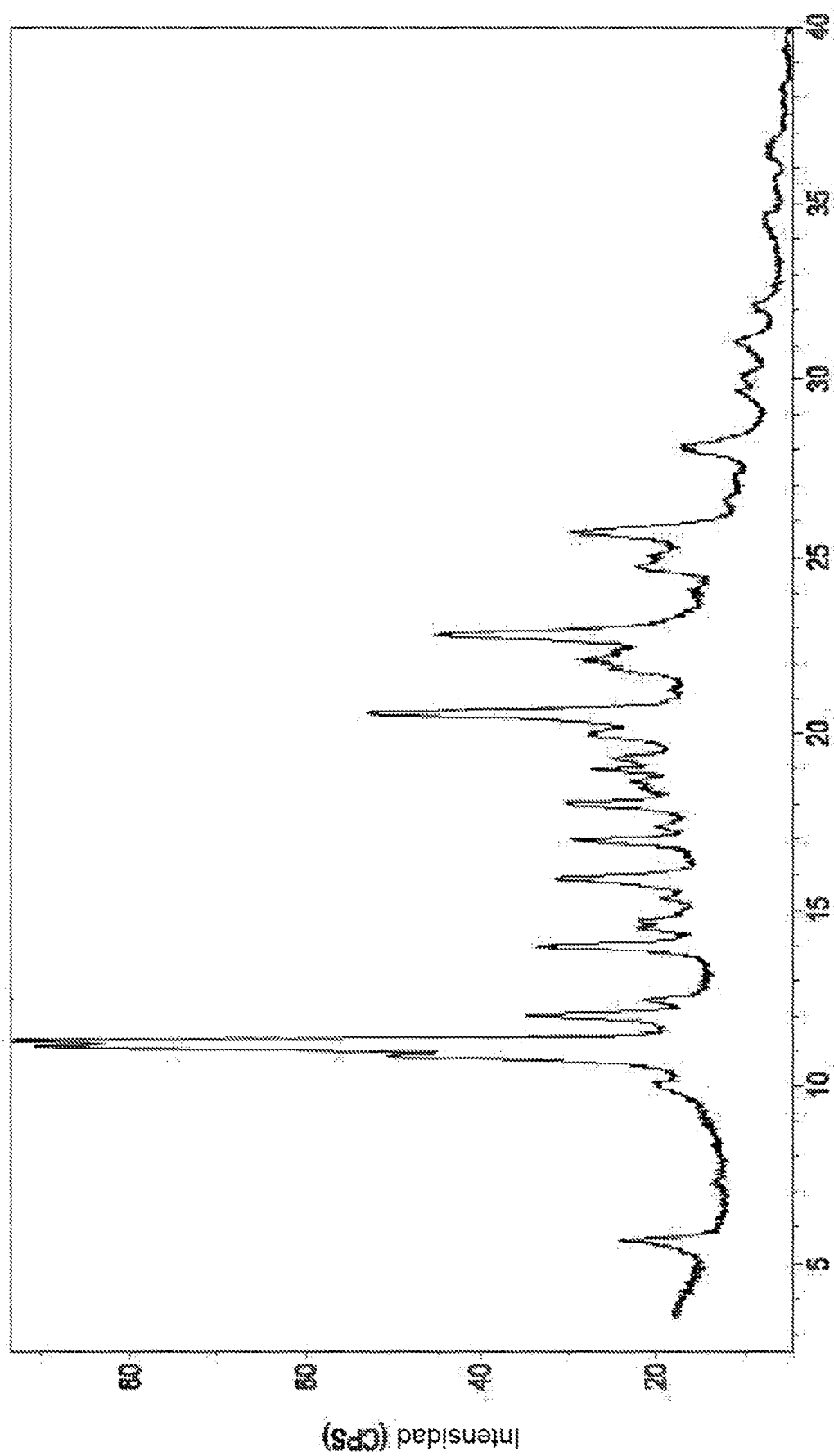
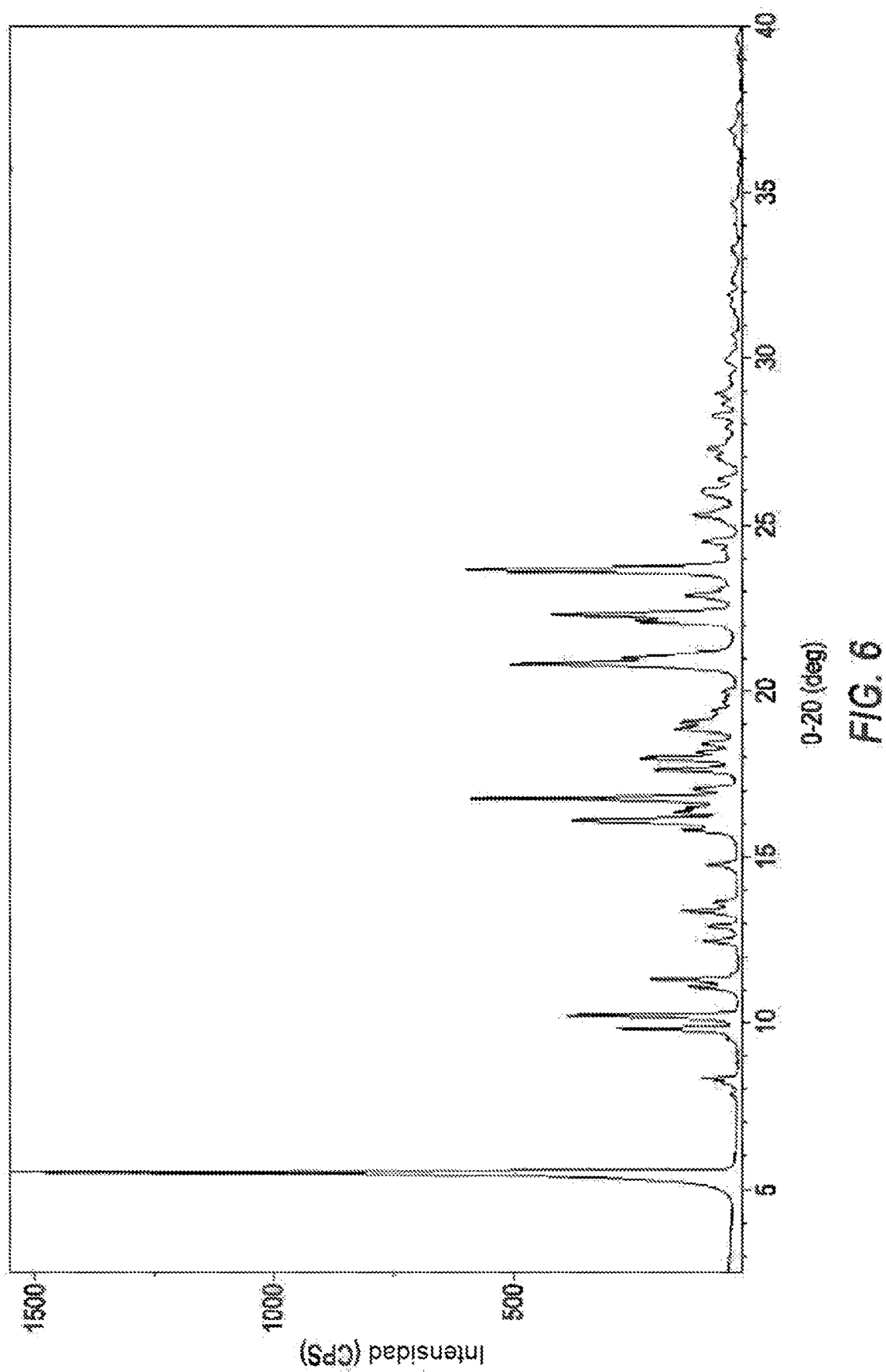


FIG. 4



0-2θ (deg)

FIG. 5



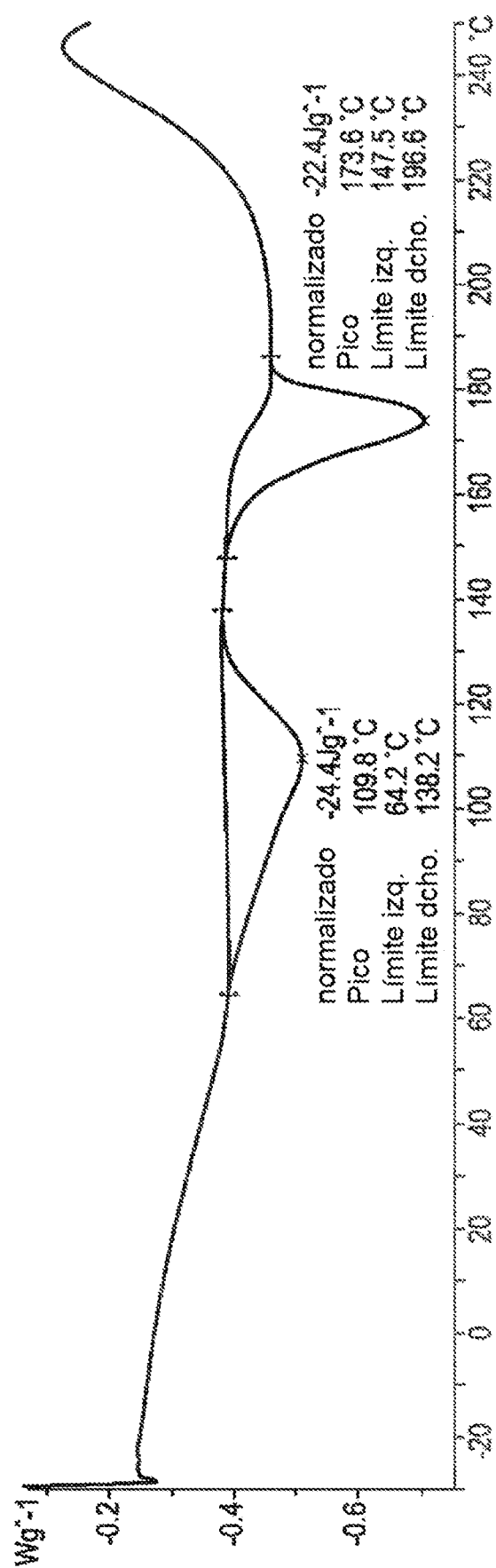


FIG. 7

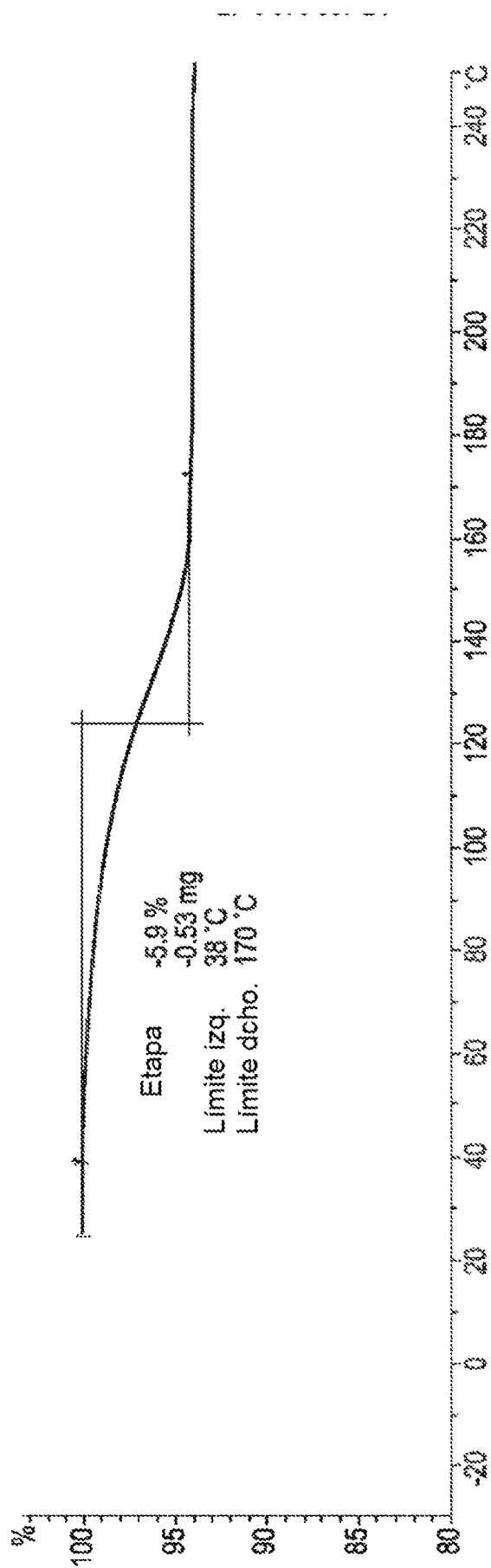


FIG. 8

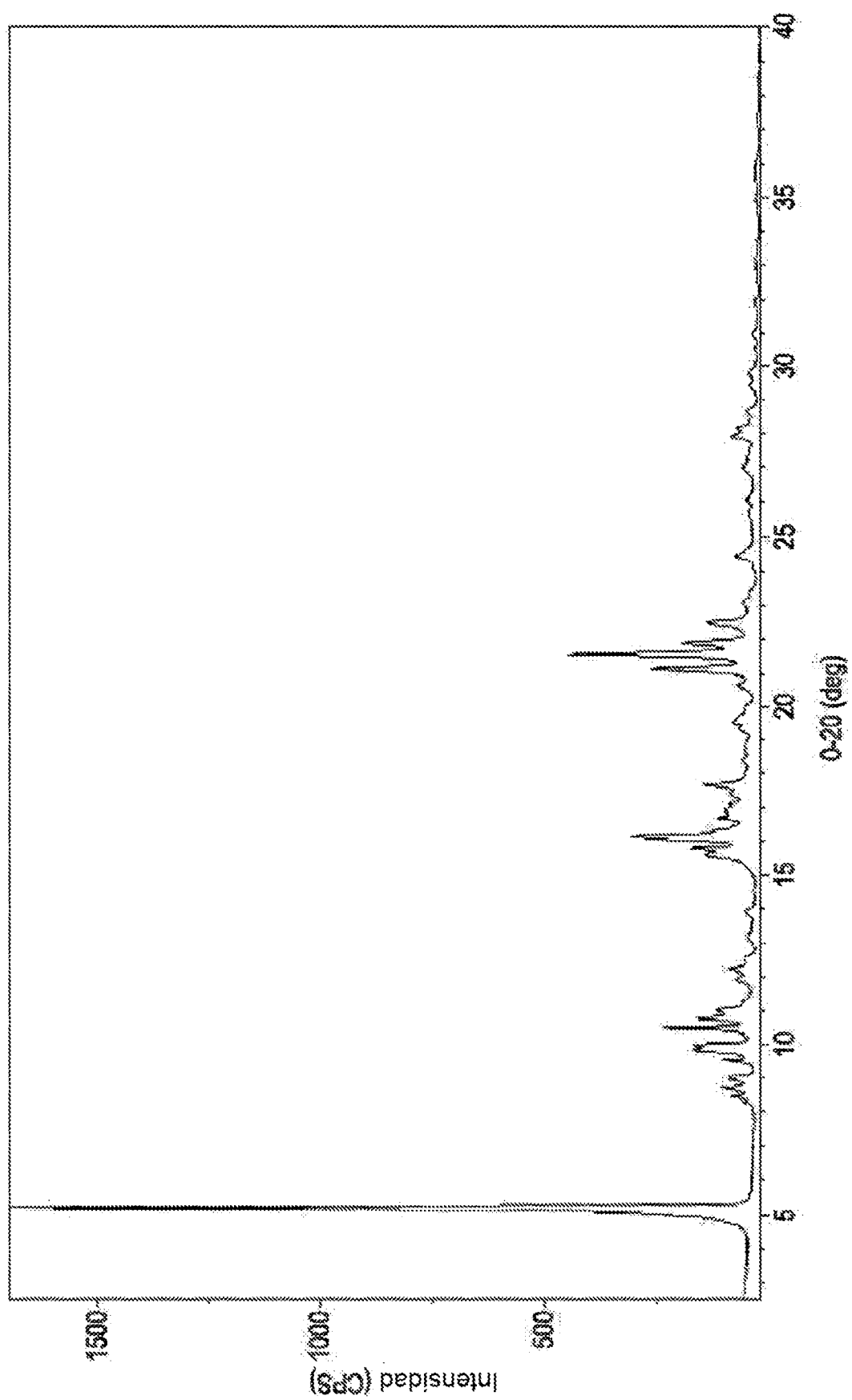


FIG. 9

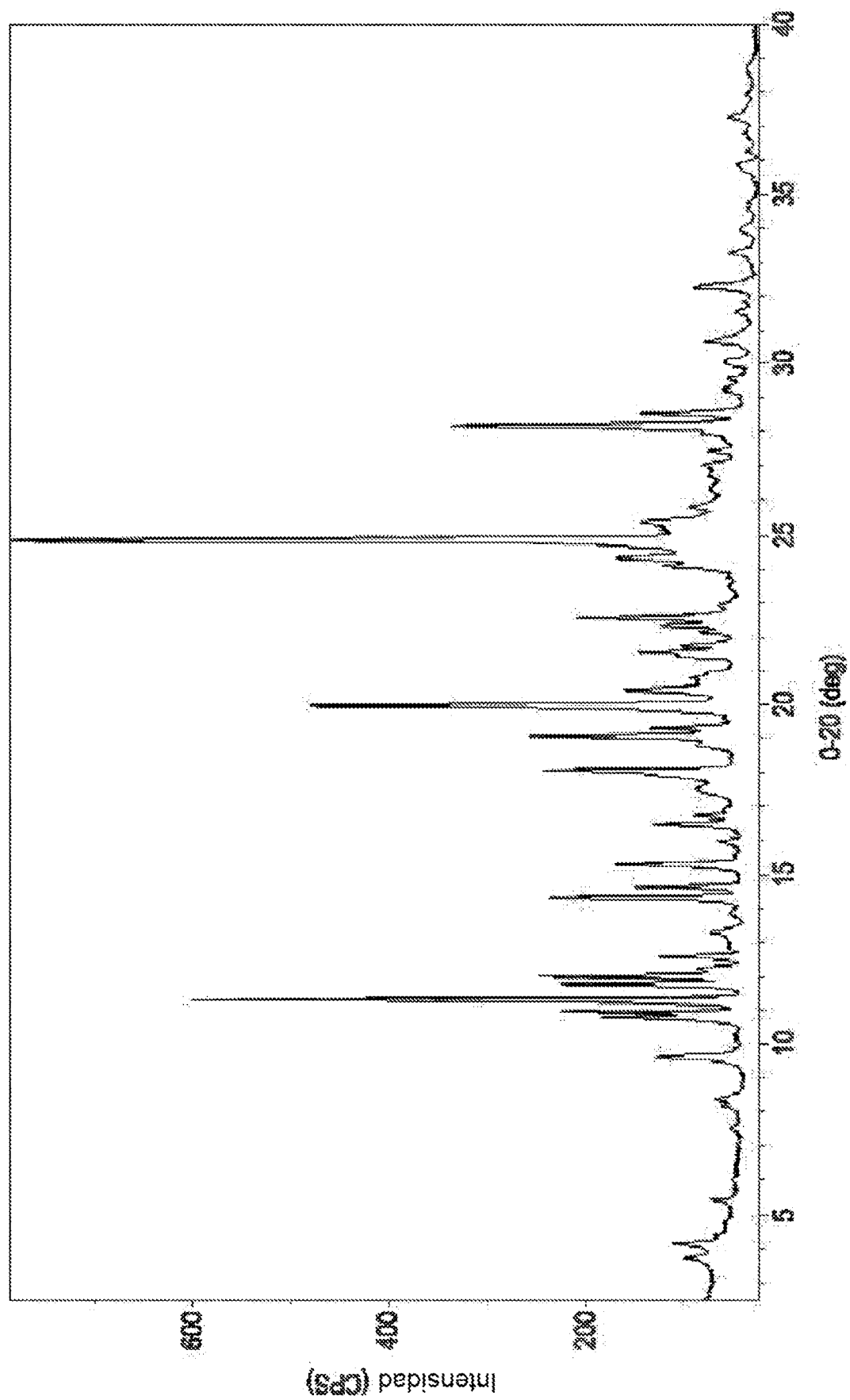


FIG. 10

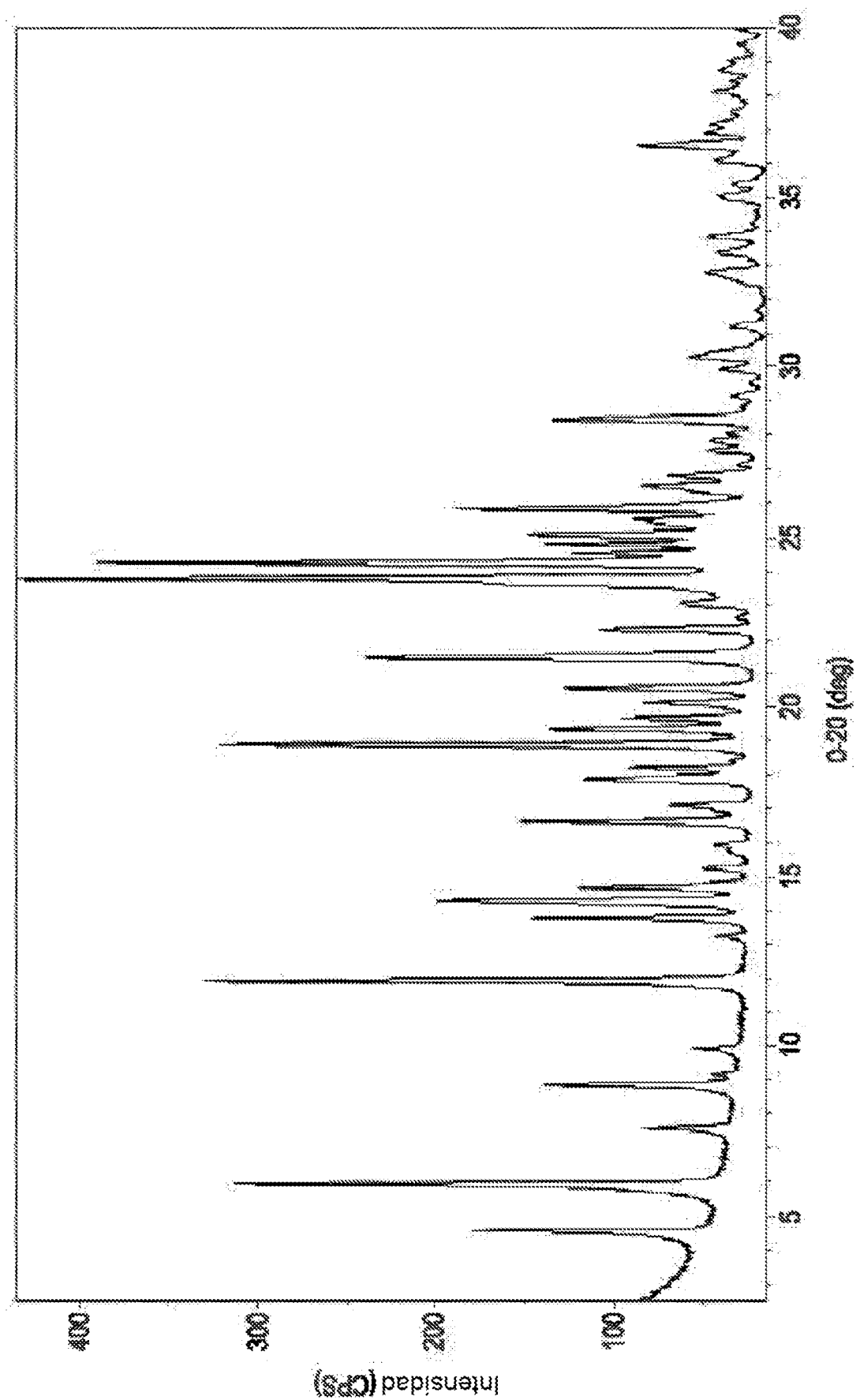


FIG. 11

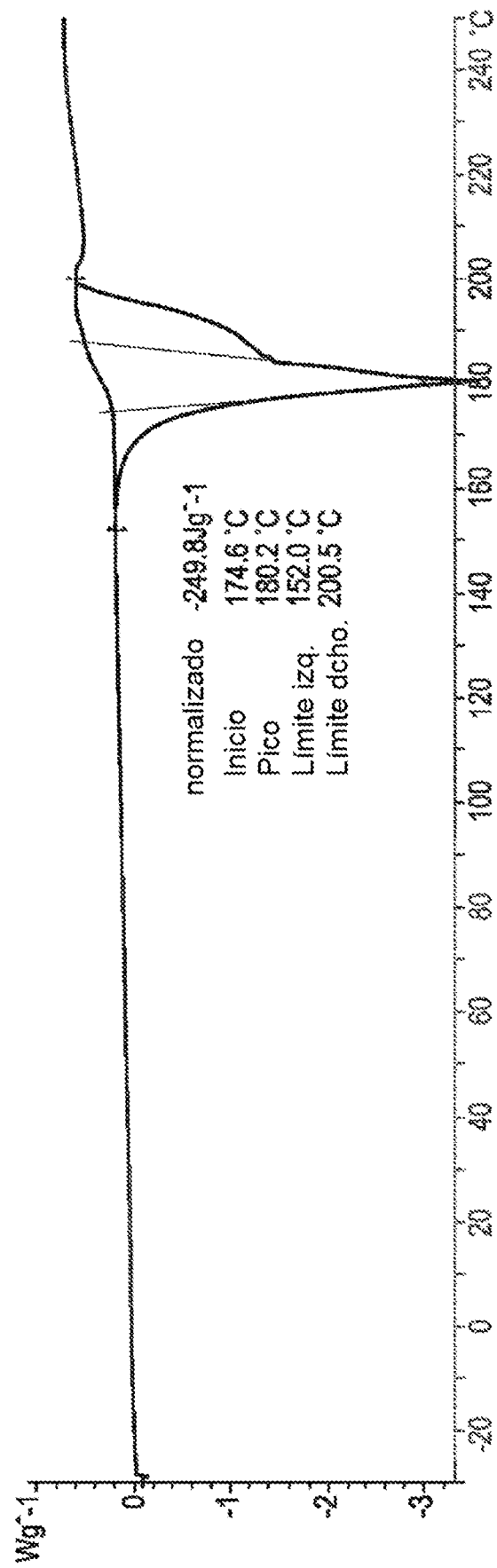


FIG. 12

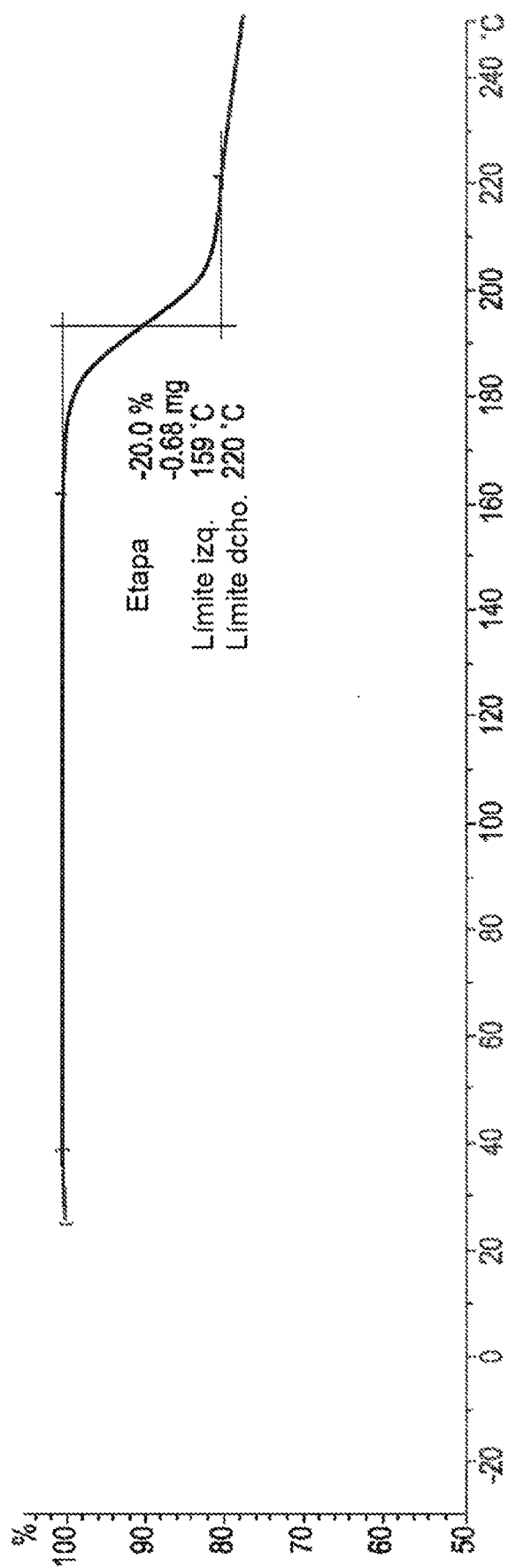


FIG. 13

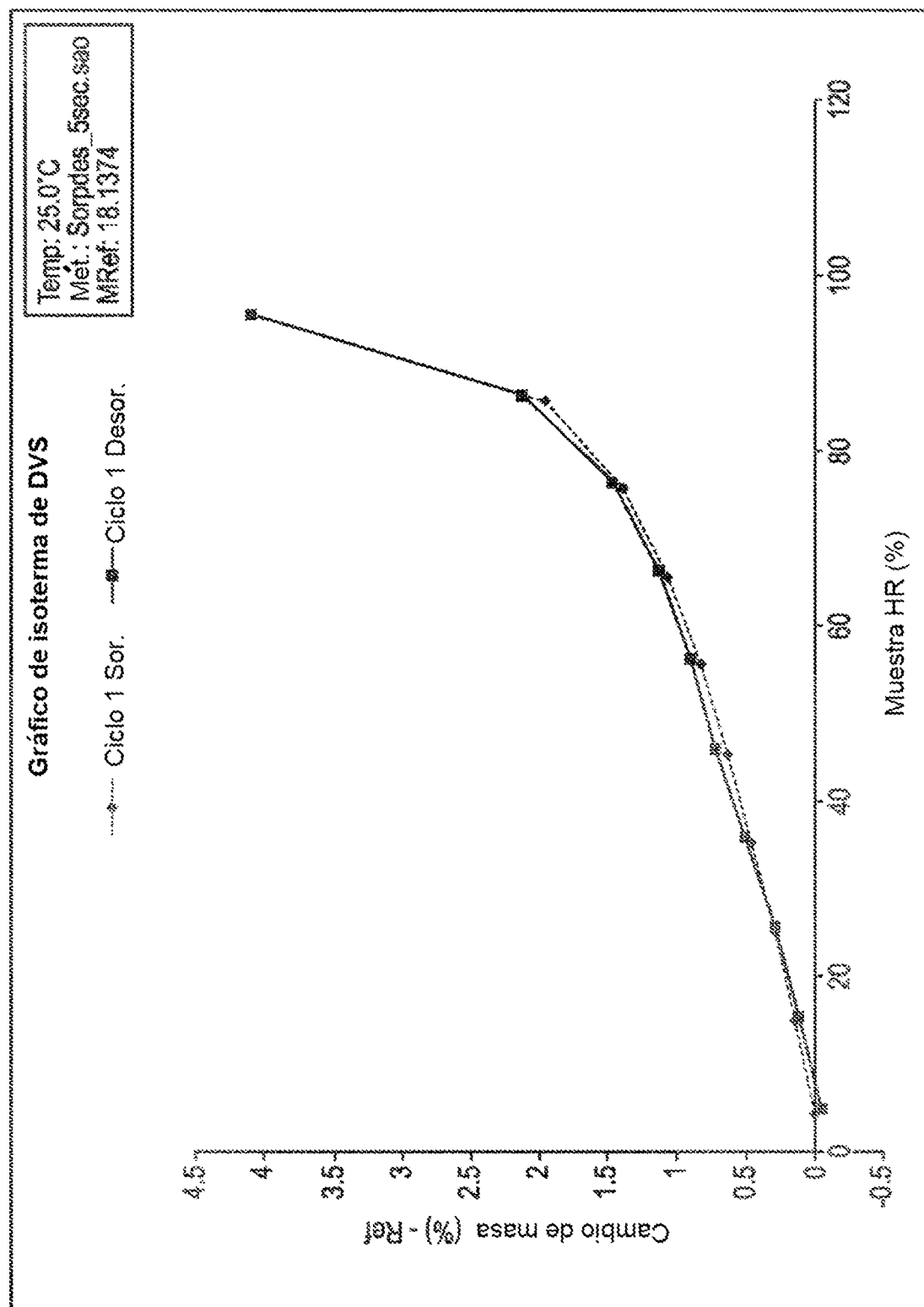


FIG. 14

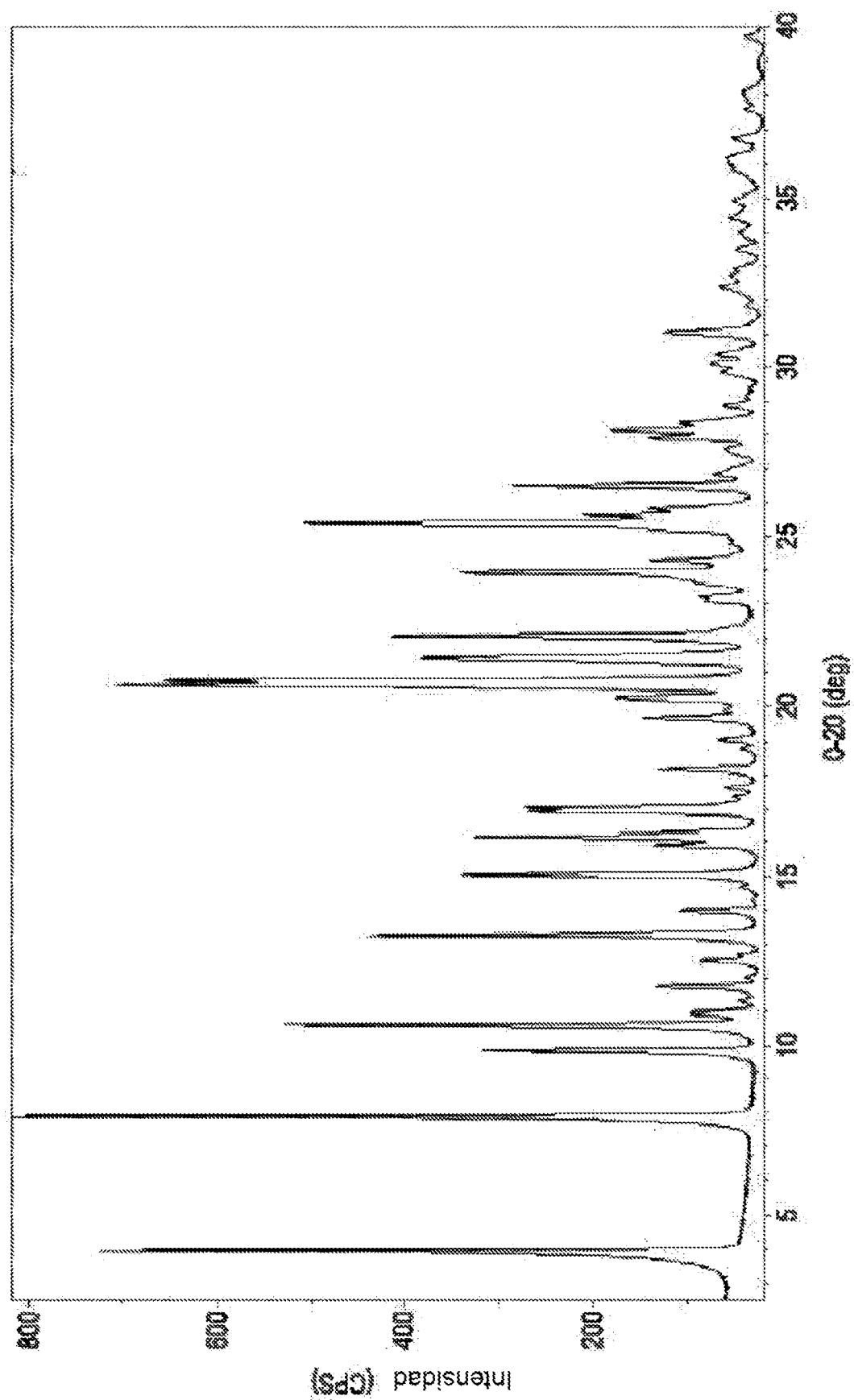


FIG. 15

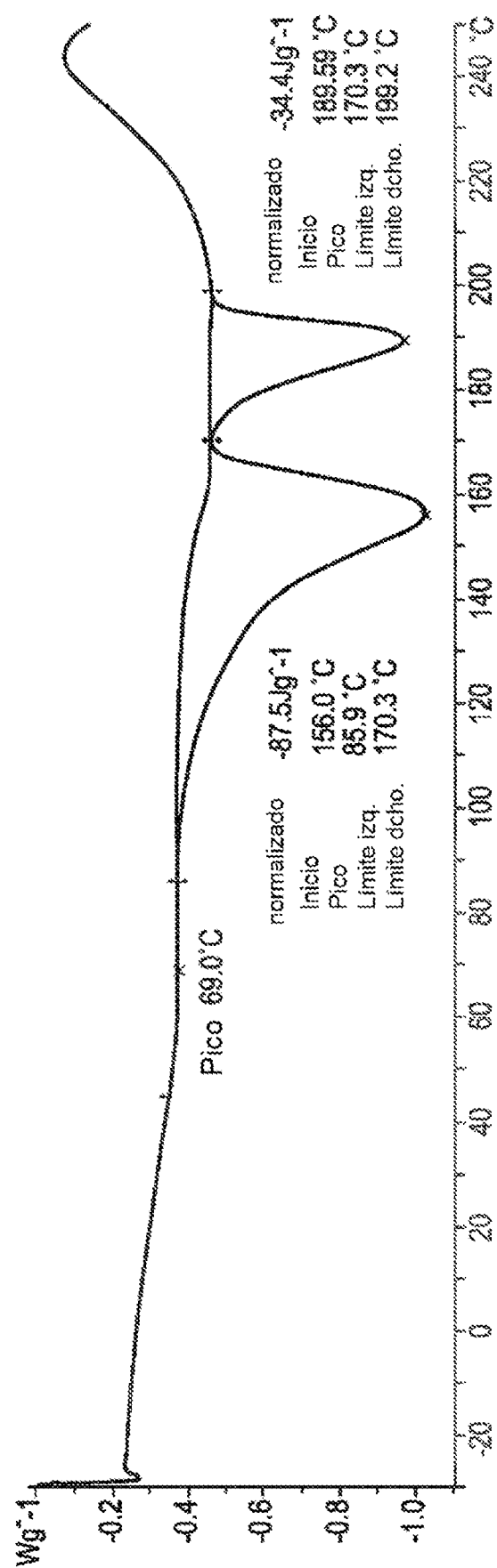


FIG. 16

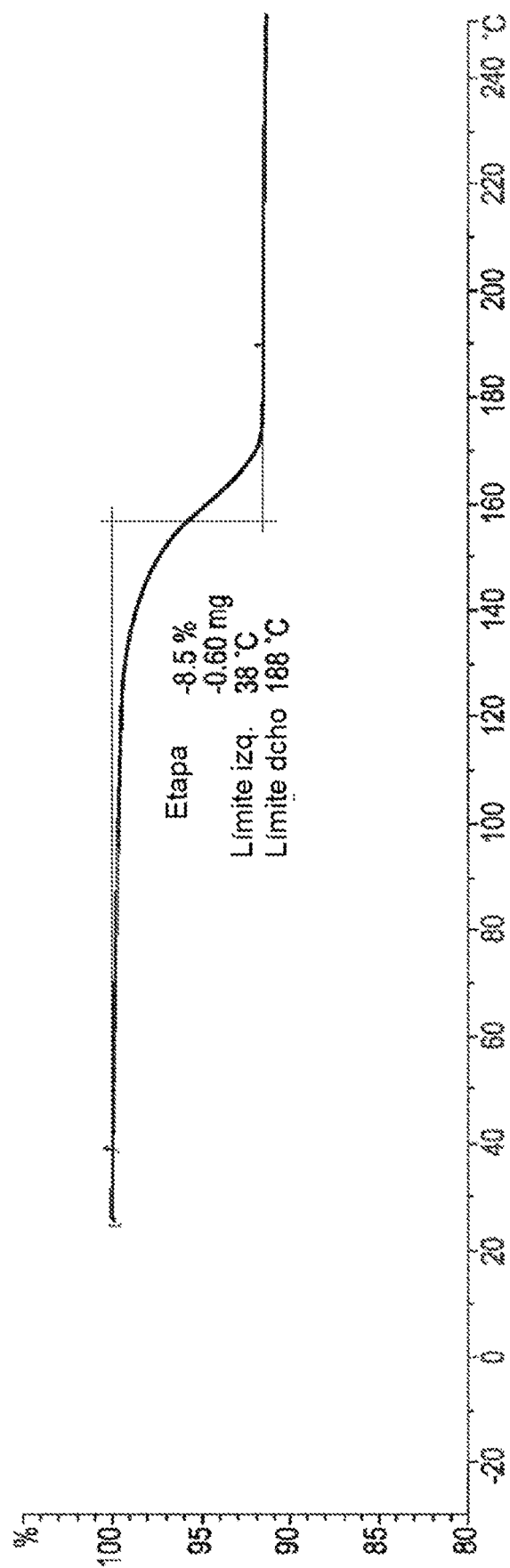


FIG. 17

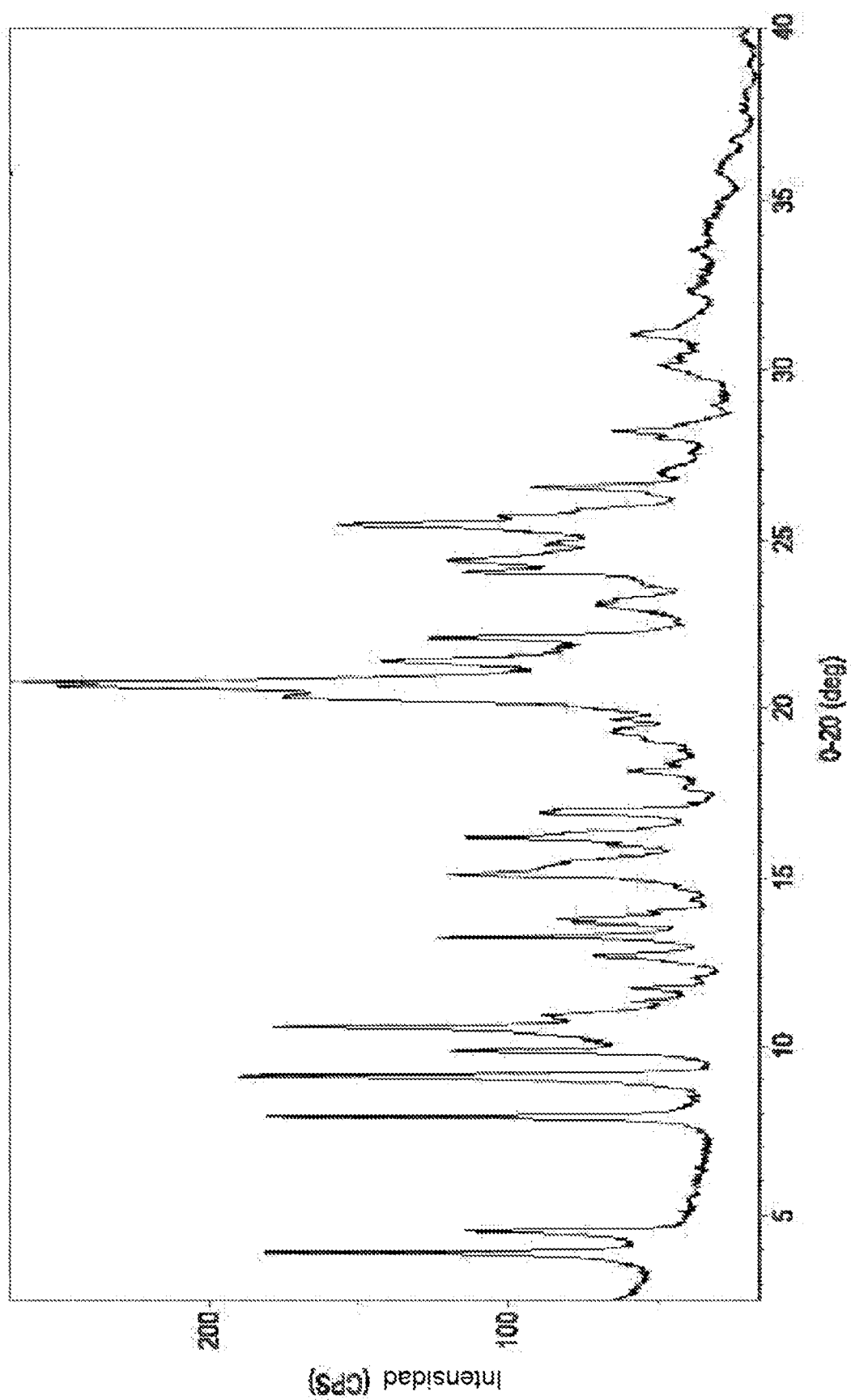
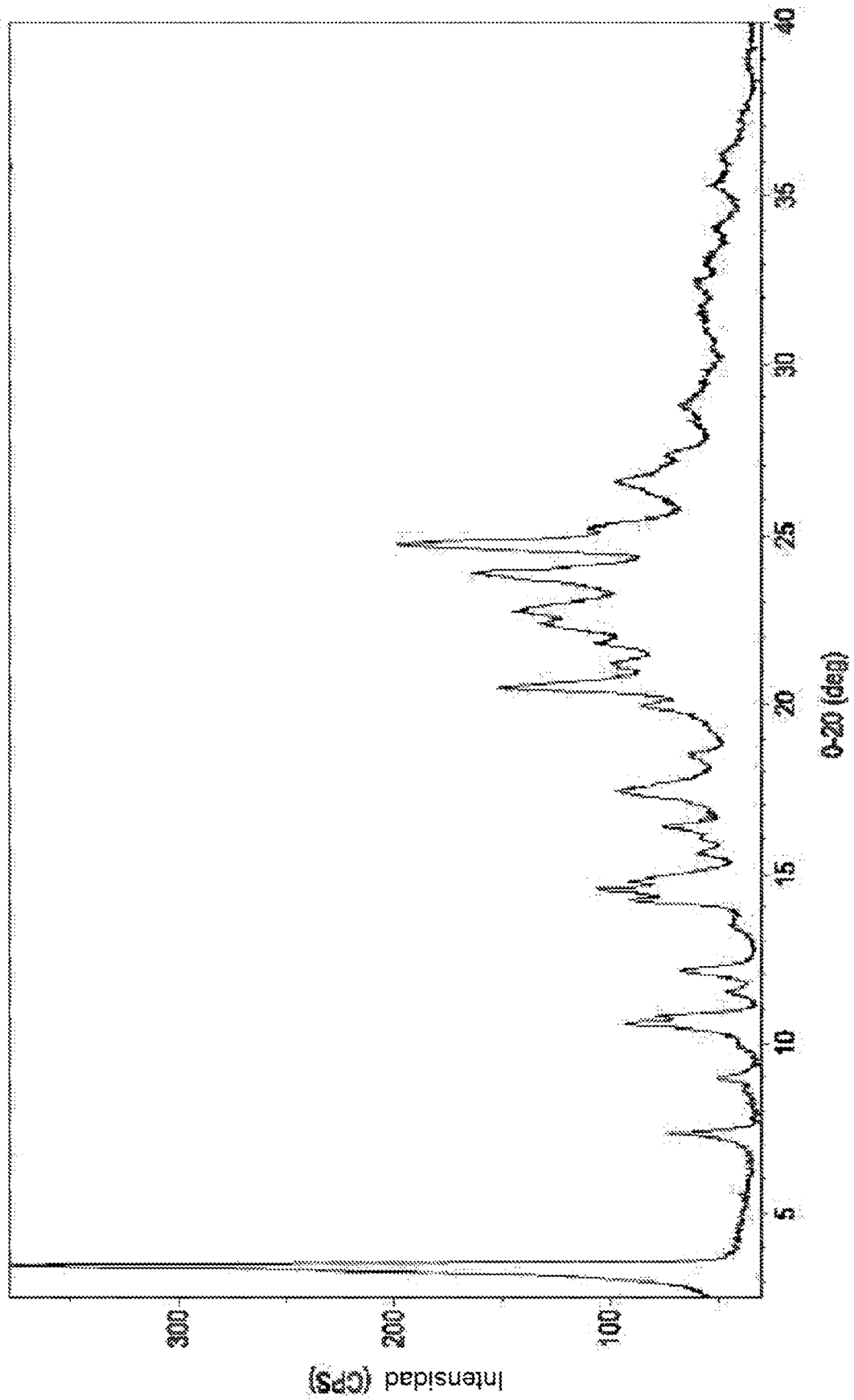


FIG. 18



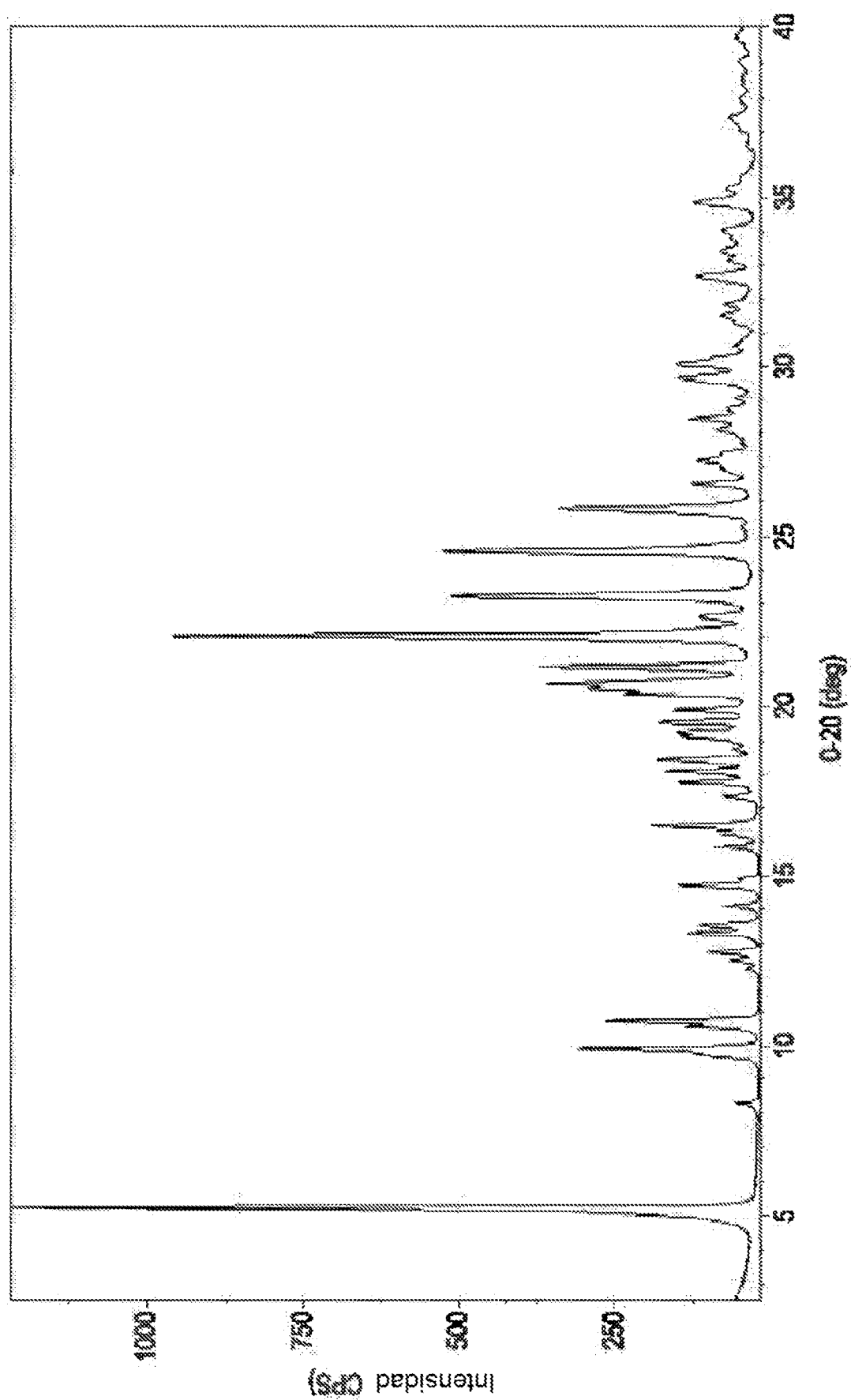


FIG. 20

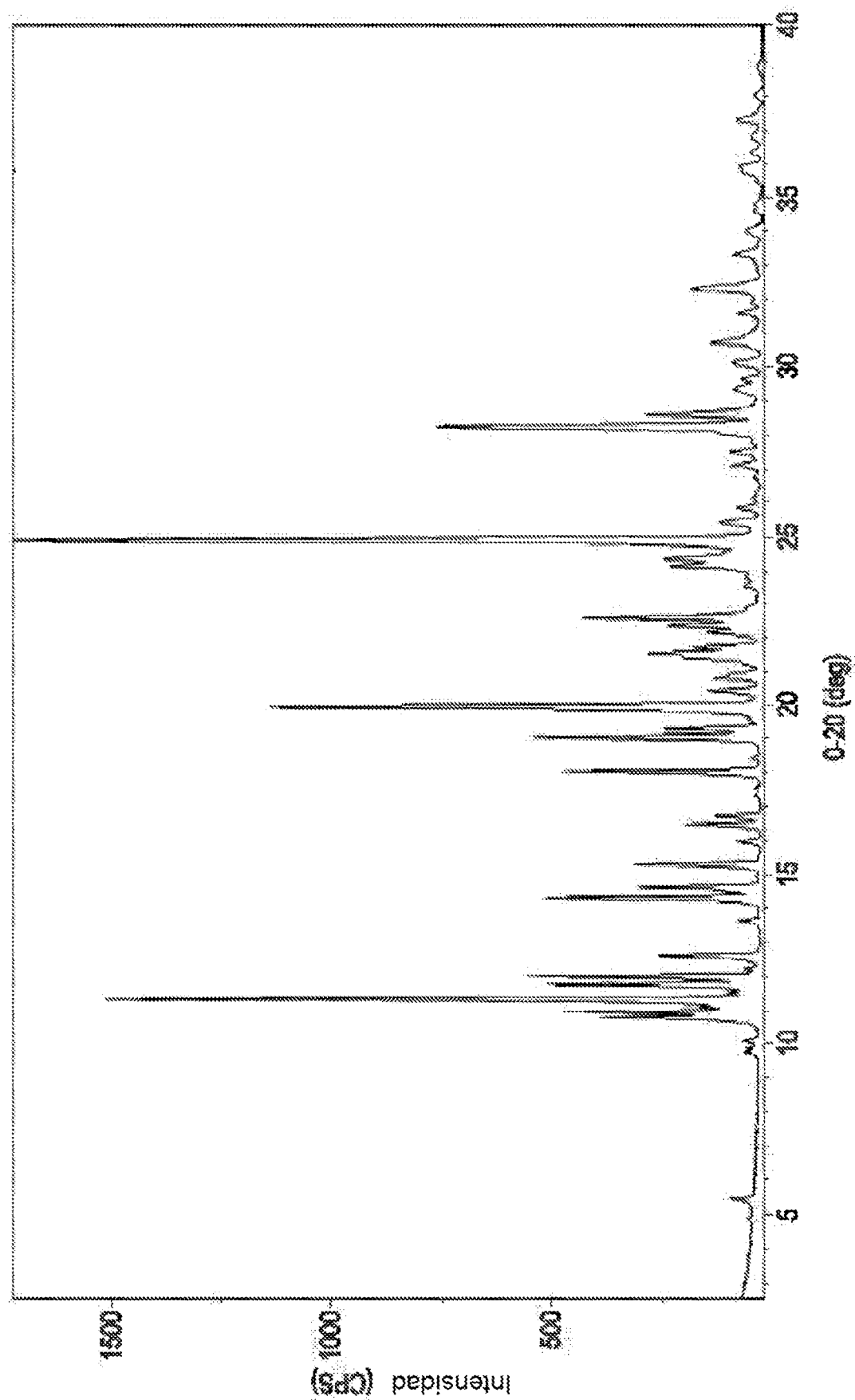


FIG. 21

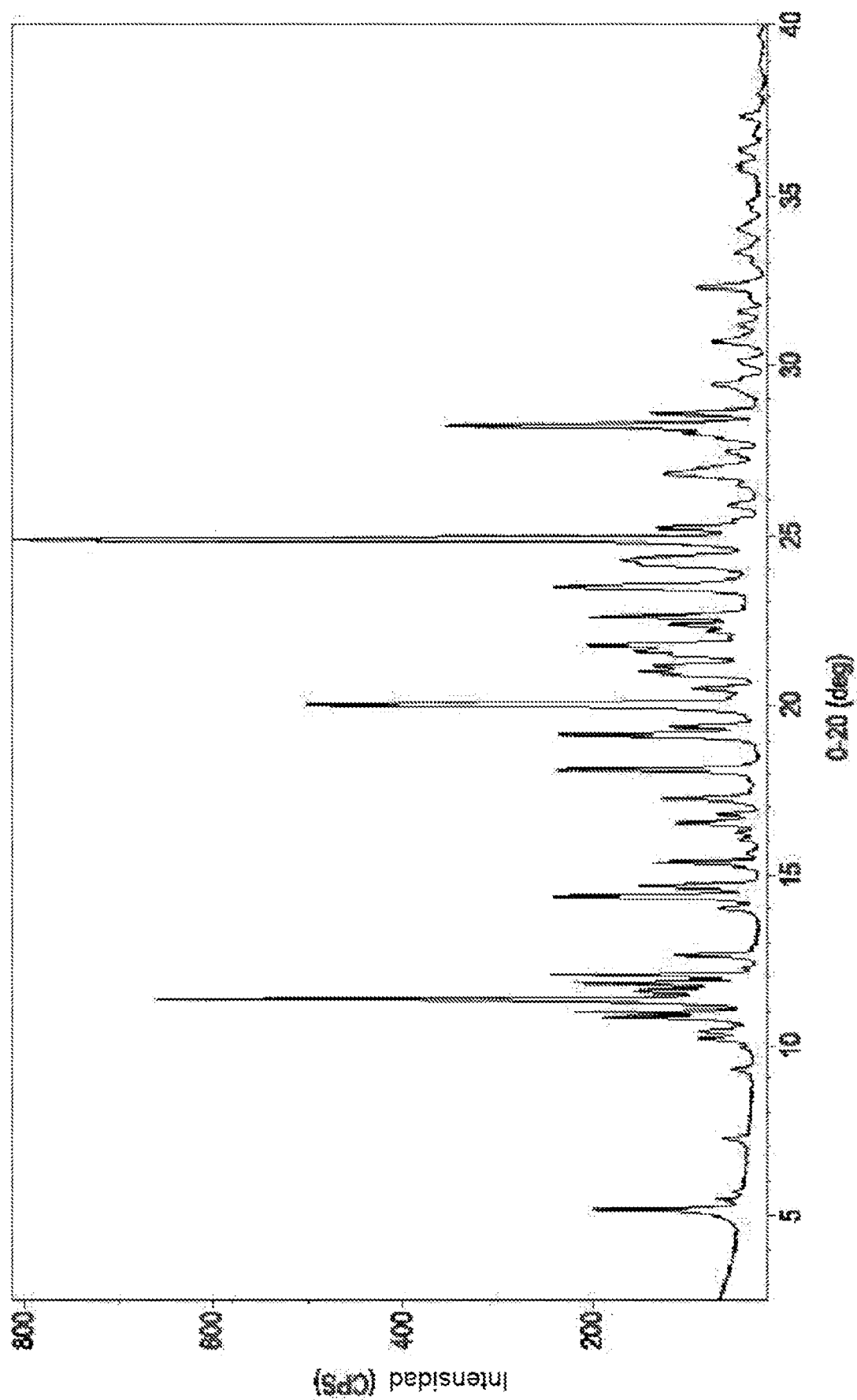


FIG. 22

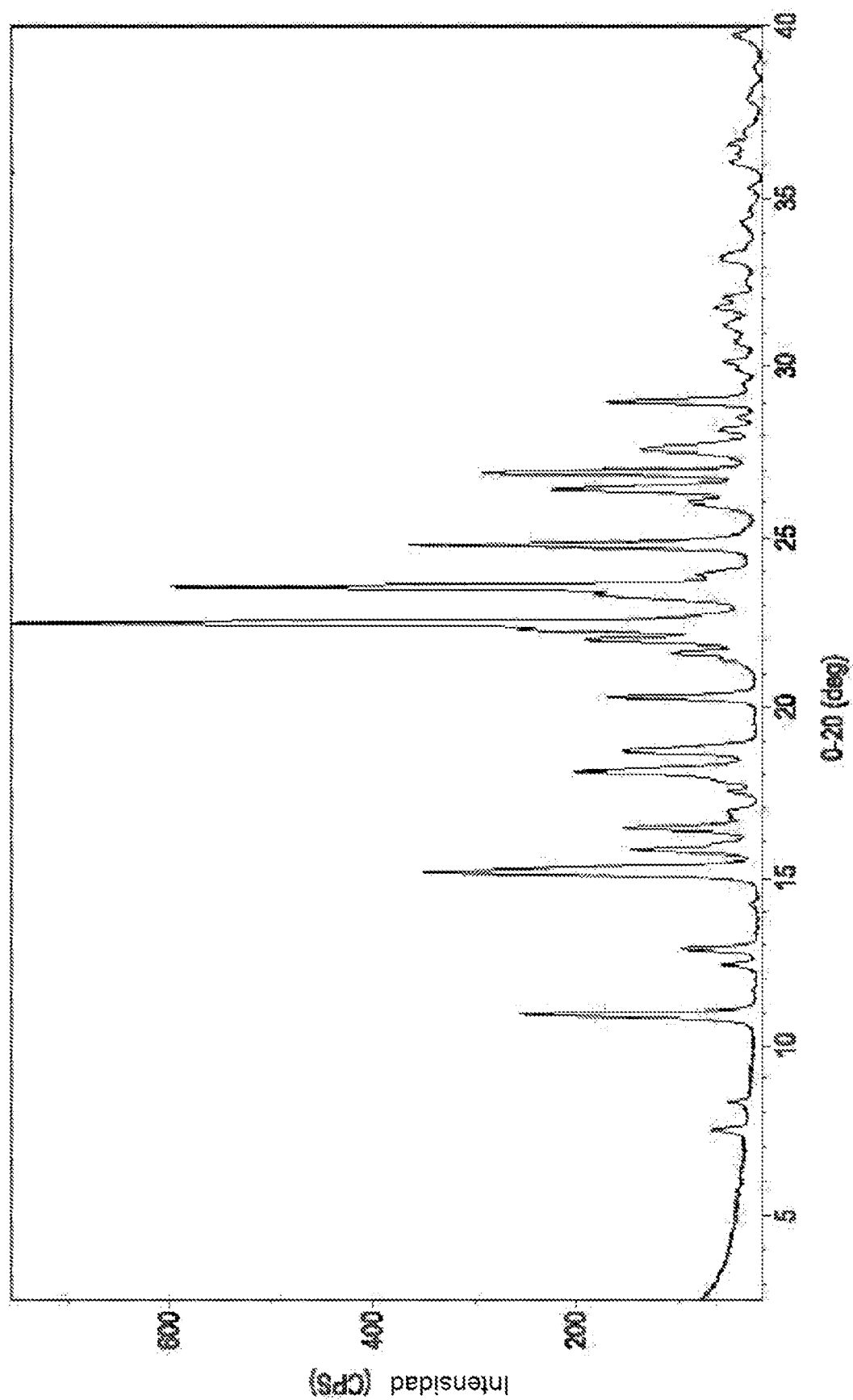


FIG. 23

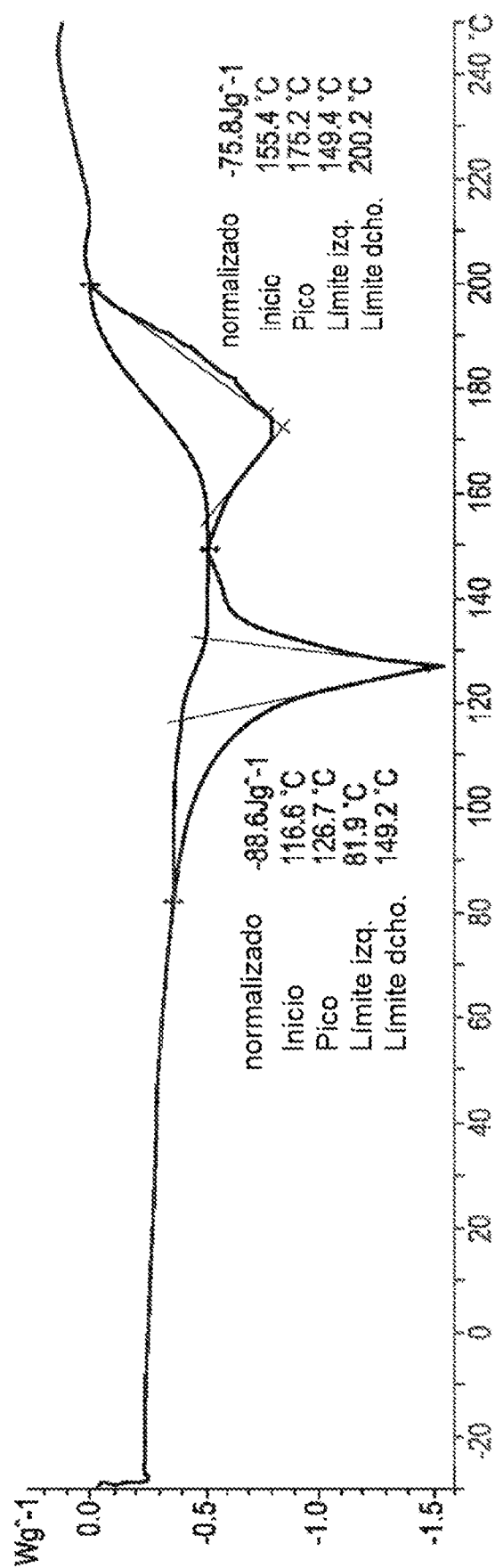


FIG. 24

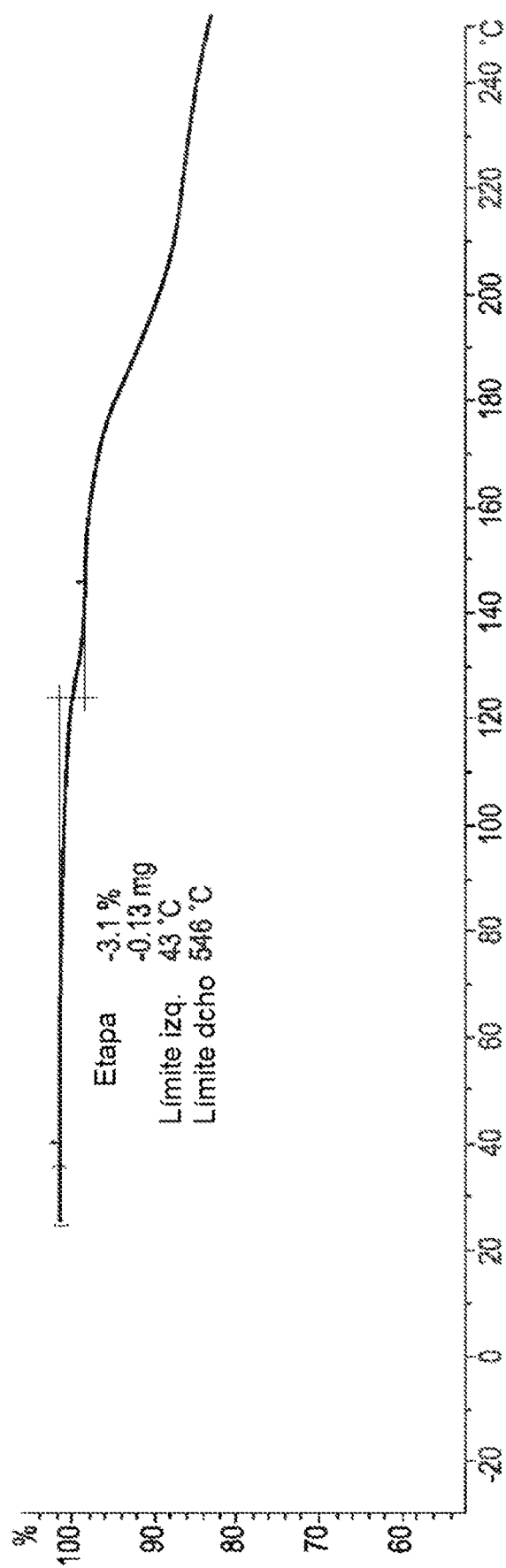
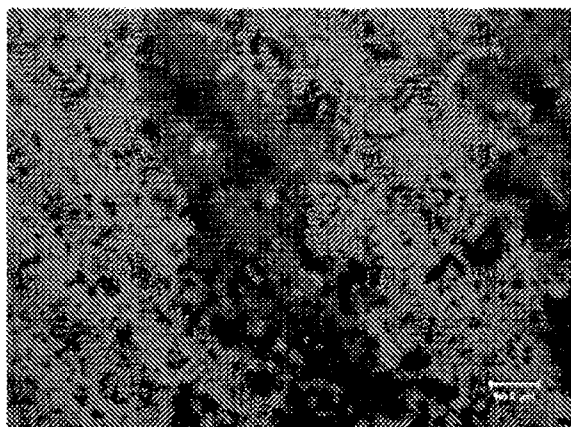
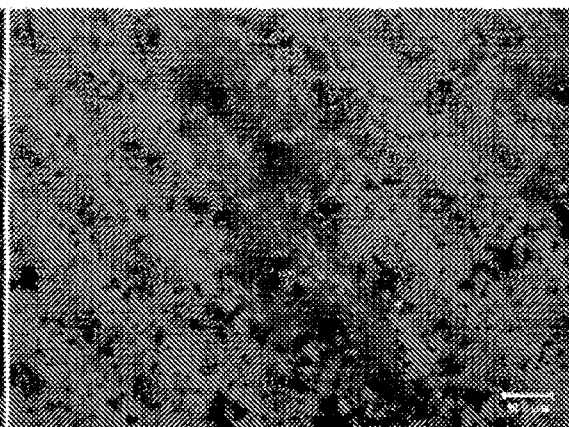


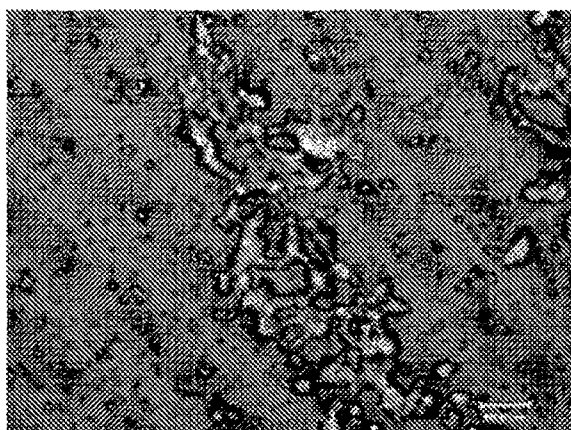
FIG. 25



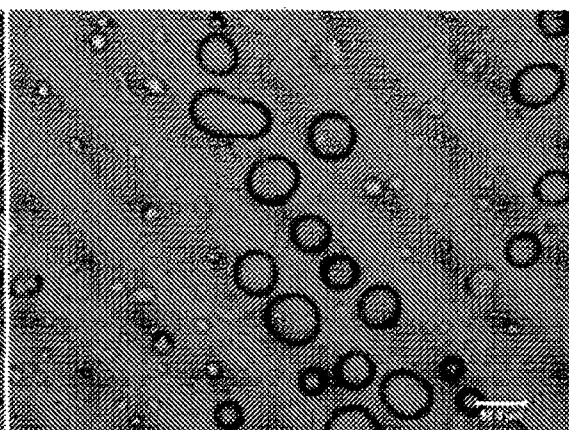
28.0°C
FIG. 26A



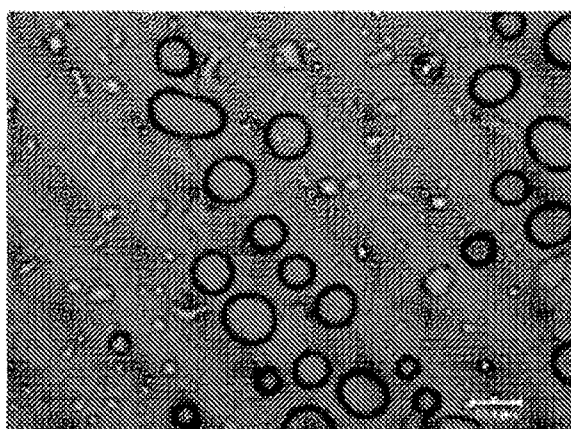
129.3°C
FIG. 26B



133.0°C
FIG. 26C



140.0°C
FIG. 26D



28.3°C
FIG. 26E

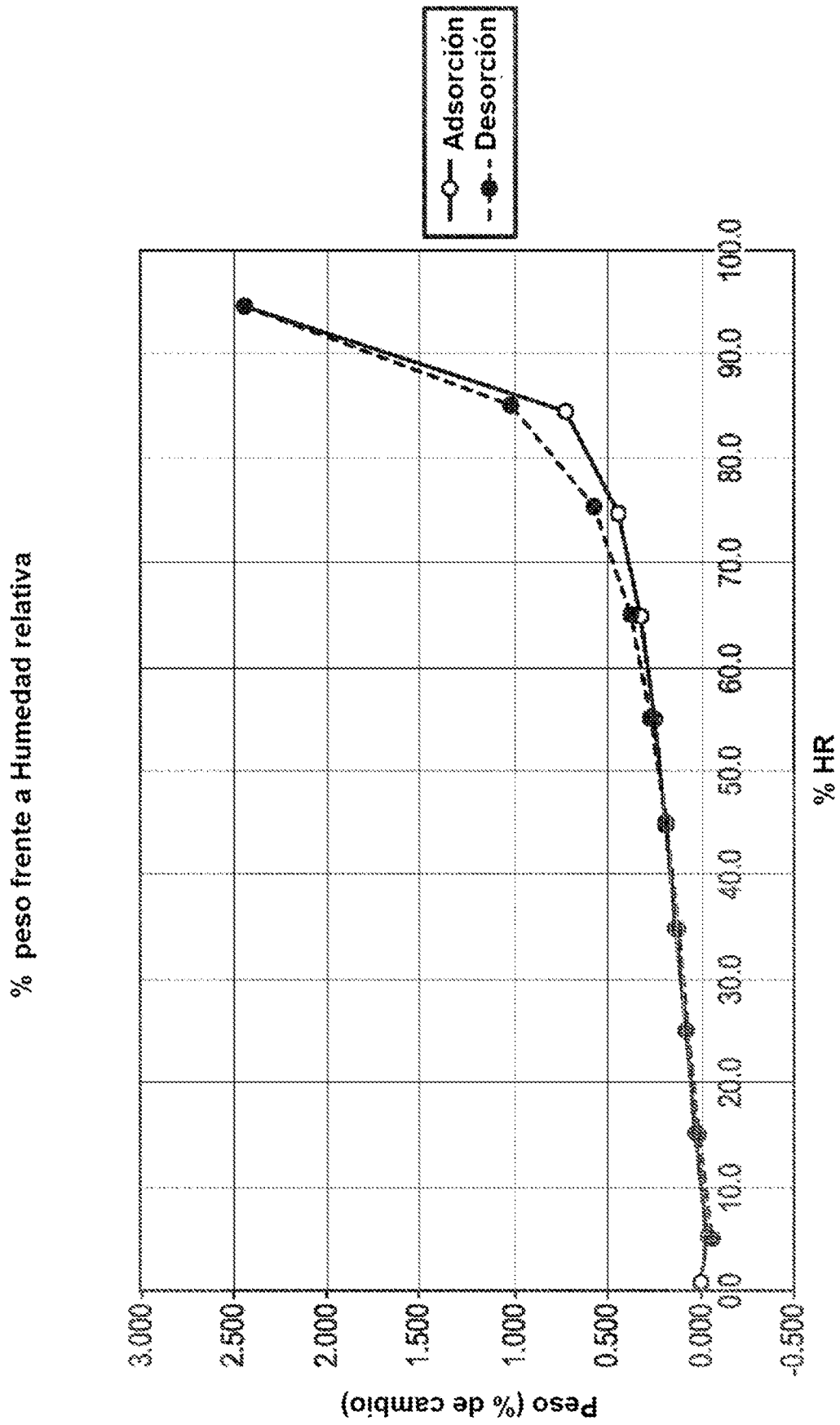


FIG. 27

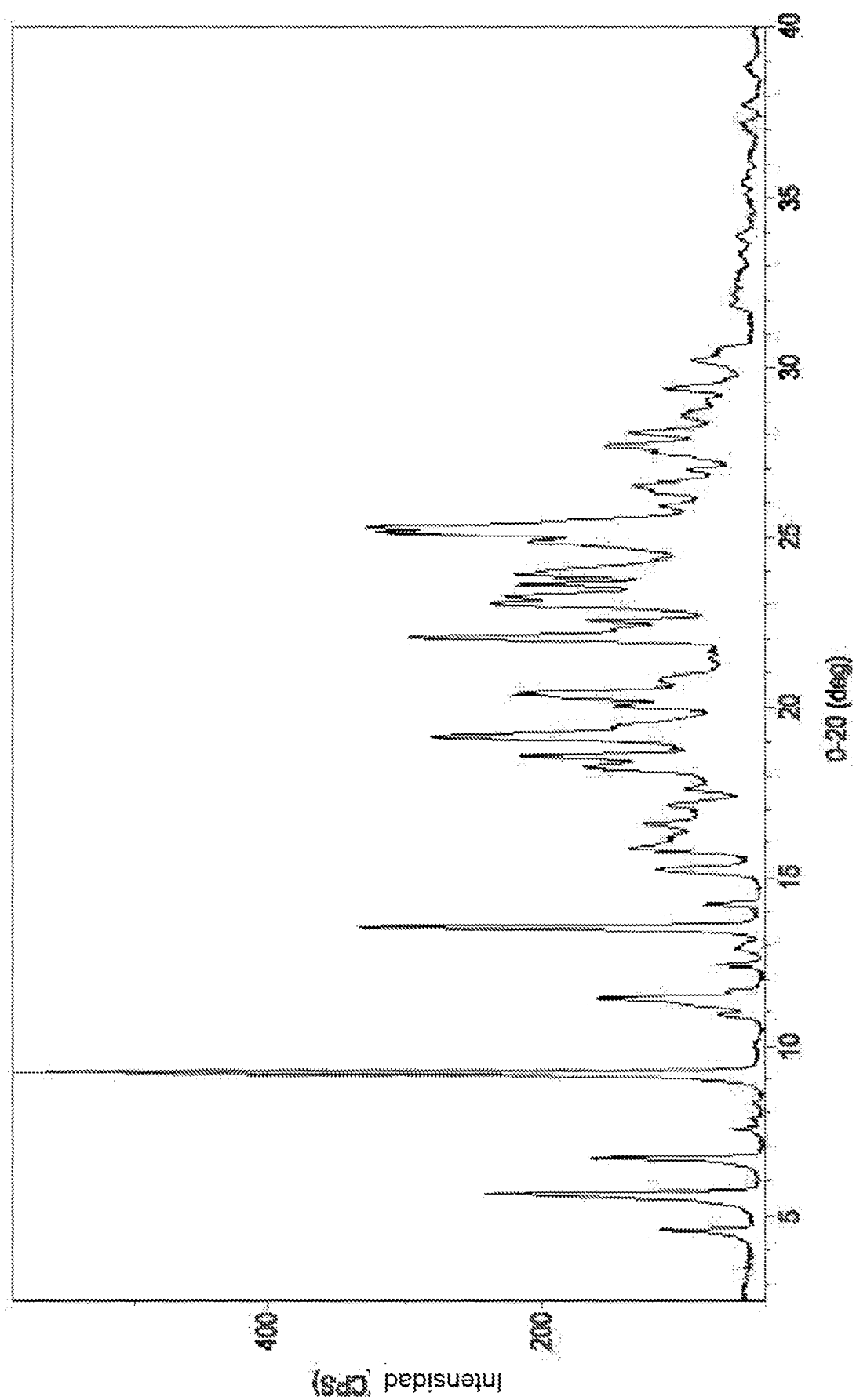


FIG. 28

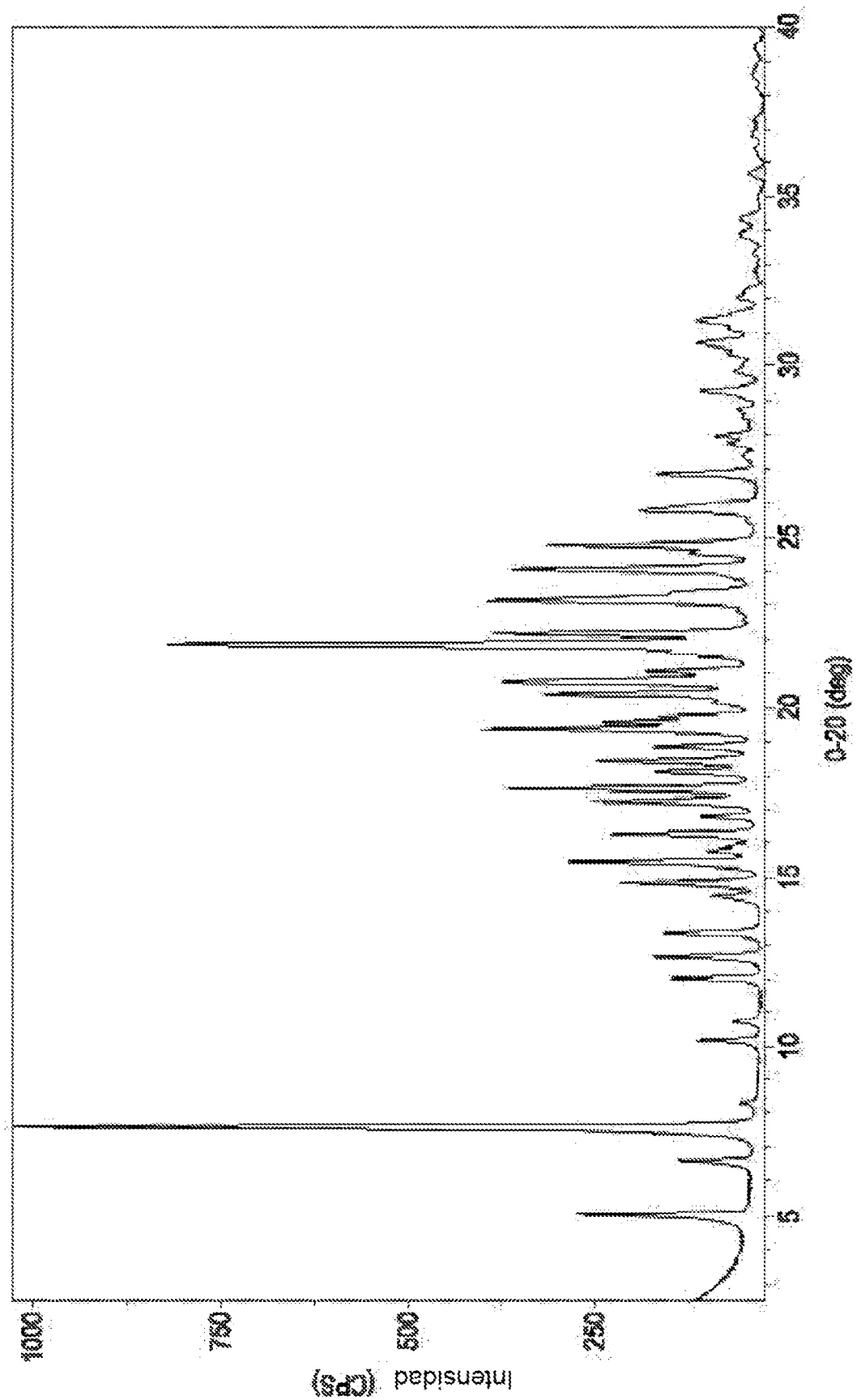
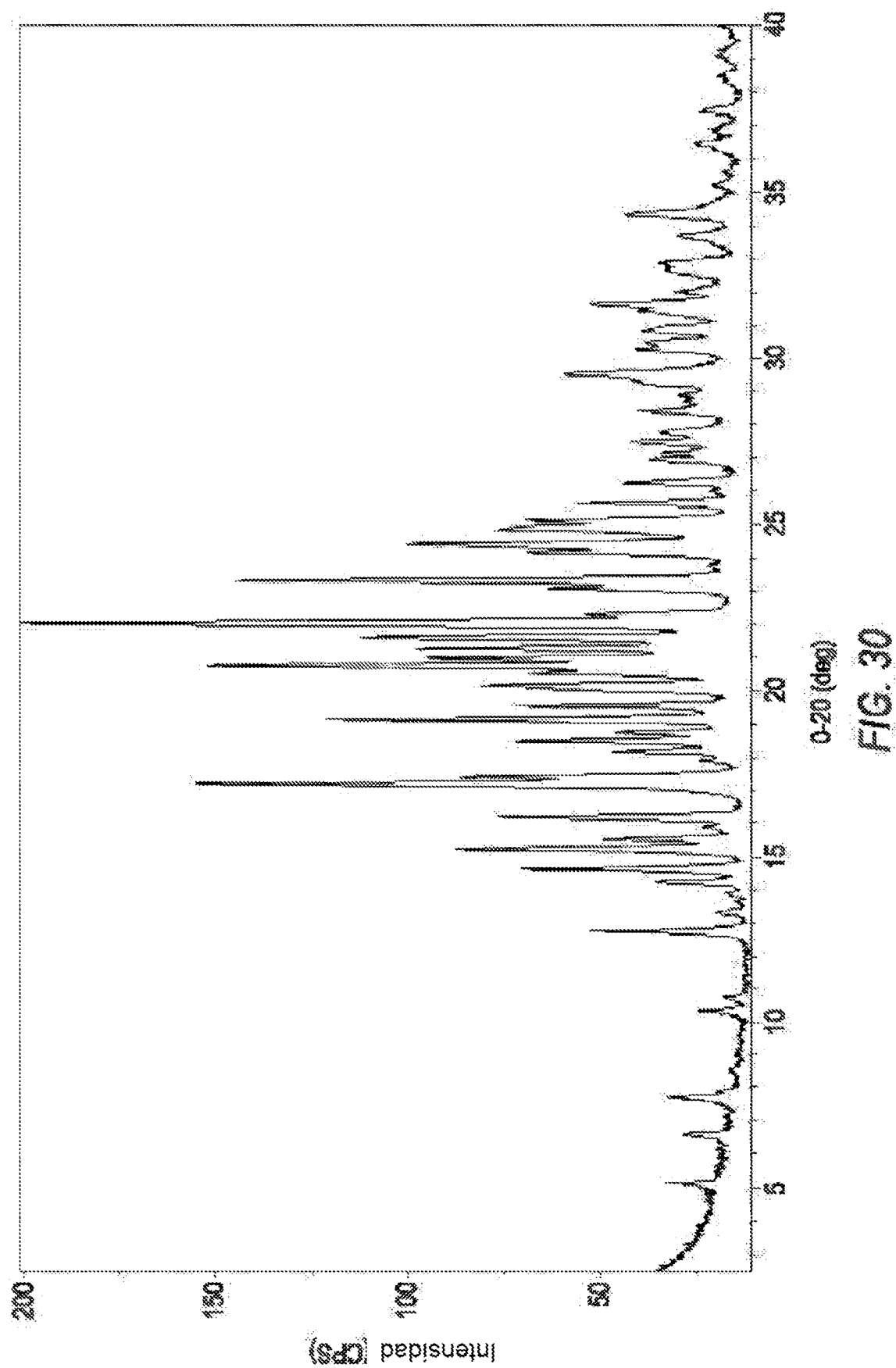
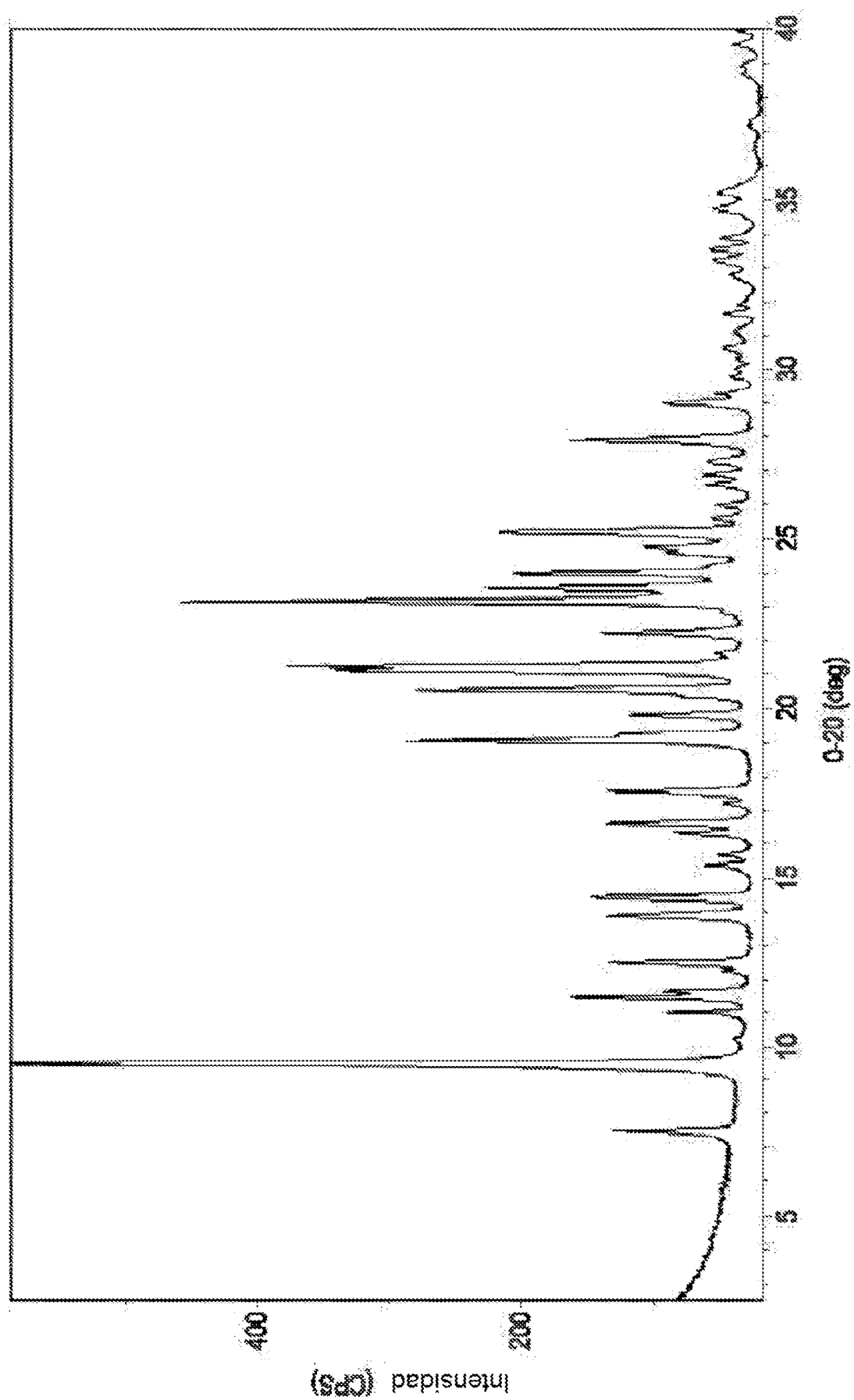


FIG. 29





0-2θ (deg)

FIG. 31

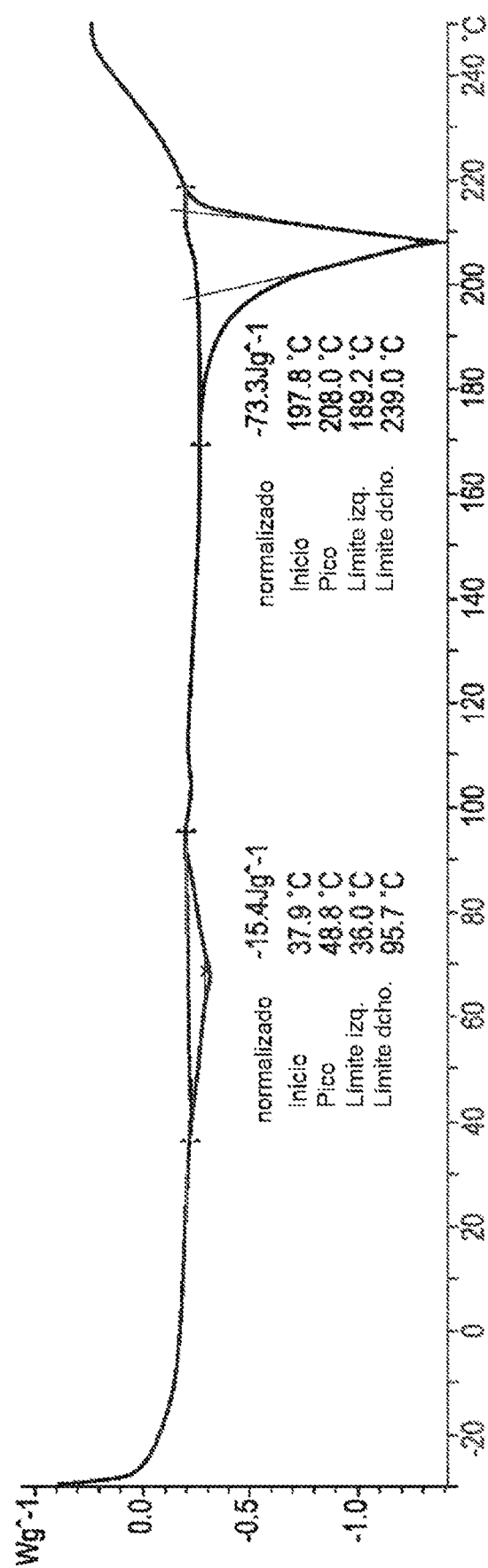


FIG. 32

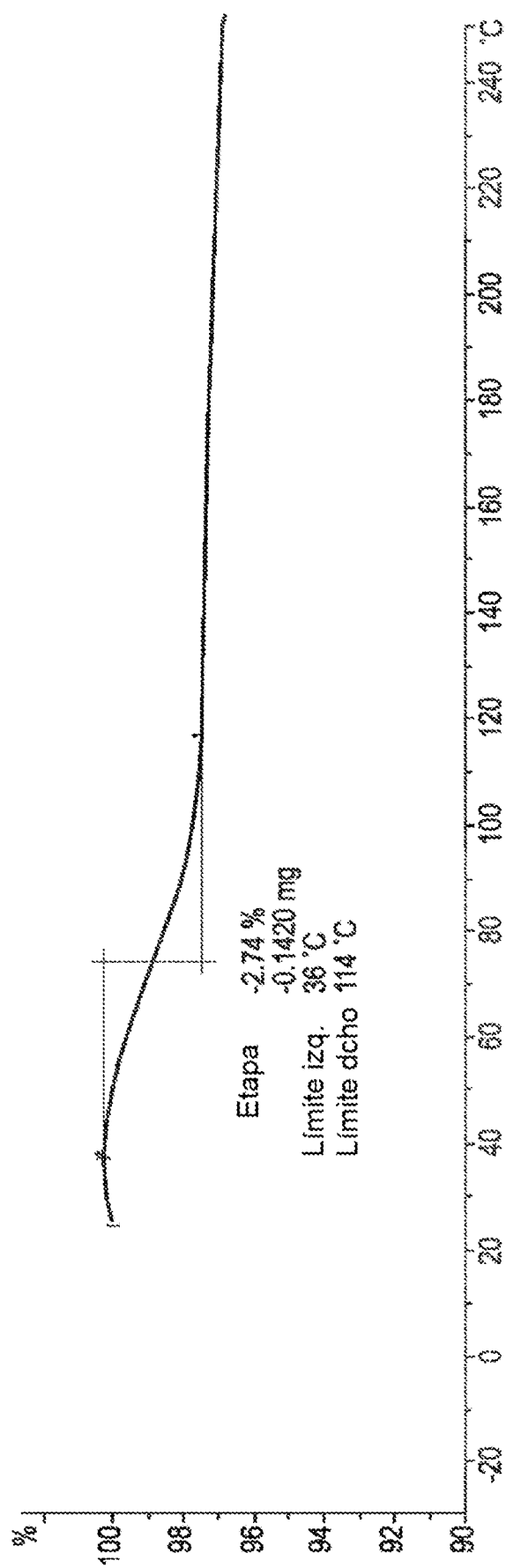


FIG. 33

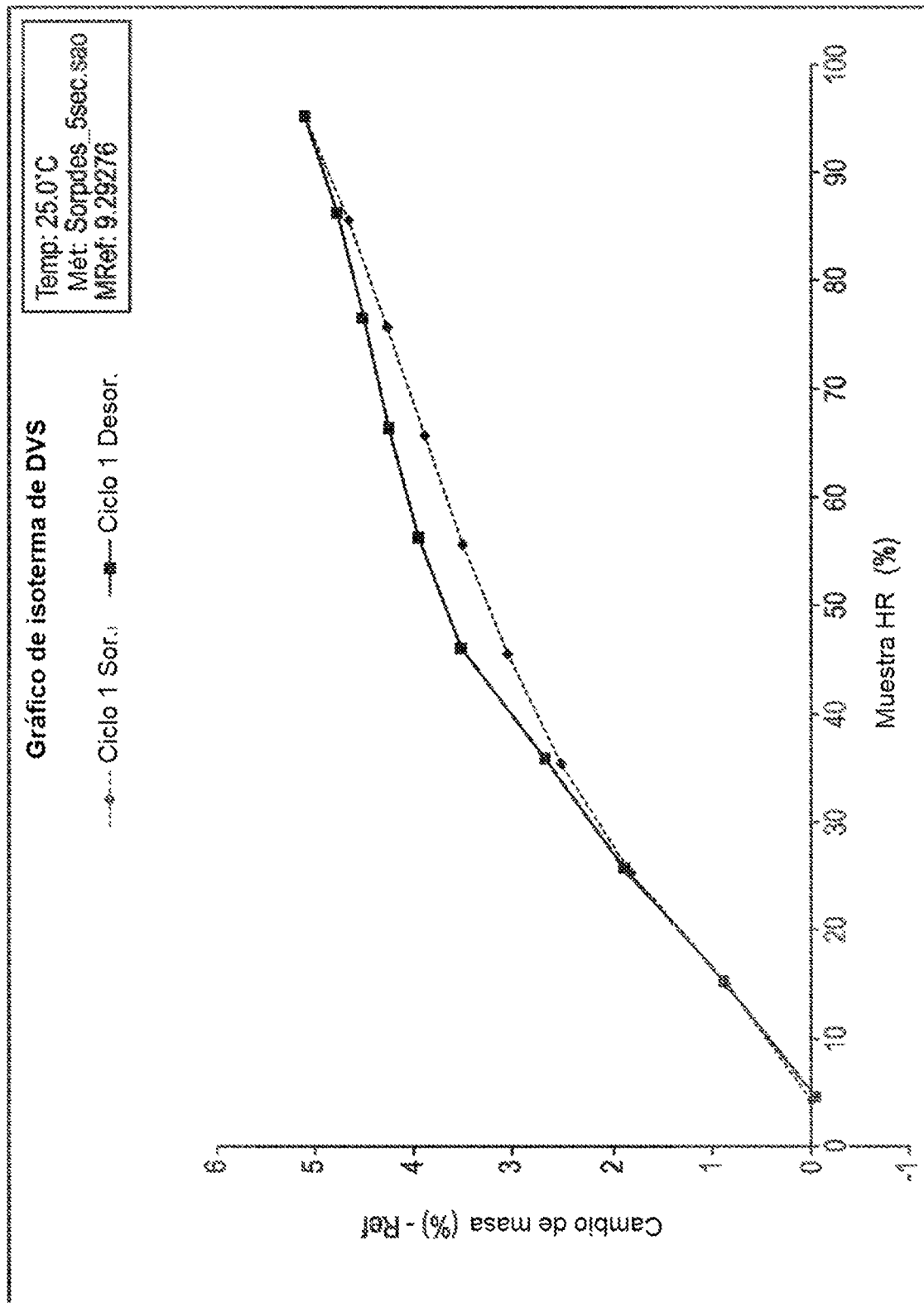


FIG. 34

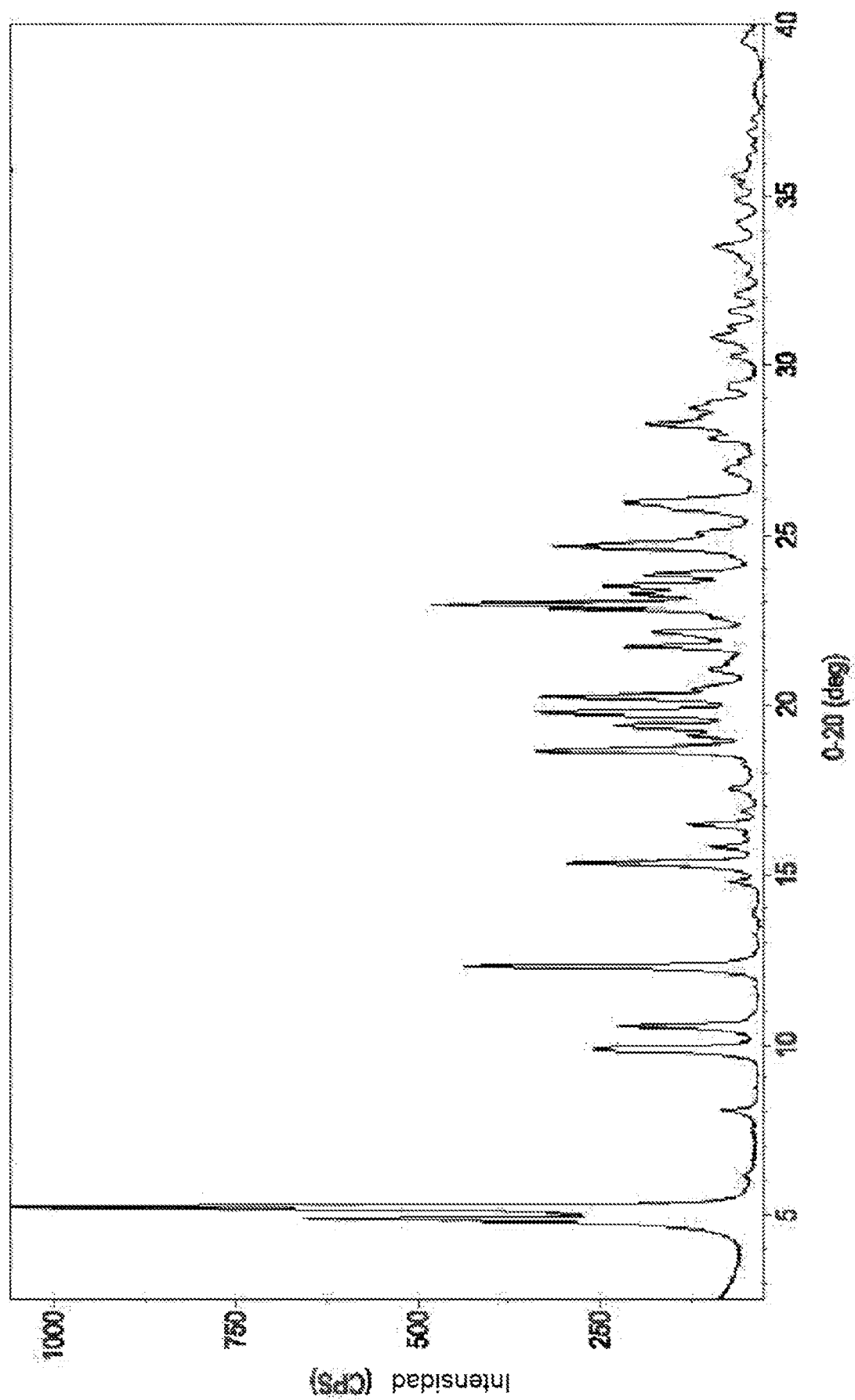
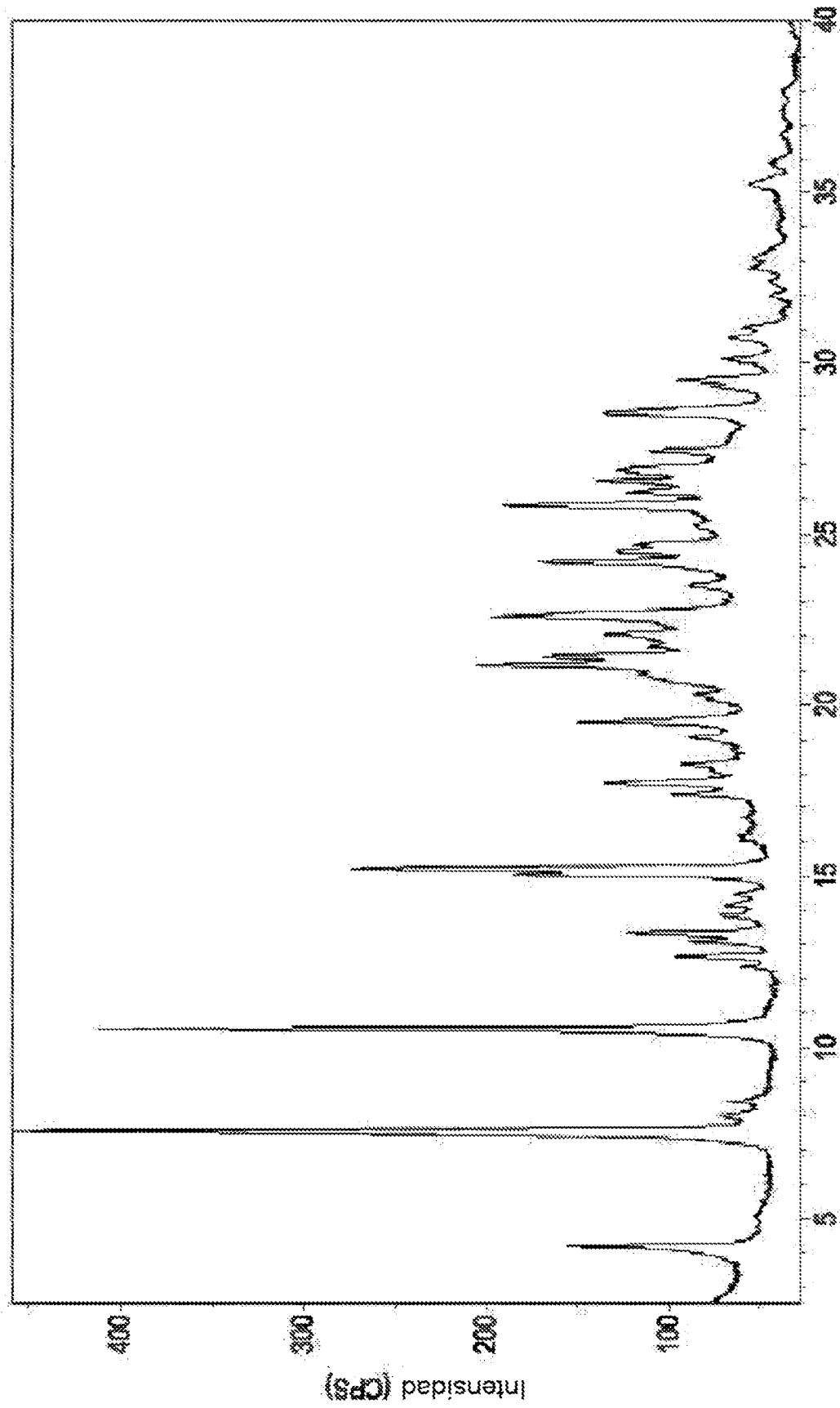


FIG. 35



0-2θ (deg)

FIG. 36

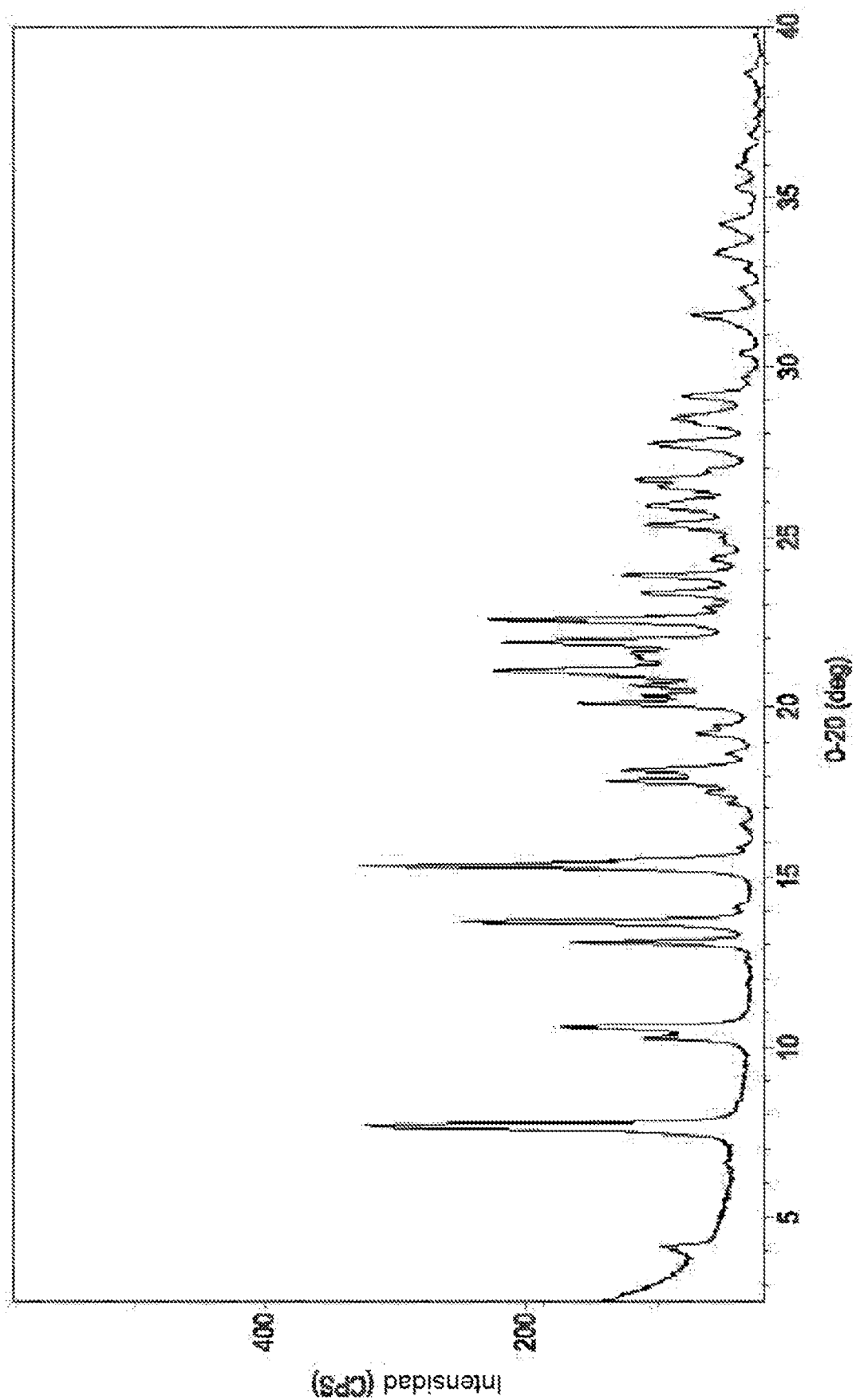


FIG. 37

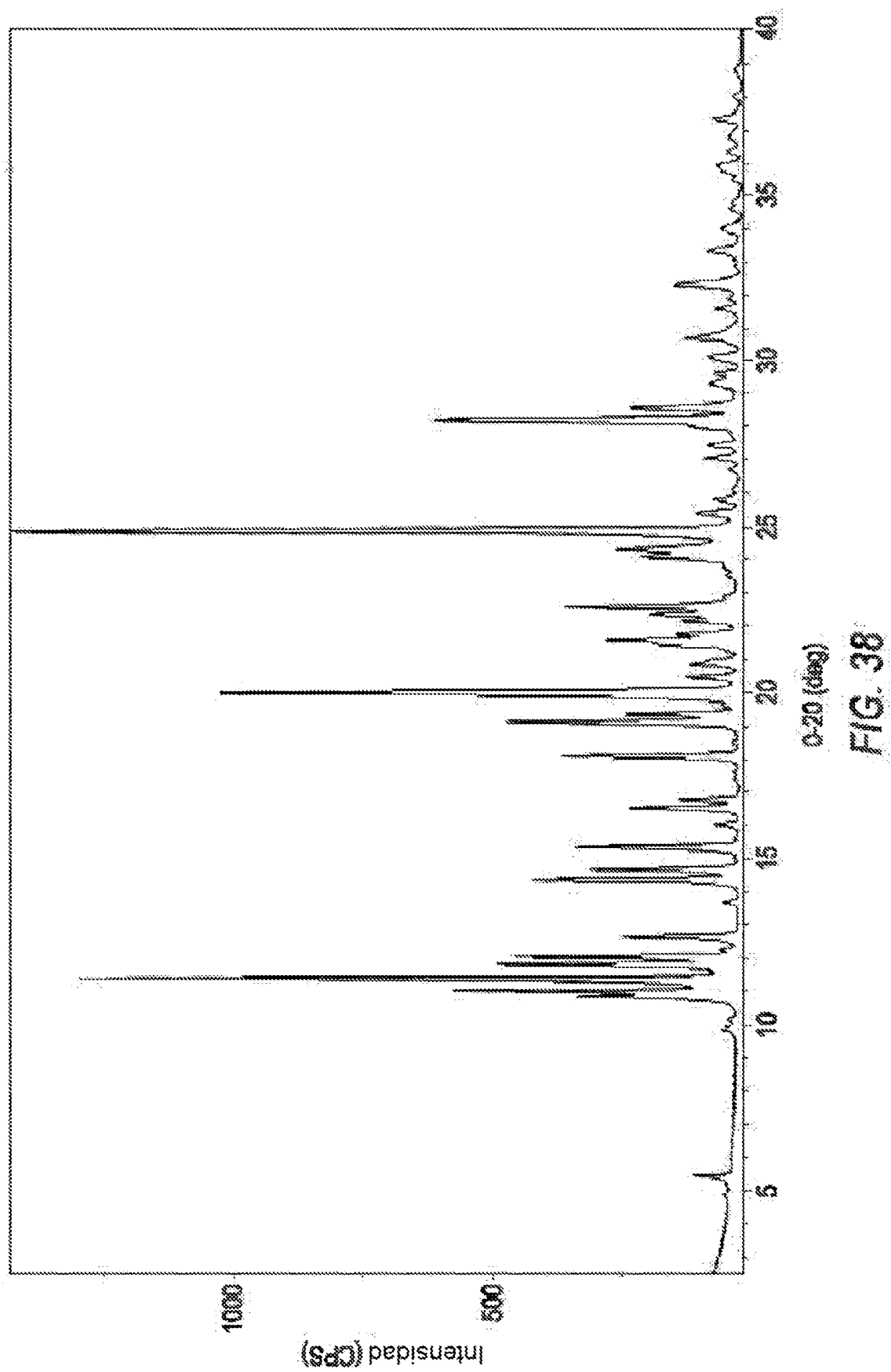
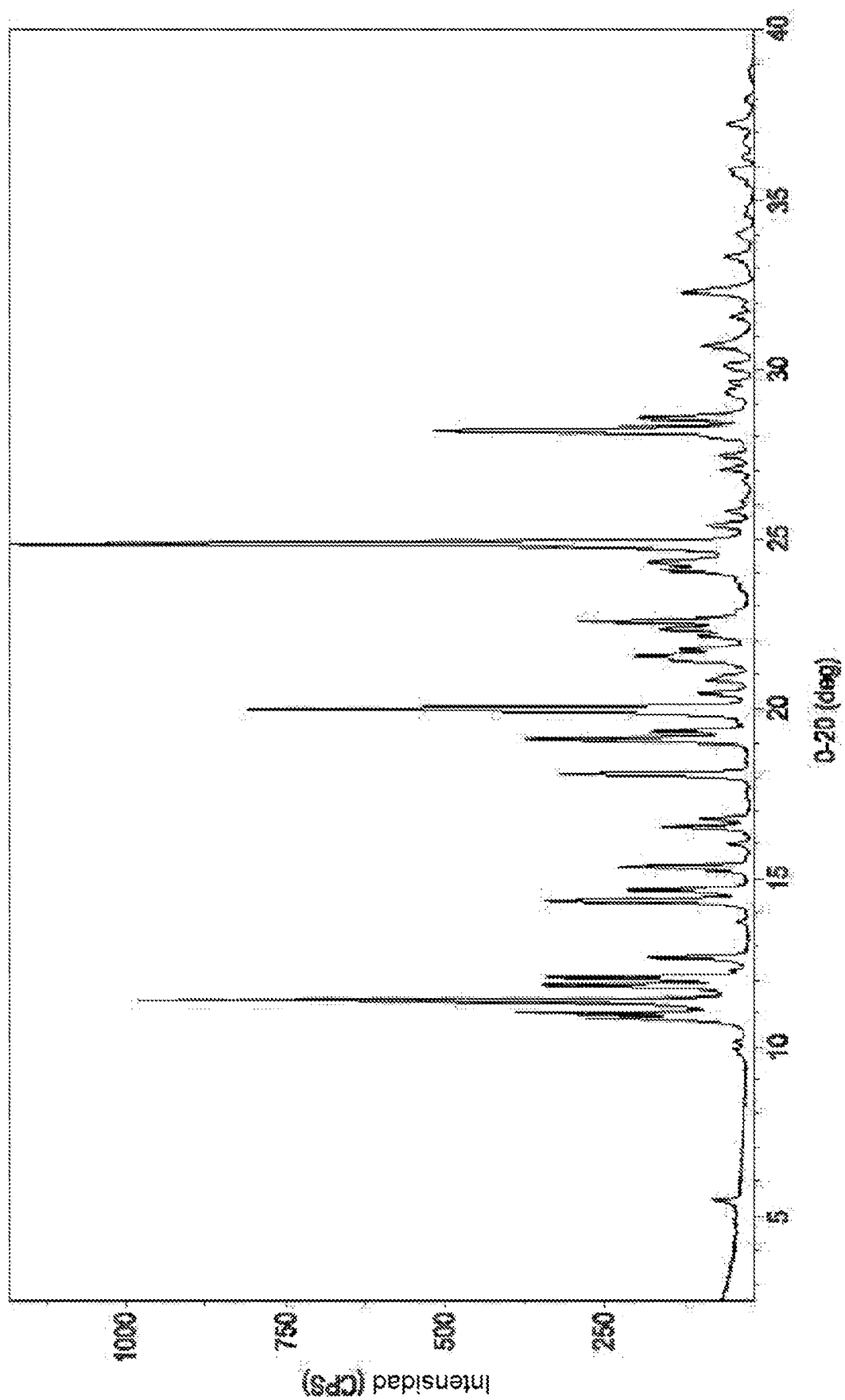


FIG. 38



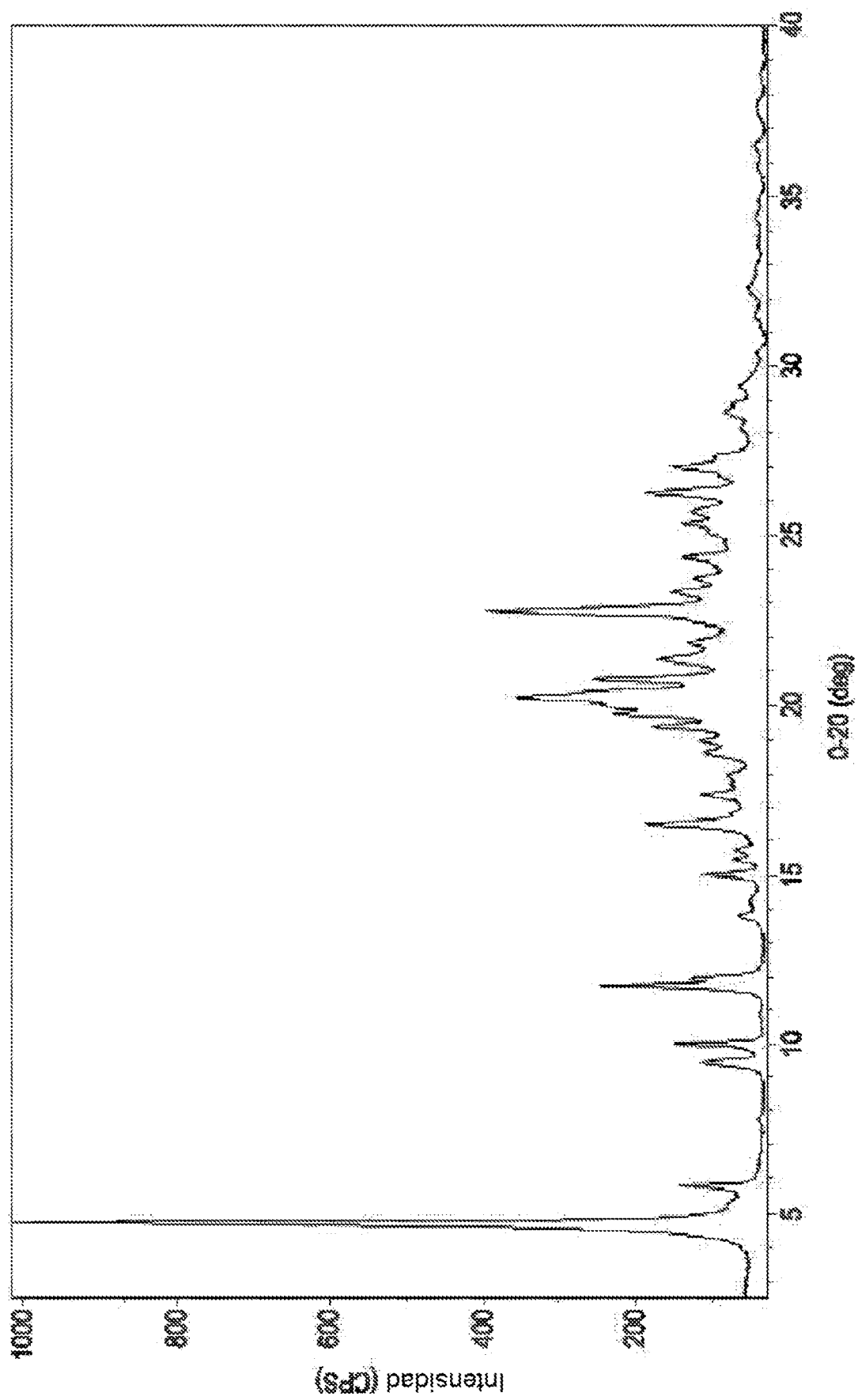


FIG. 40

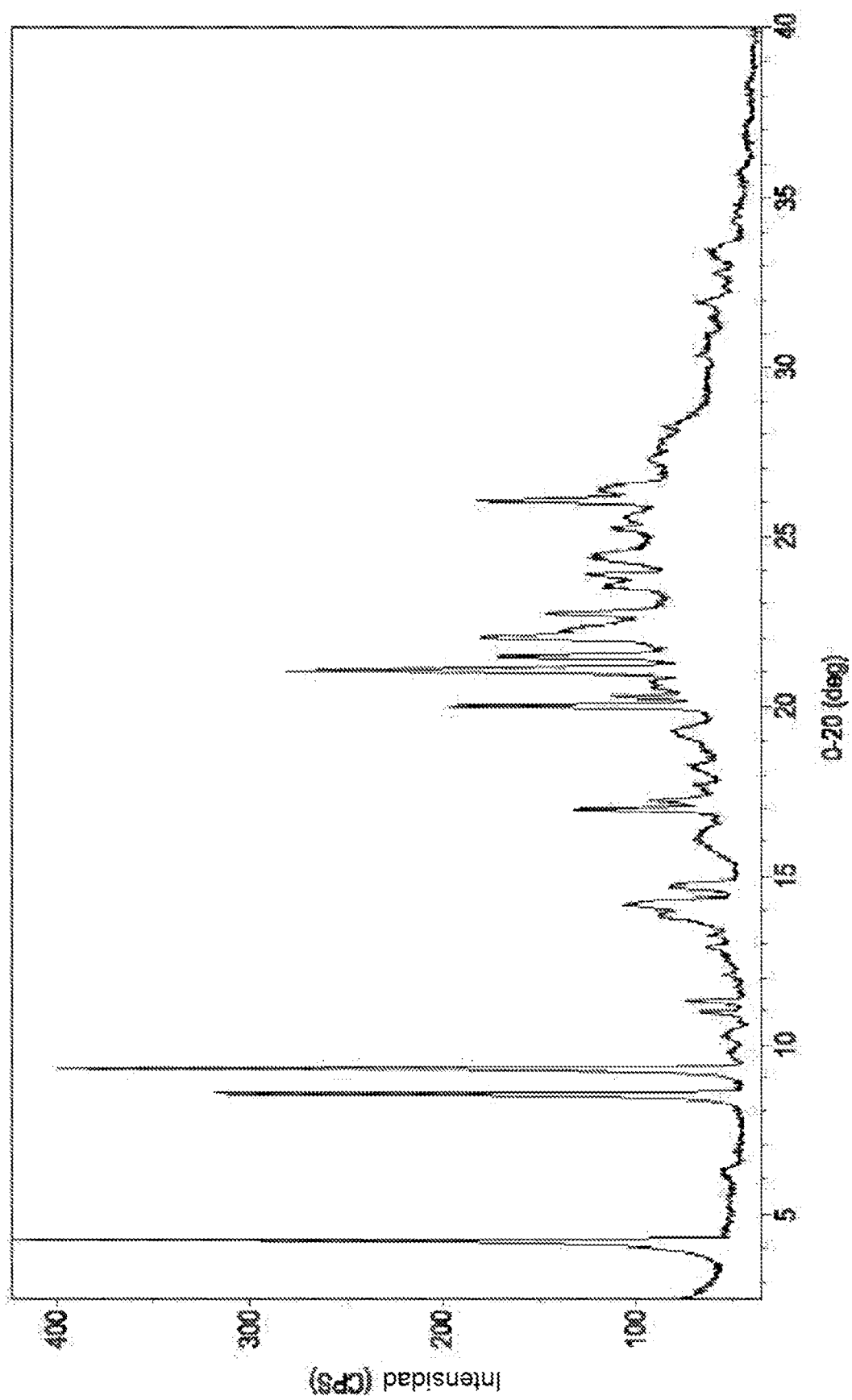


FIG. 41

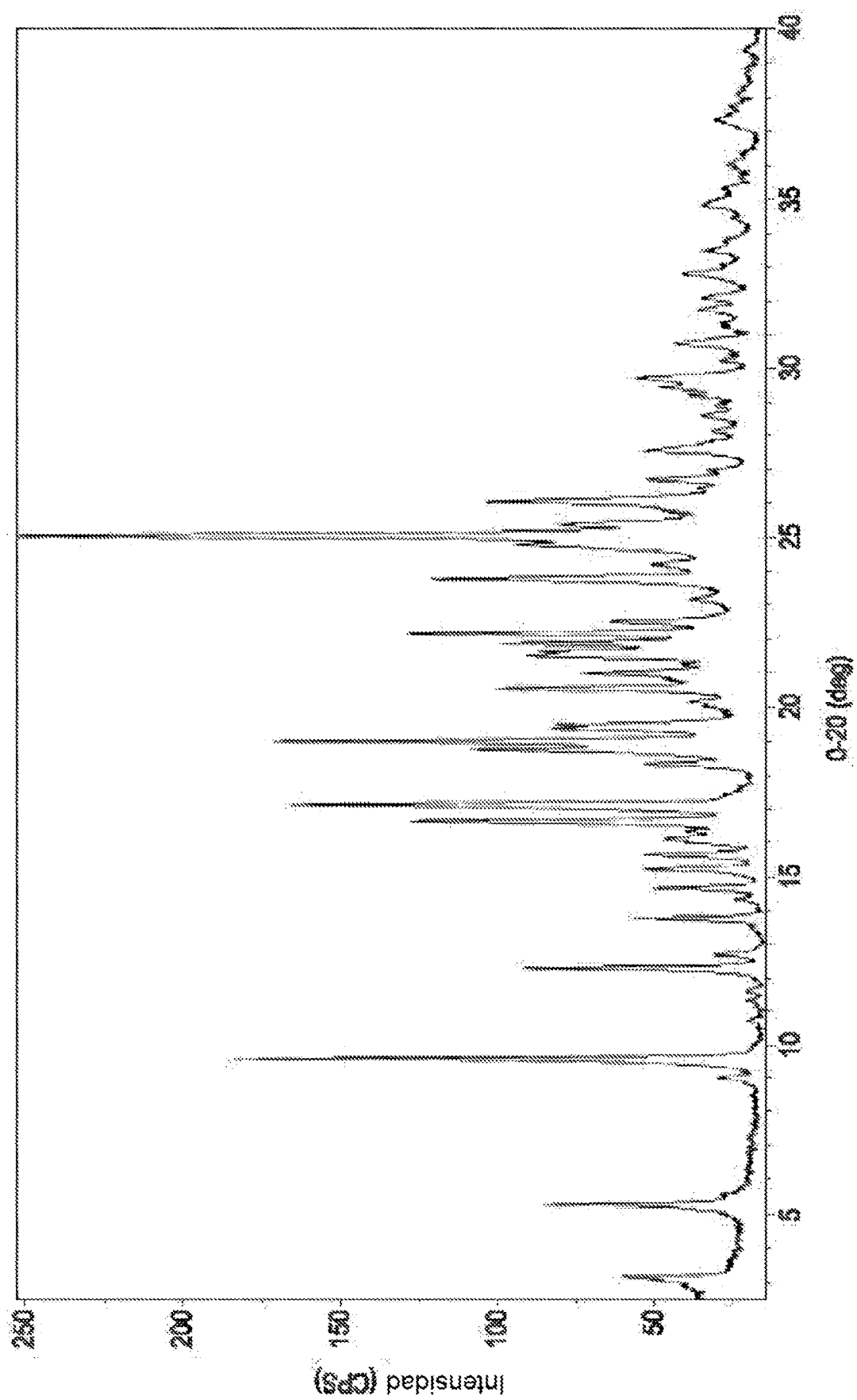


FIG. 42

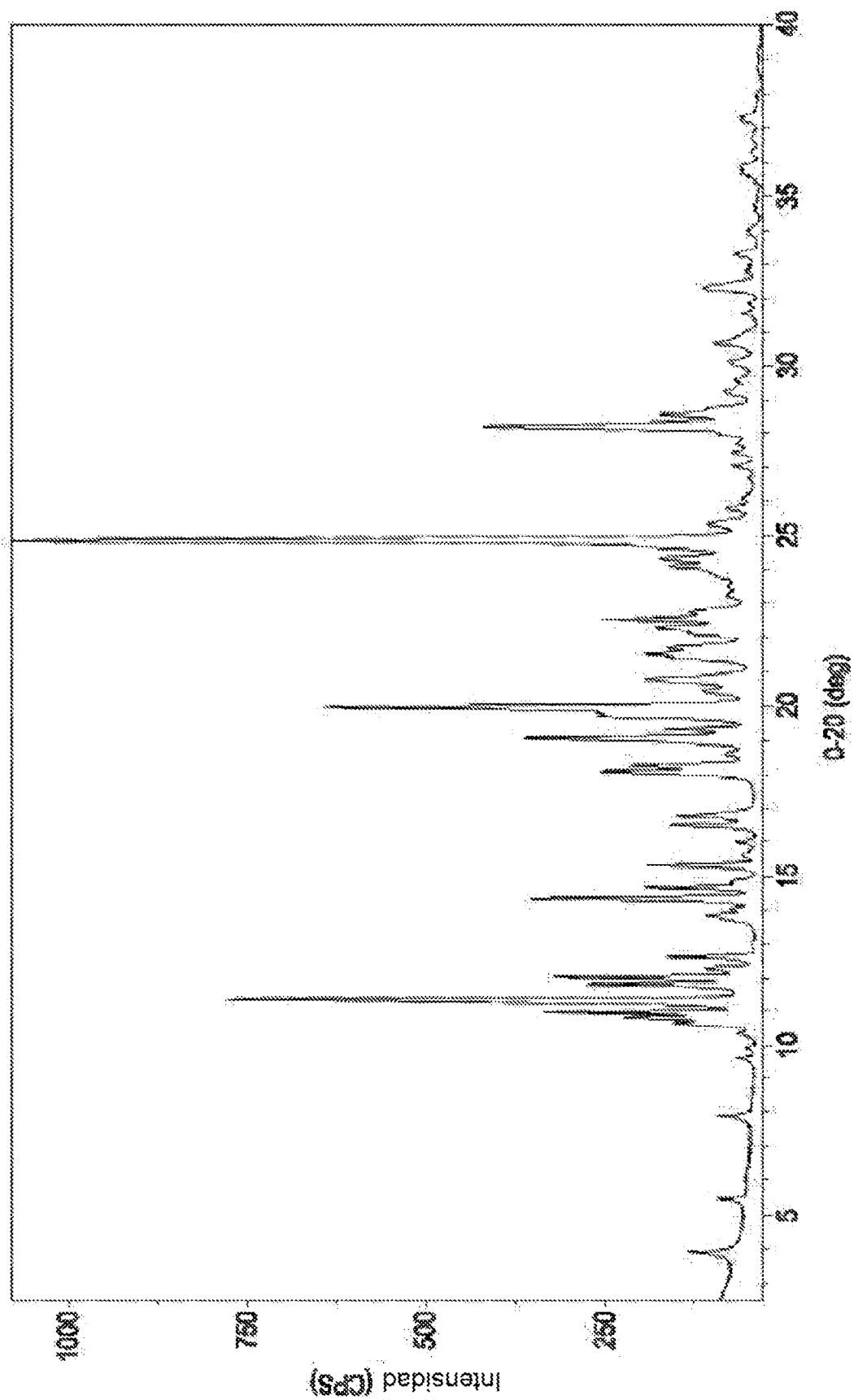


FIG. 43

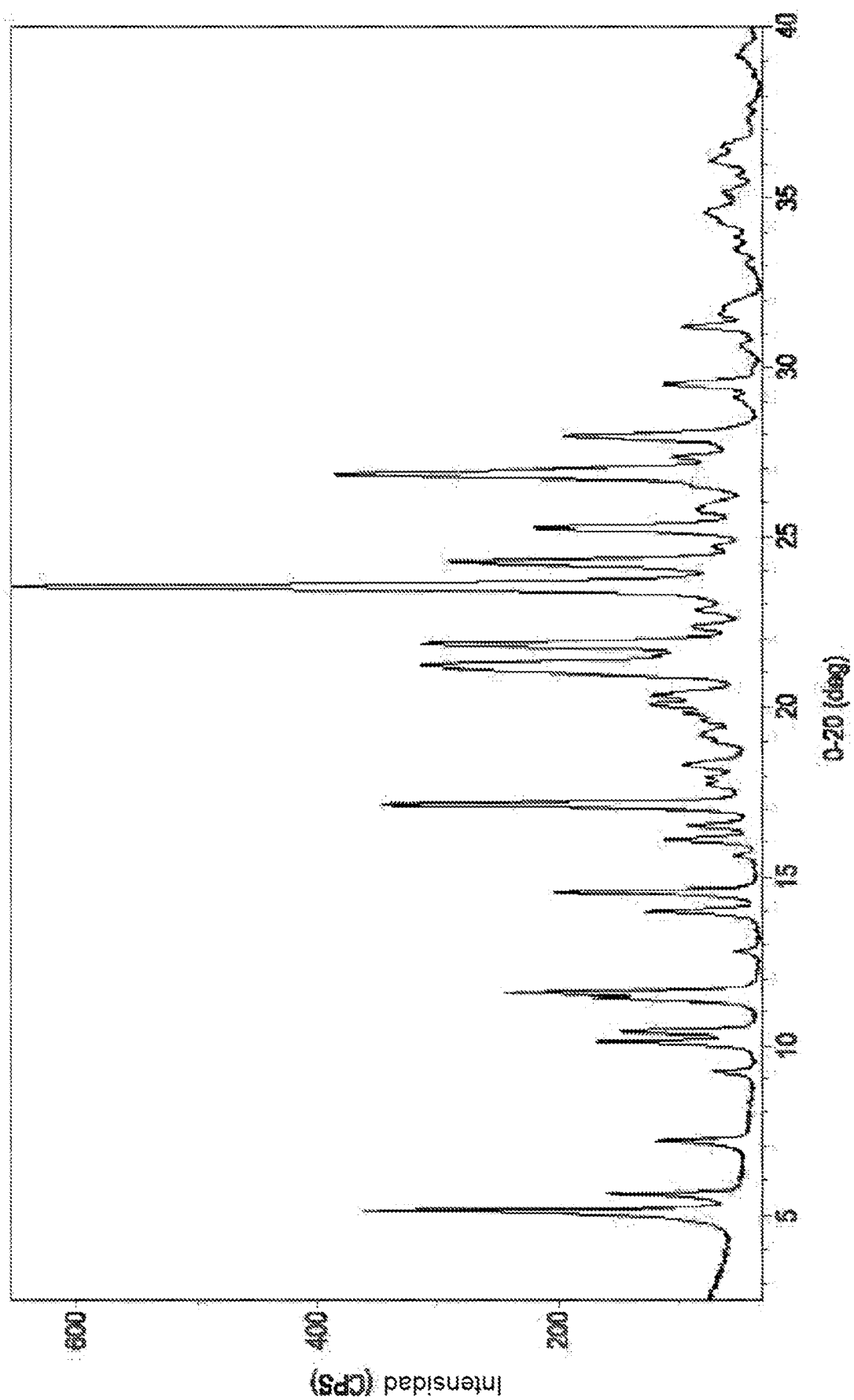


FIG. 44

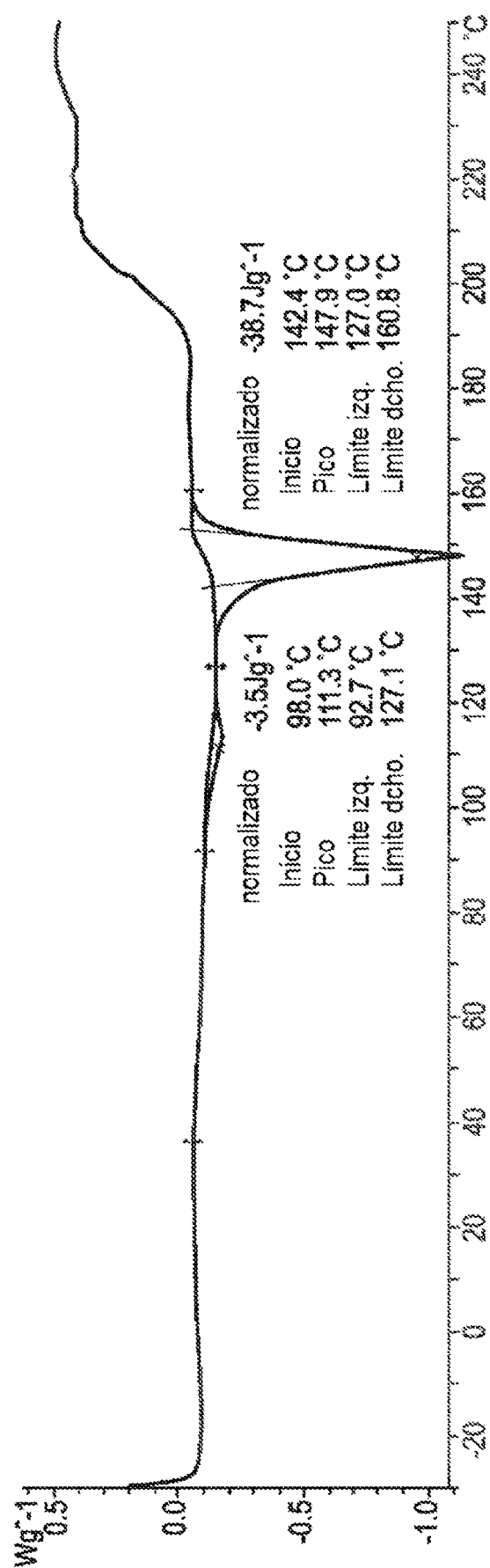


FIG. 45

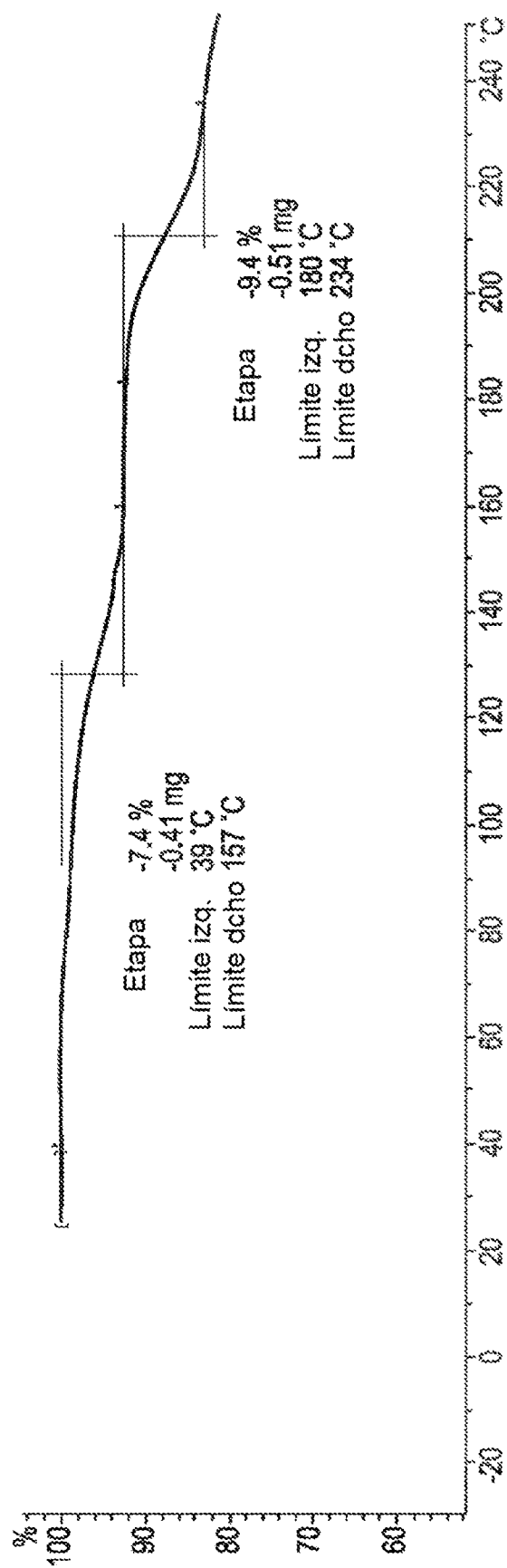
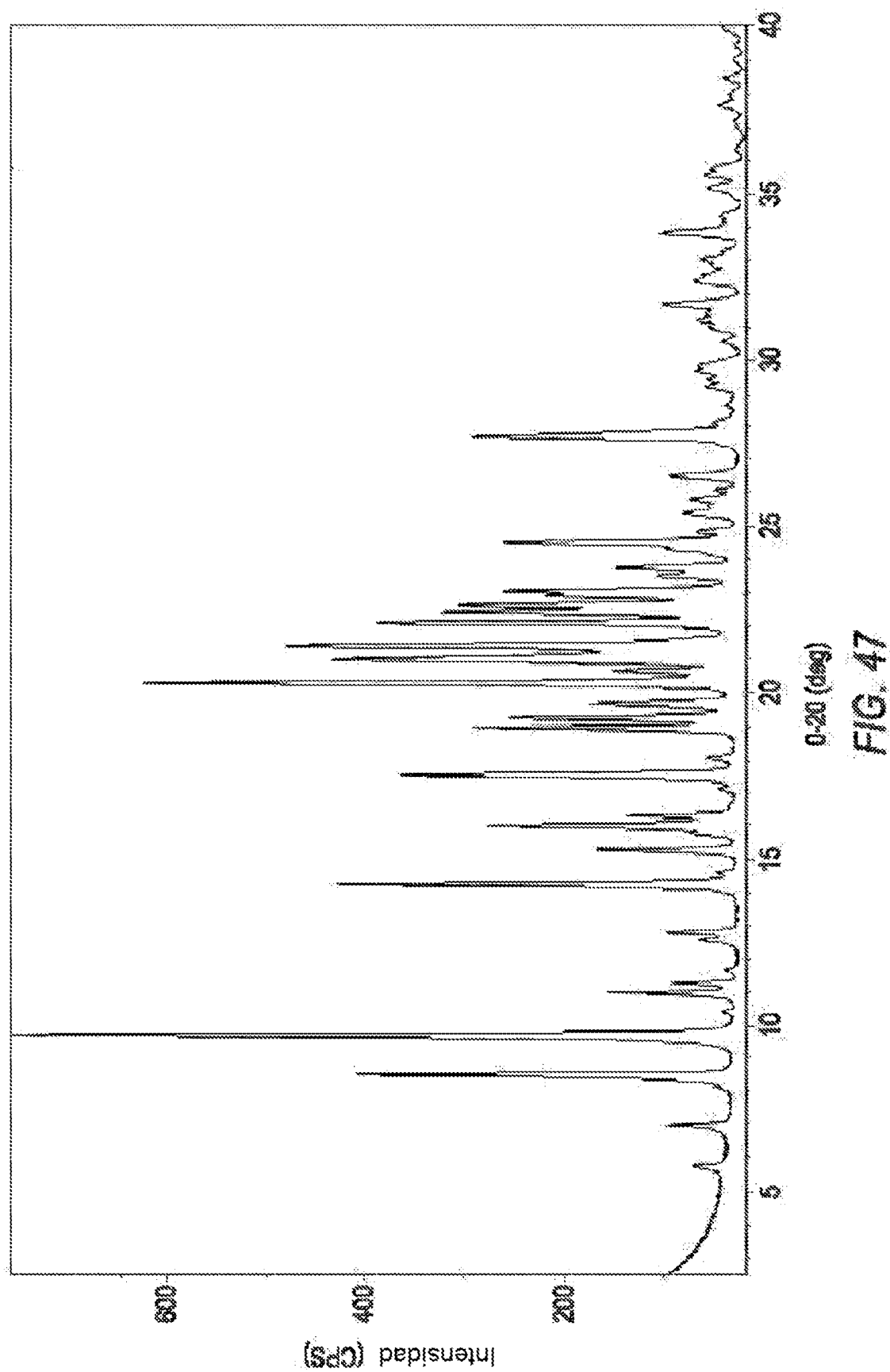


FIG. 46



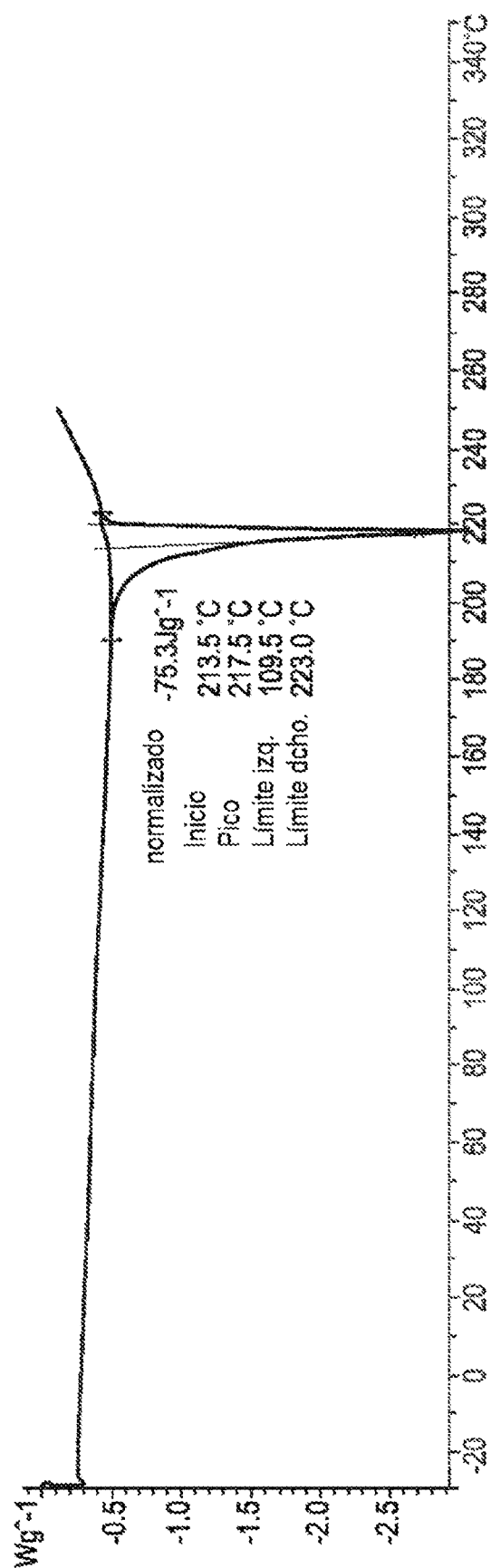


FIG. 48

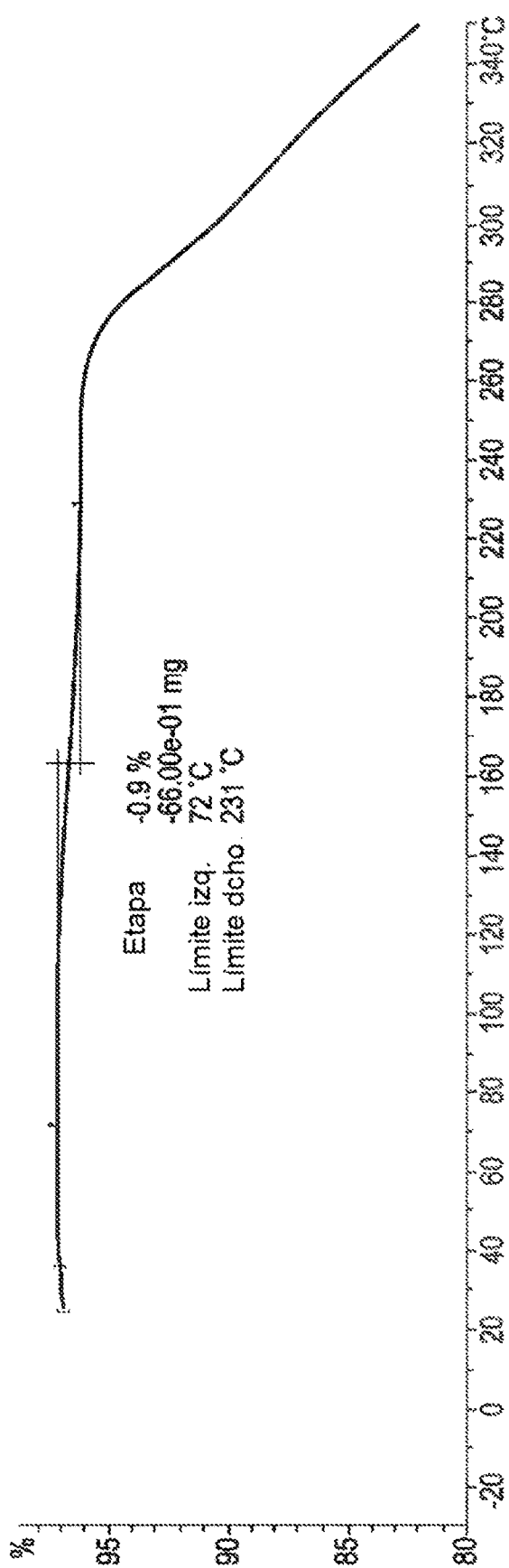


FIG. 49

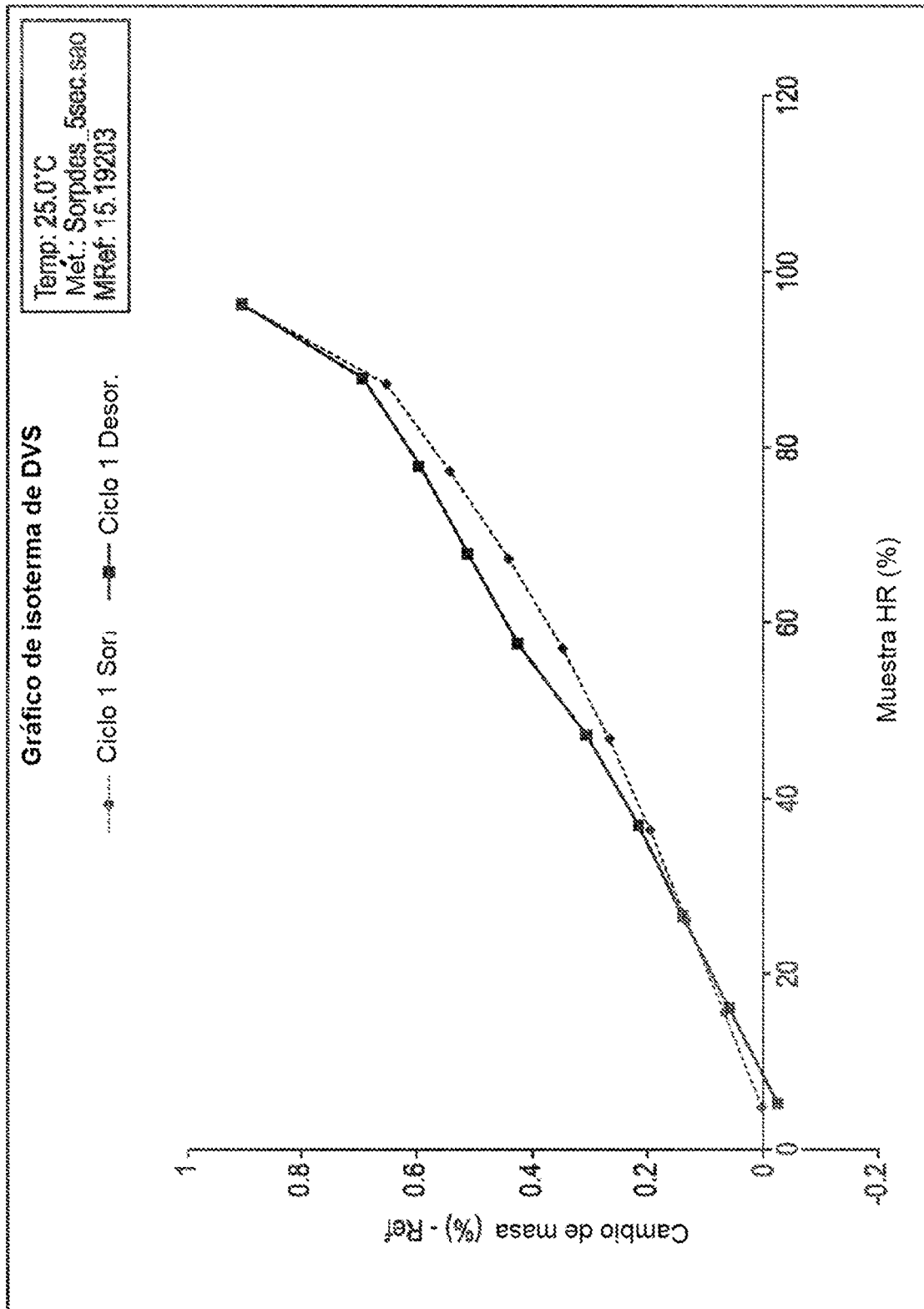
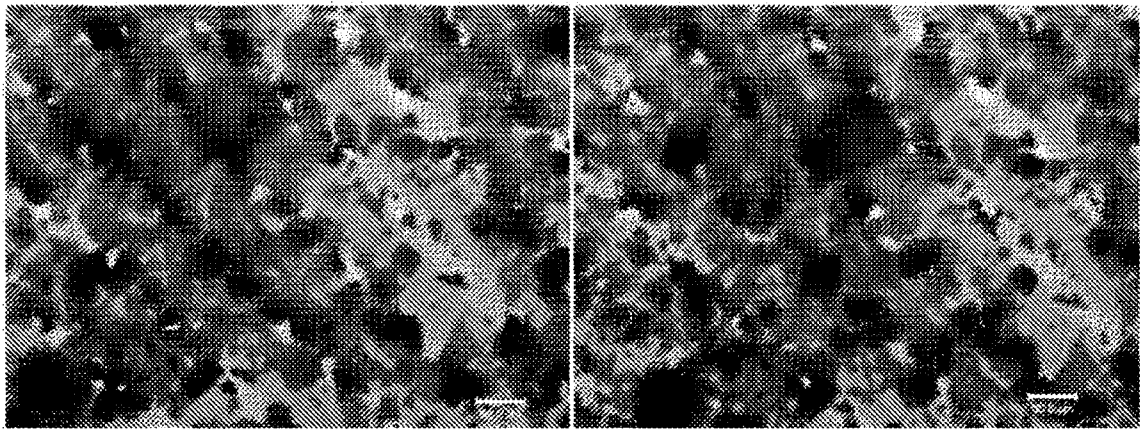
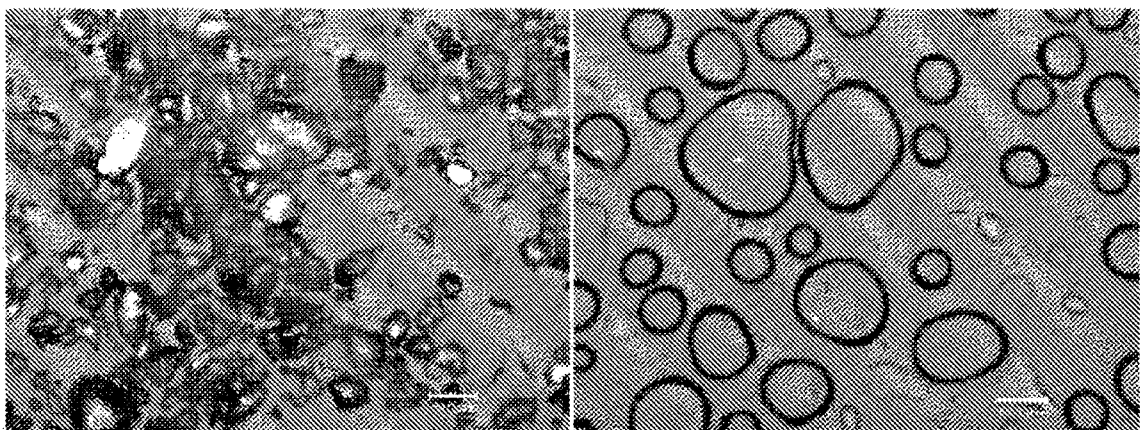


FIG. 50



29.9°C
FIG. 51A

199.3°C
FIG. 51B



214.4°C
FIG. 51C

217.9°C
FIG. 51D

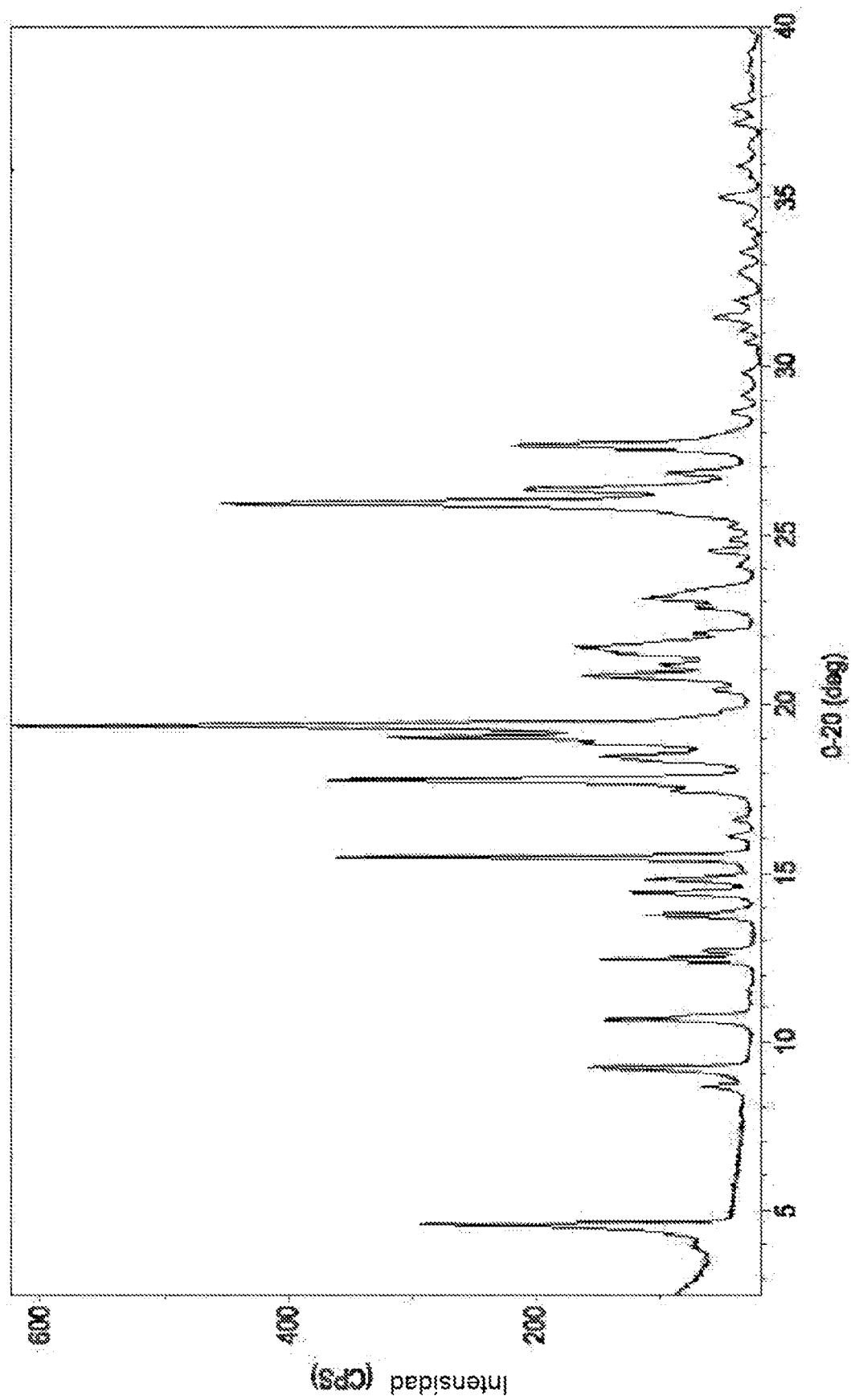


FIG. 52

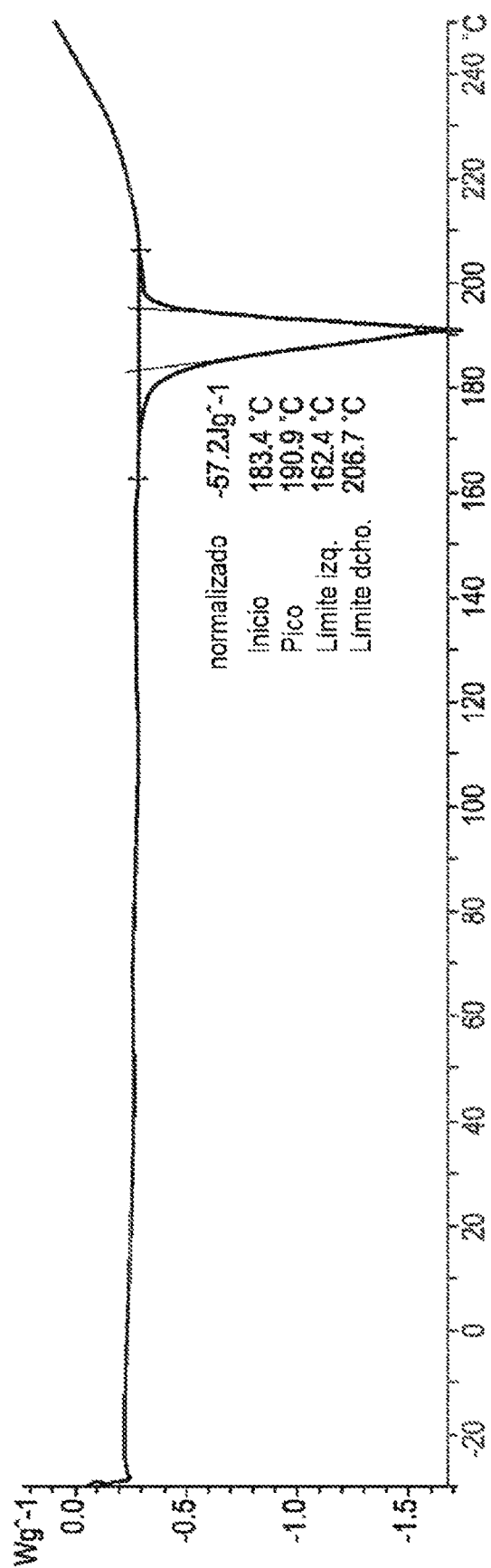


FIG. 53

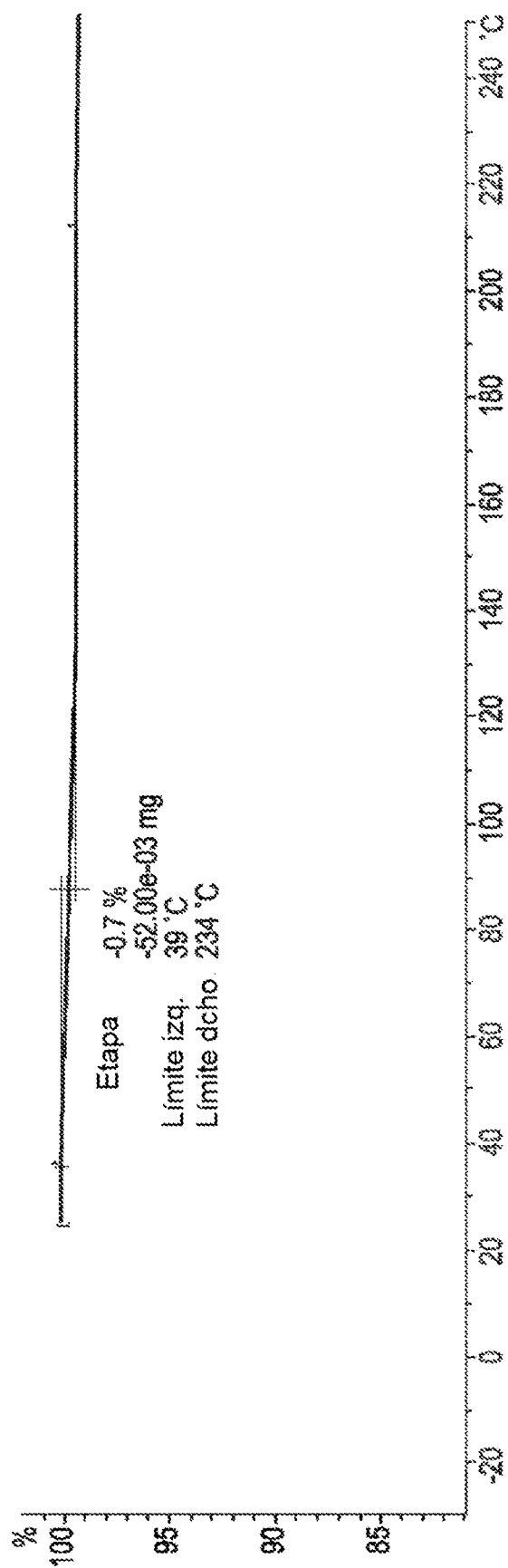


FIG. 54

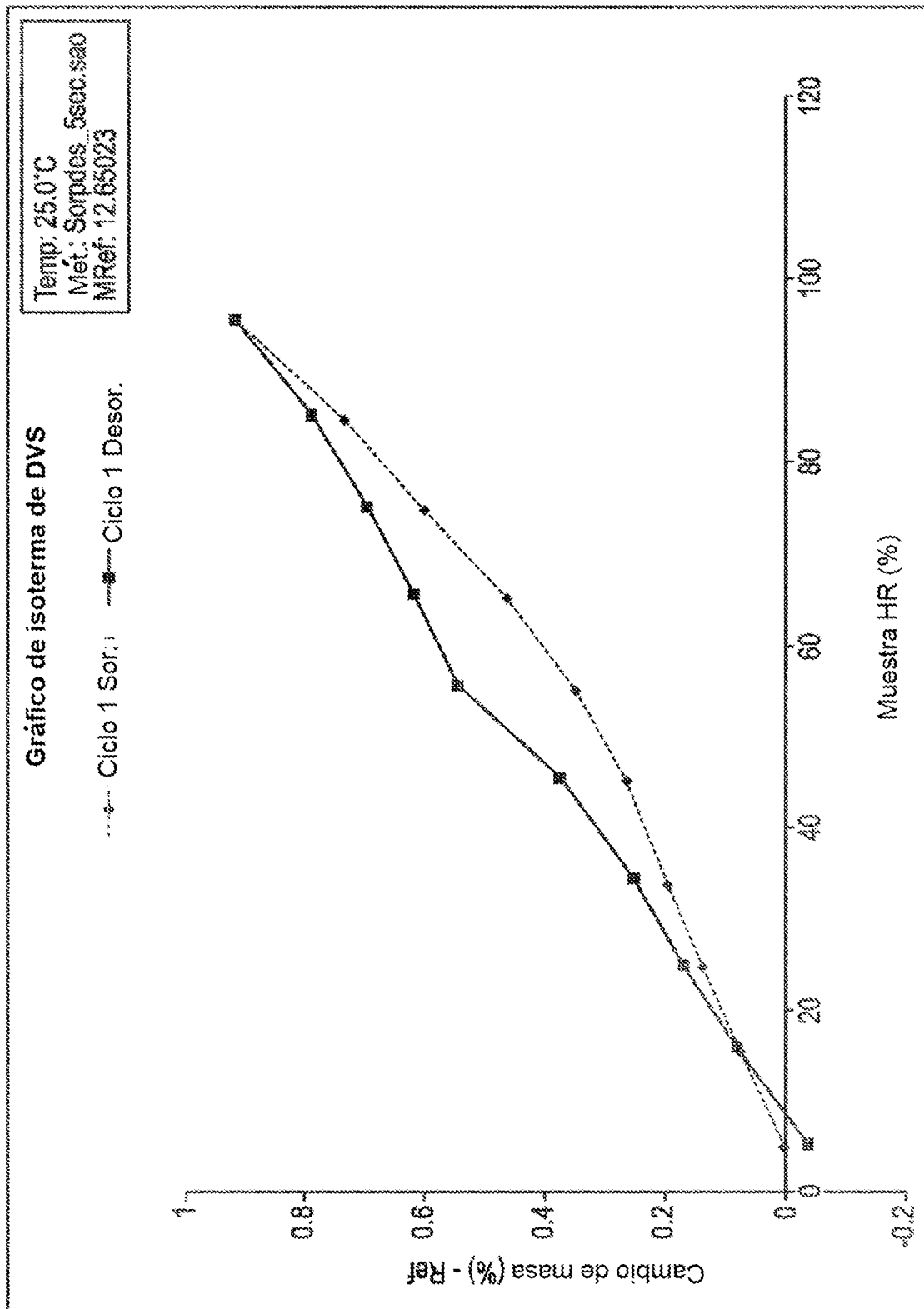
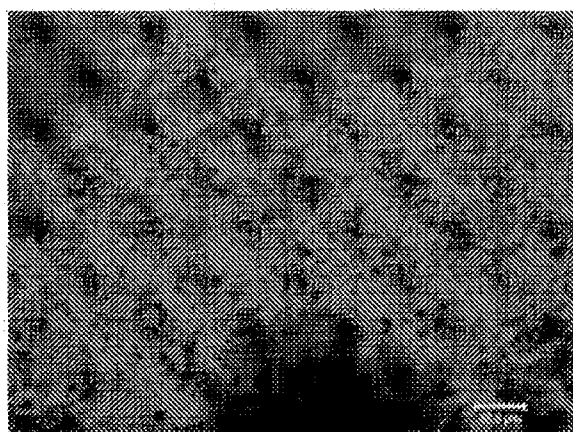
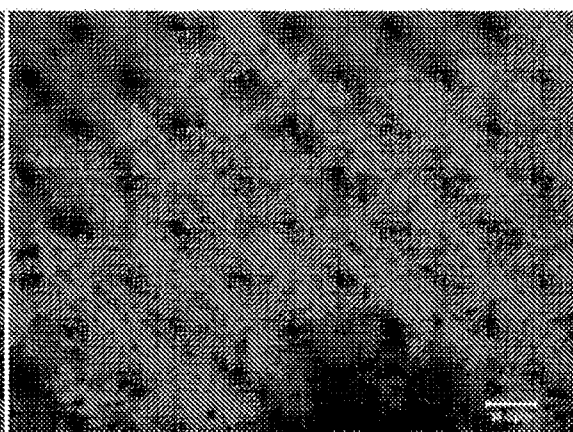


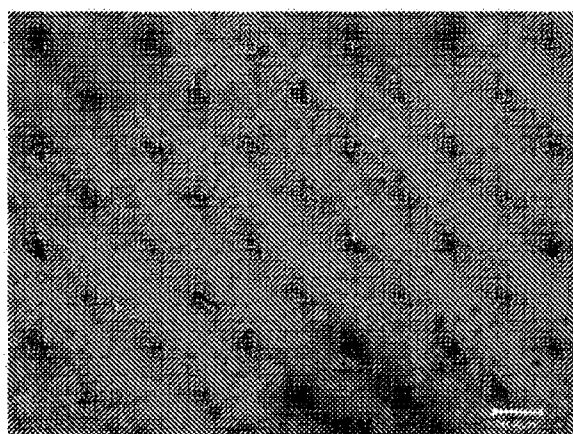
FIG. 55



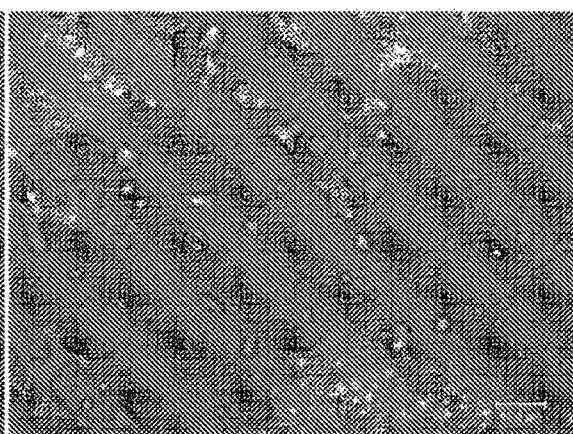
25.5°C
FIG. 56A



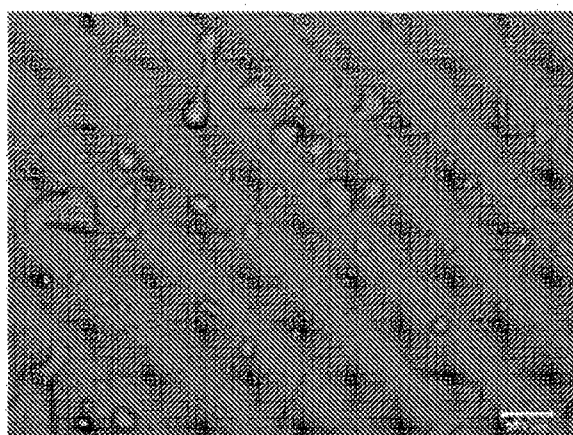
172.0°C
FIG. 56B



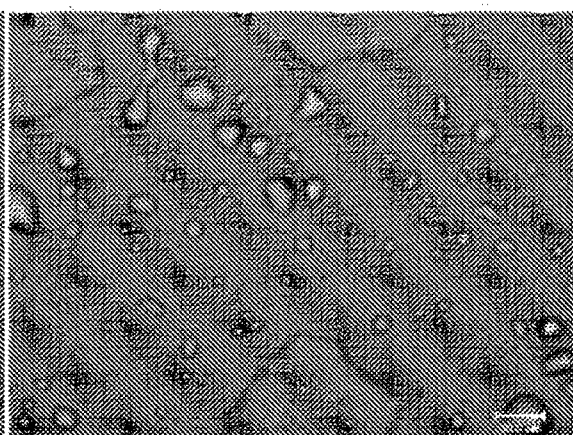
188.0°C
FIG. 56C



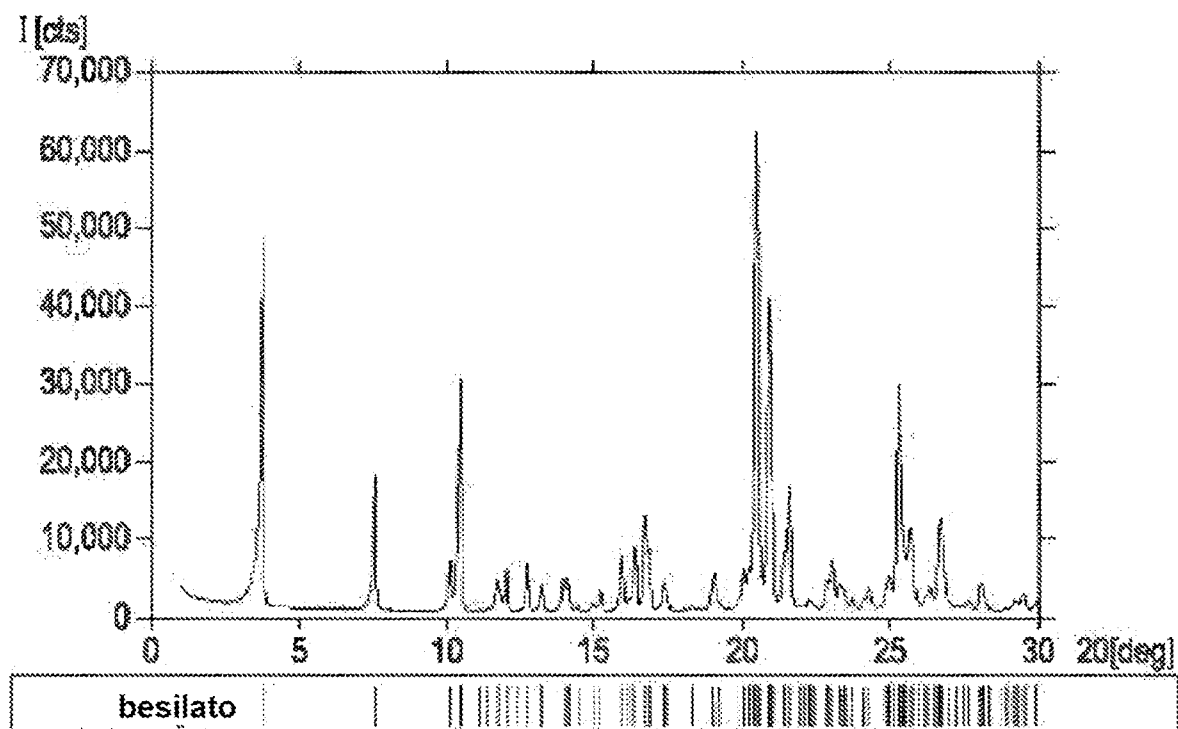
194.0°C
FIG. 56D



200.1°C
FIG. 56E

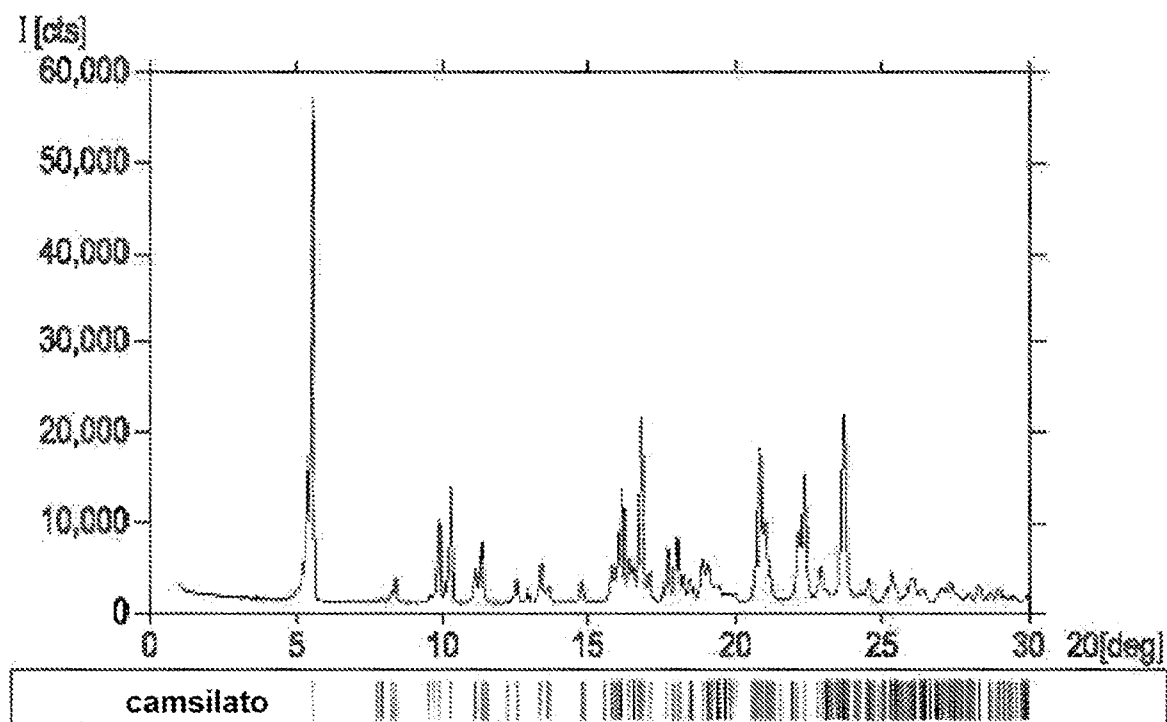


28.4°C
FIG. 56F



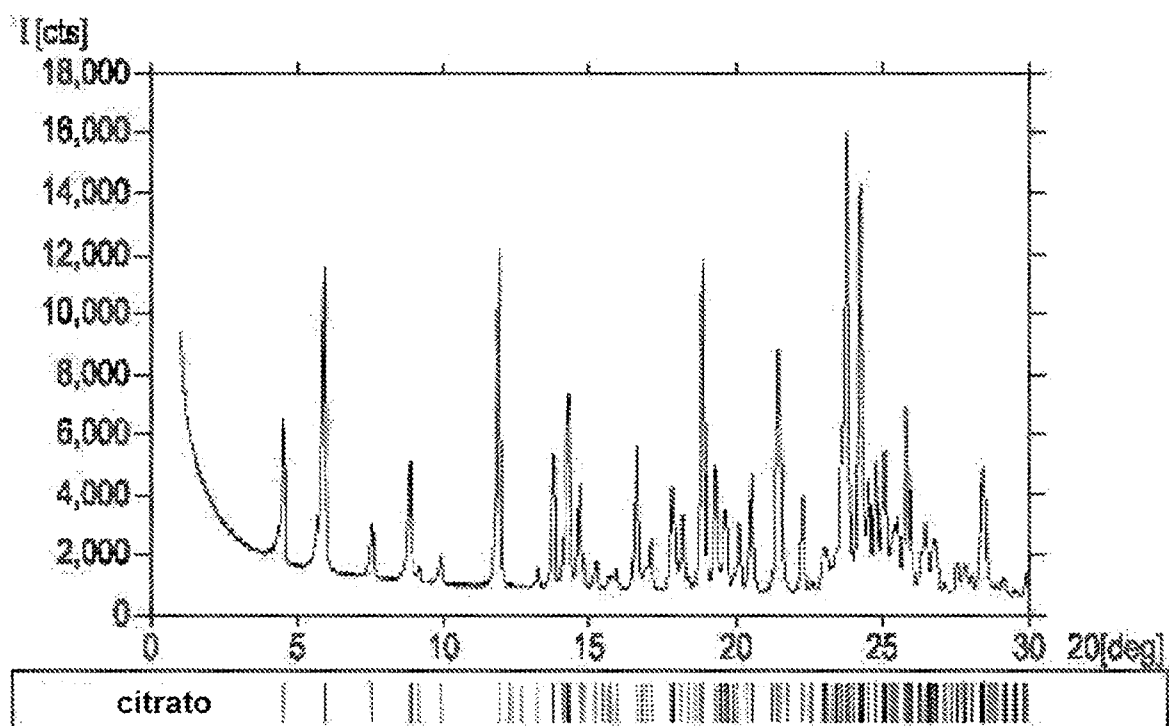
	besilato
Tipo Bravais	Triclínico
a [Å]	8.913
b [Å]	9.121
c [Å]	23.727
α [deg]	93.17
β [deg]	98.70
γ [deg]	105.12
Volumen [Å ³ /celda]	1,831.6
¿Contenido quirales?	No especificado
Símbolo de extinción	P-
Grupo(s) espaciales	P1 (1), P1̄ (2)

FIG. 57



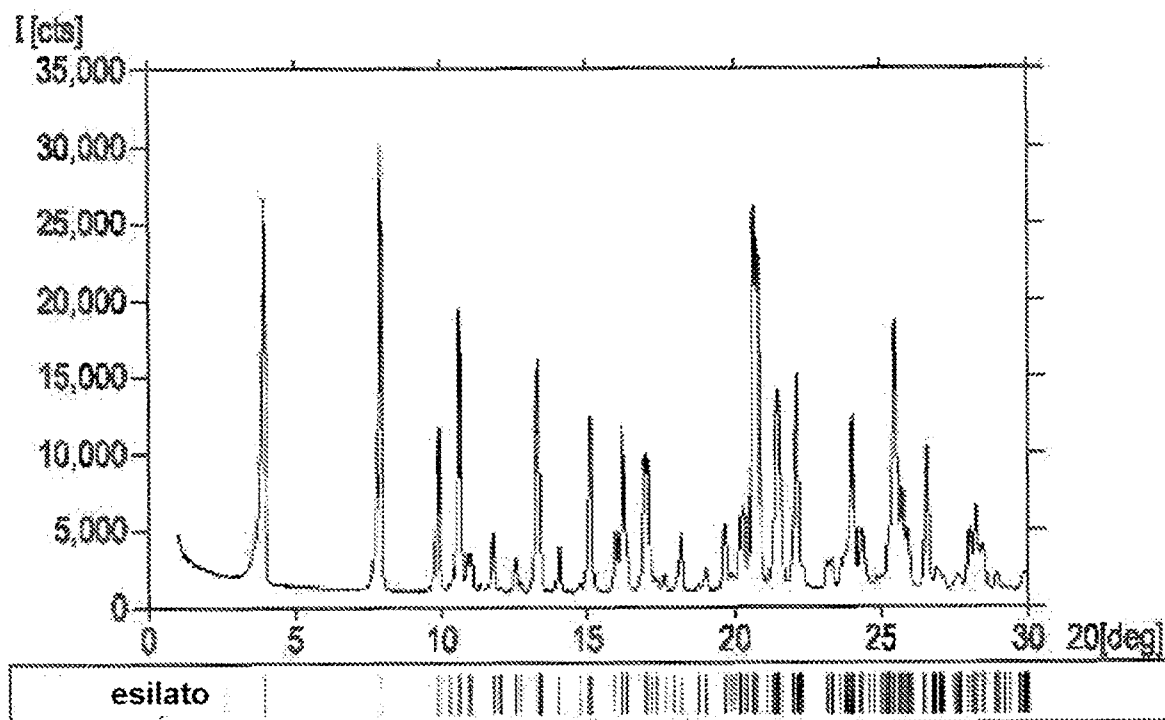
	camsilato
Tipo Bravais	Monoclínico primitivo
a [Å]	11.413
b [Å]	31.789
c [Å]	11.622
α [deg]	90
β [deg]	101.91
γ [deg]	90
Volumen [Å ³ /celda]	4.127.1
¿Contenido quirales?	Quiral
Símbolo de extinción	P1 2, 1
Grupo(s) espaciales	P2 ₁ (4)

FIG. 58



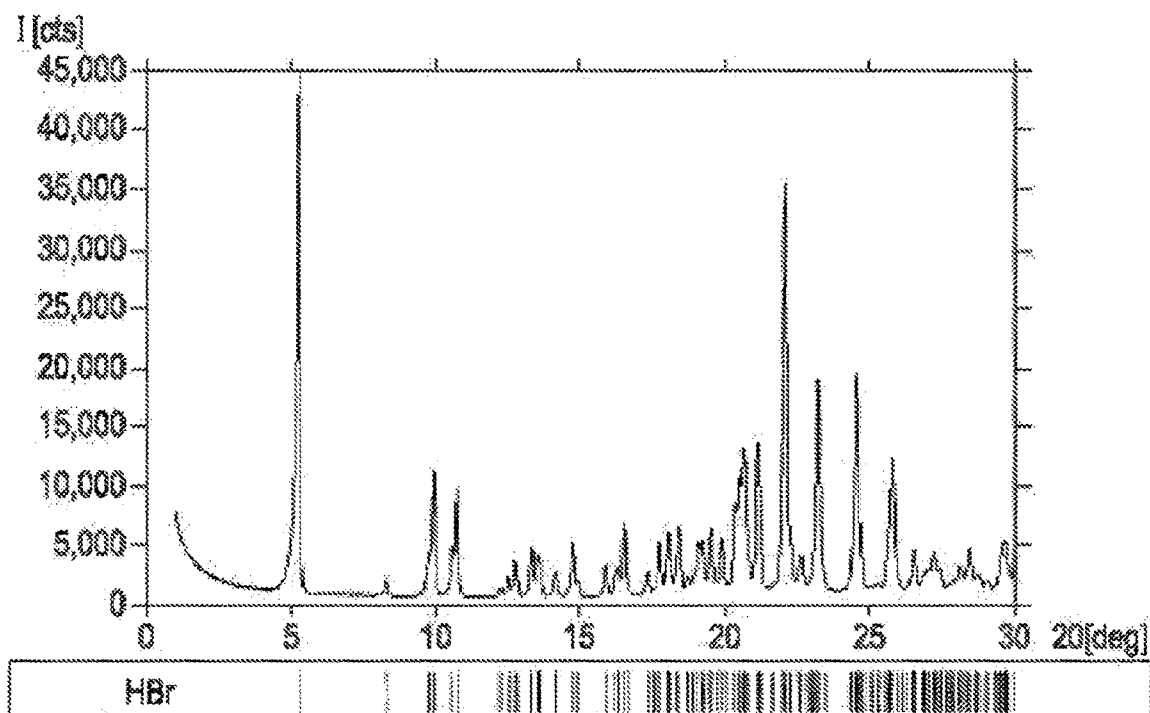
	citrato
Tipo Bravais	Ortorrómico primitivo
a [Å]	38.495
b [Å]	23.202
c [Å]	7.473
α [deg]	90
β [deg]	90
γ [deg]	90
Volumen [Å ³ /celda]	6.674.6
¿Contenido quirales?	Aquiral
Símbolo de extinción	P b c a
Grupo(s) espaciales	Pbca (61)

FIG. 59



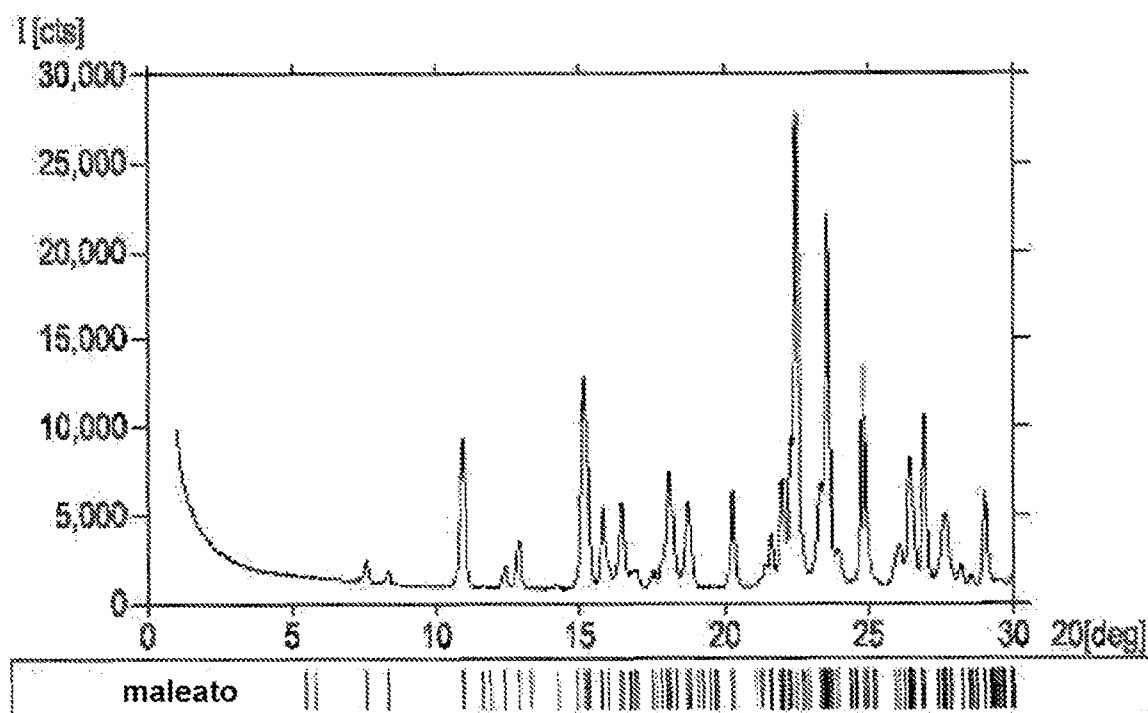
	esilato
Tipo Bravais	Triclinico
a [Å]	8.593
b [Å]	9.223
c [Å]	22.439
α [deg]	94.60
β [deg]	95.33
γ [deg]	103.05
Volumen [Å ³ /celda]	1,715.6
¿Contenido quirales?	No especificado
Símbolo de extinción	P-
Grupo(s) espaciales	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

FIG. 60



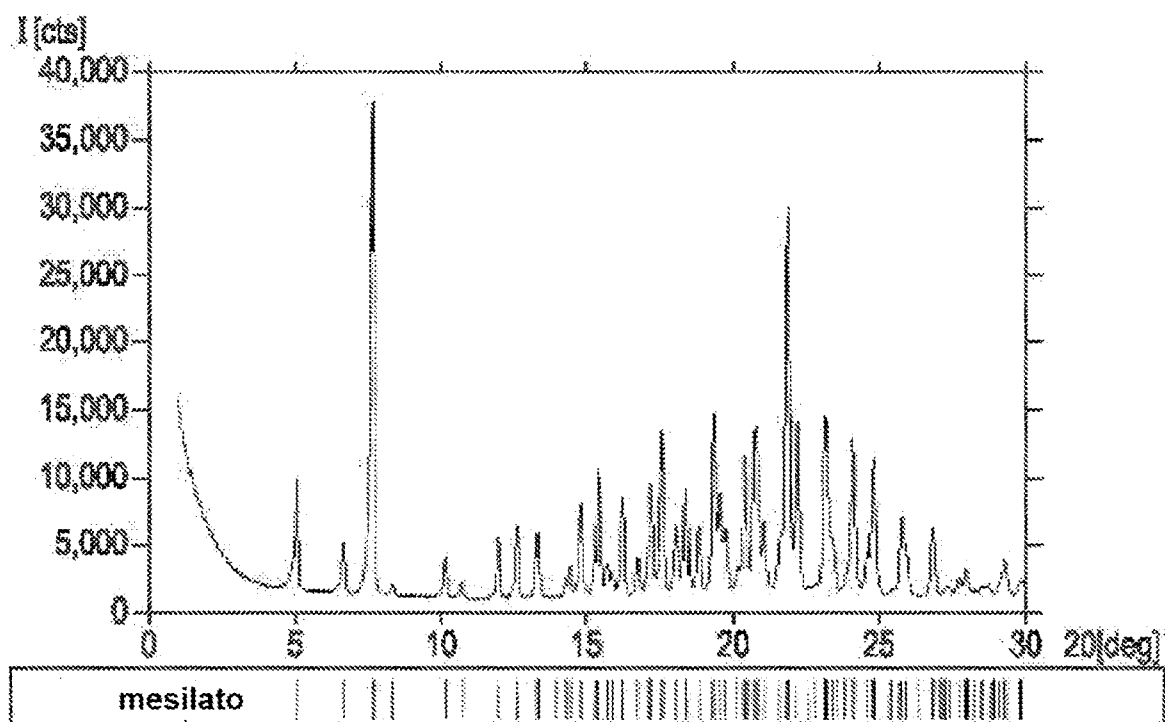
	HBr
Tipo Bravais	Monoclínico primitivo
a [Å]	10.852
b [Å]	9.460
c [Å]	33.486
α [deg]	90
β [deg]	91.13
γ [deg]	90
Volumen [Å ³ /celda]	3,374.7
¿Contenido quirales?	Aquiral
Símbolo de extinción	P1 2 ₁ /c 1
Grupo(s) espaciales	P2 ₁ /c (14)

FIG. 61



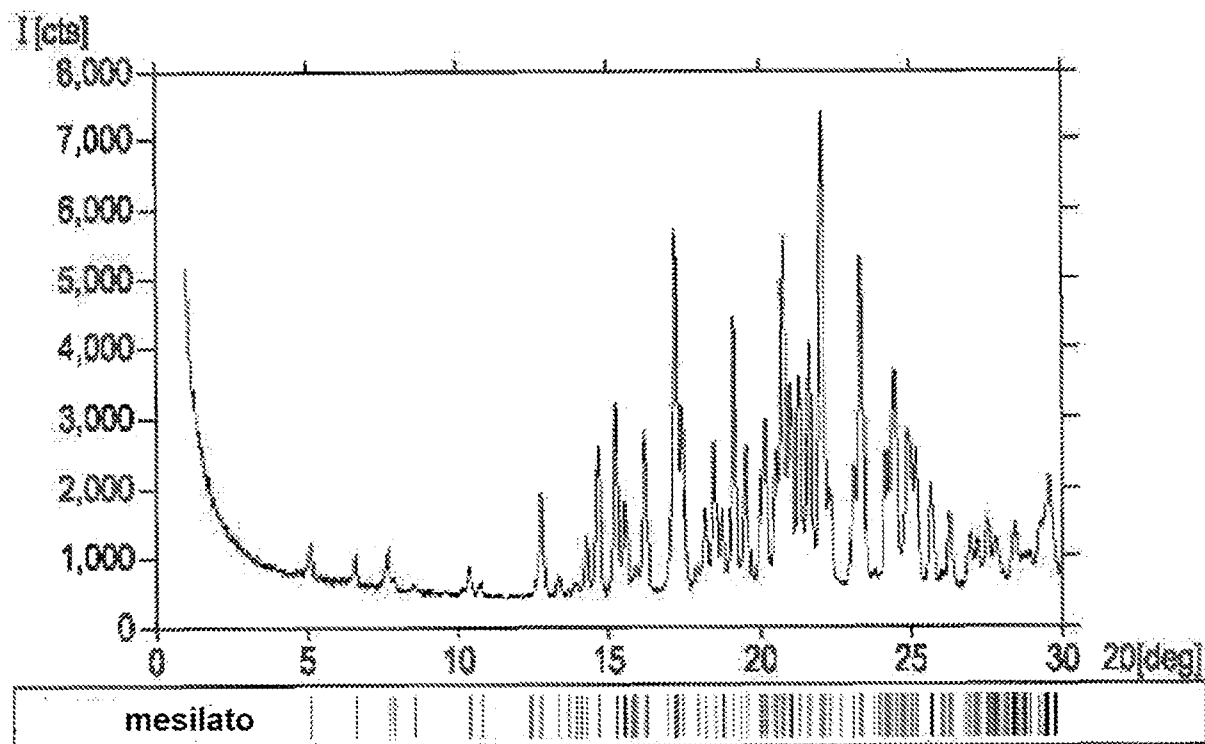
	maleato
Tipo Bravais	Triclínico
a [Å]	6.264
b [Å]	15.319
c [Å]	16.232
α [deg]	95.43
β [deg]	90.51
γ [deg]	94.67
Volumen [Å ³ /celda]	1,545.2
¿Contenido quirales?	Aquiral
Símbolo de extinción	P ₂
Grupo(s) espaciales	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

FIG. 62



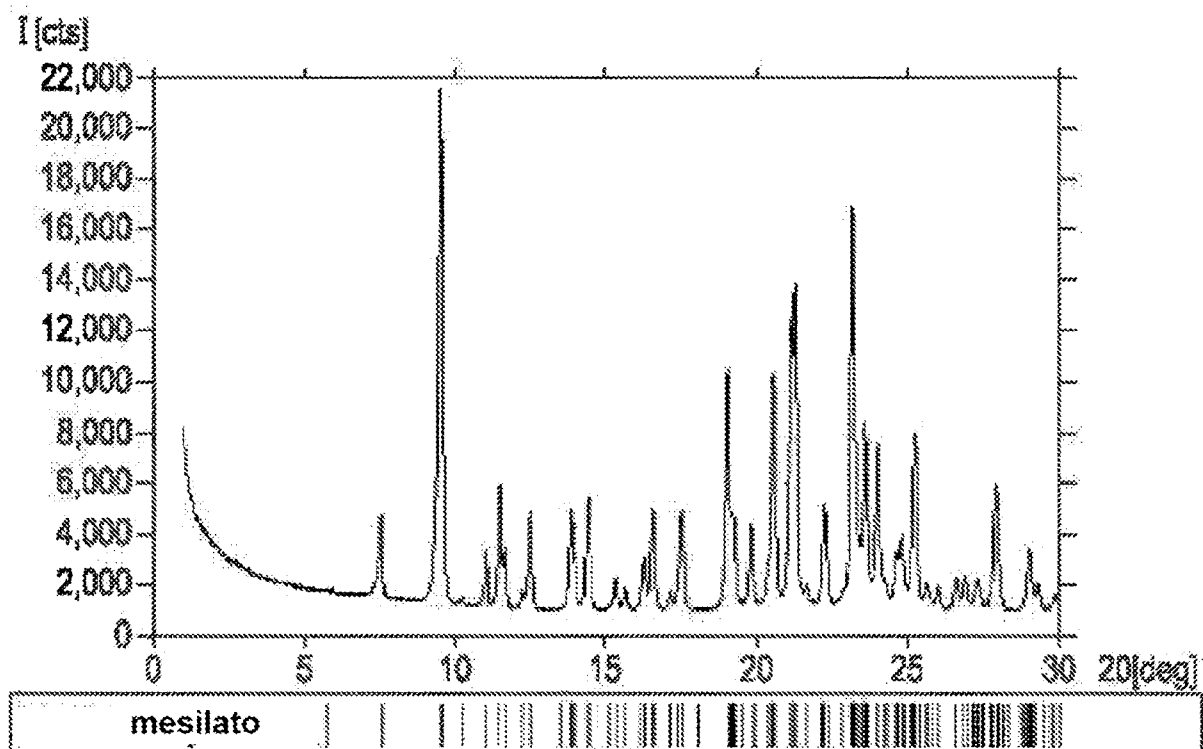
	mesilato
Tipo Bravais	Monoclínico primitivo
a [Å]	18.369
b [Å]	23.054
c [Å]	26.467
α [deg]	90
β [deg]	90
γ [deg]	90
Volumen [Å ³ /celda]	3,886.2
¿Contenido quirales?	Aquiral
Símbolo de extinción	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Grupo(s) espaciales	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

FIG. 63



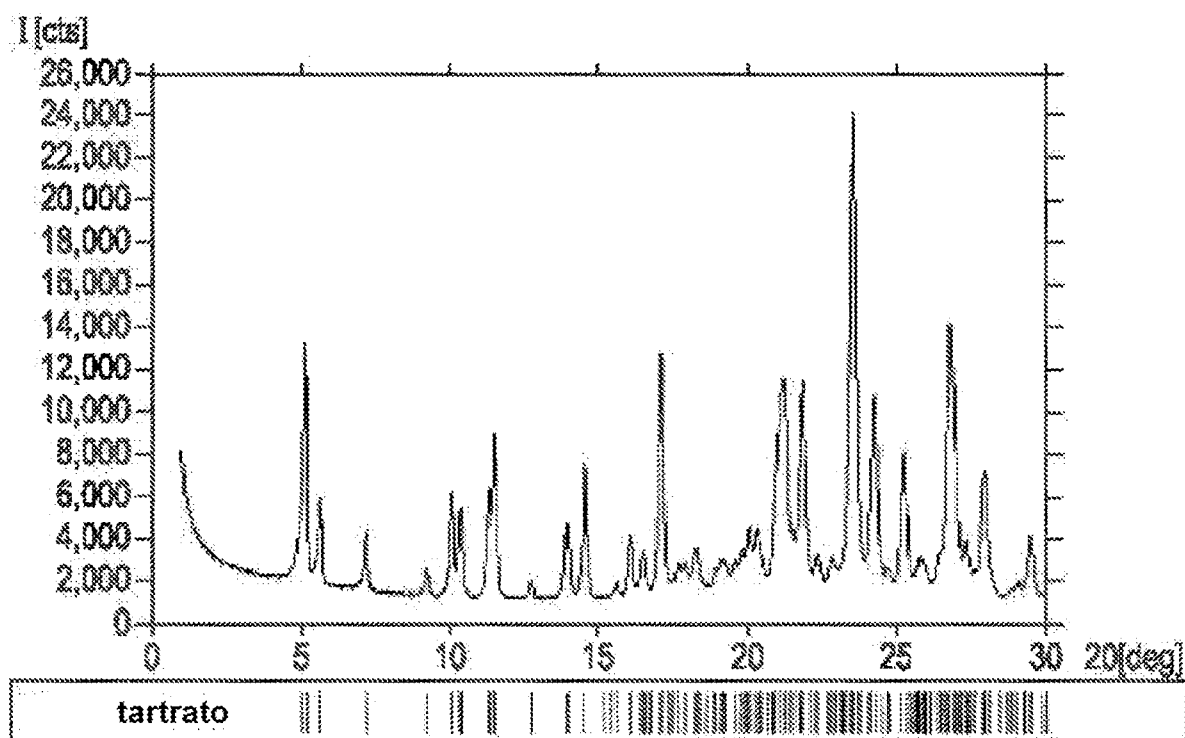
	mesilato
Tipo Bravais	Ortorrómico primitivo
a [Å]	6.472
b [Å]	22.323
c [Å]	26.607
α [deg]	90
β [deg]	90
γ [deg]	90
Volumen [Å ³ /celda]	3.844.0
¿Contenido quirales?	No especificado
Símbolo de extinción	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Grupo(s) espaciales	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

FIG. 64



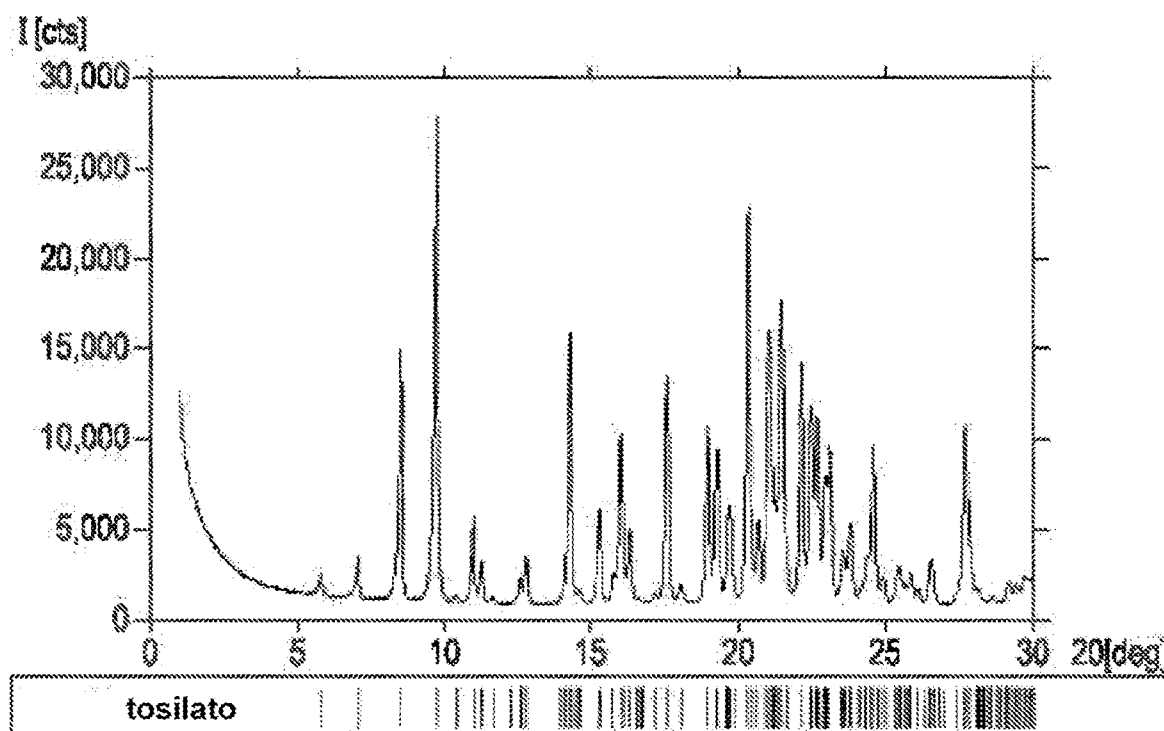
	mesilato
Tipo Bravais	Triclinico
a [Å]	8.884
b [Å]	11.922
c [Å]	15.312
α [deg]	88.79
β [deg]	81.68
γ [deg]	78.70
Volumen [Å ³ /celda]	1,573.6
¿Contenido quirales?	No especificado
Símbolo de extinción	P-
Grupo(s) espaciales	P1 (1), P1̄ (2)

FIG. 65



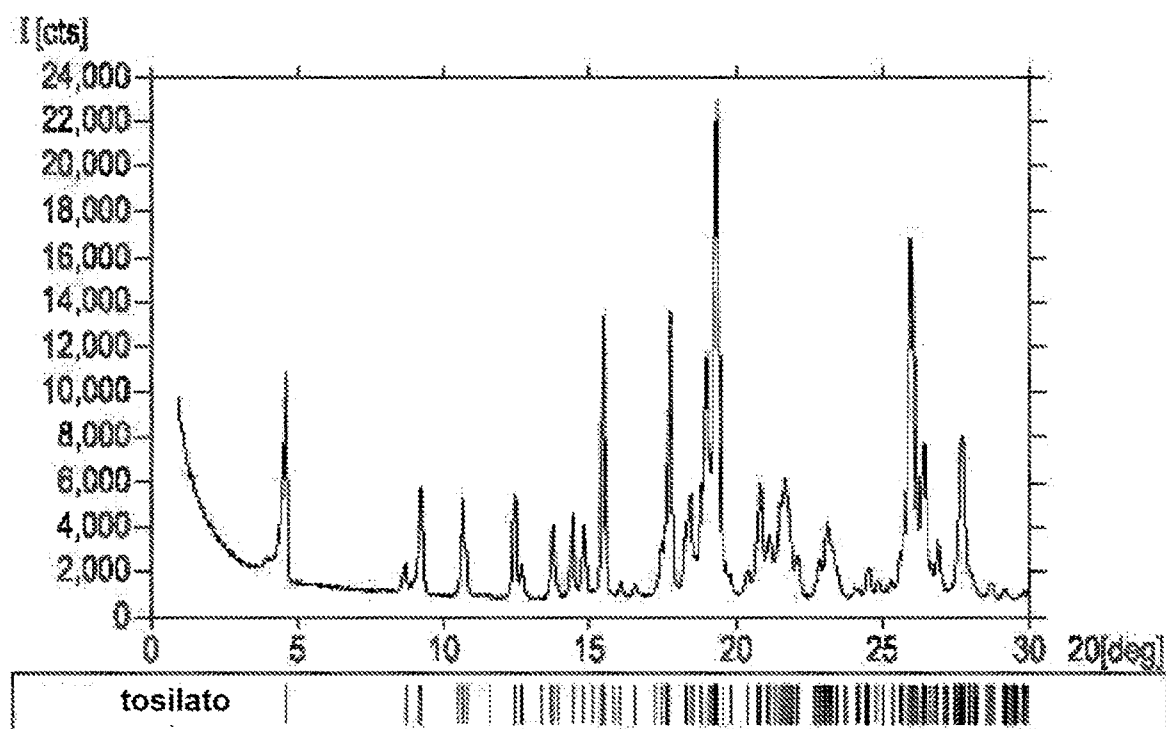
	tartrato
Tipo Bravais	Monoclínico primitivo
a [Å]	5.356
b [Å]	34.062
c [Å]	17.503
α [deg]	90
β [deg]	92.11
γ [deg]	90
Volumen [Å ³ /celda]	3,191.0
¿Contenido quirales?	Quiral
Símbolo de extinción	P12 ₁ 1
Grupo(s) espaciales	P2 ₁ (4)

FIG. 66



tosilato	
Tipo Bravais	Triclinico
a [Å]	8.824
b [Å]	13.010
c [Å]	15.354
α [deg]	98.03
β [deg]	95.62
γ [deg]	103.96
Volumen [Å ³ /celda]	1,688.2
¿Contenido quirales?	No especificado
Símbolo de extinción	P-
Grupo(s) espaciales	P1 (1), P1̄ (2)

FIG. 67



	tosilato
Tipo Bravais	Triclinic
a [Å]	8.501
b [Å]	10.393
c [Å]	19.667
α [deg]	98.40
β [deg]	99.75
γ [deg]	97.34
Volumen [Å ³ /celda]	1,673.3
¿Contenido quirales?	Aquiral
Símbolo de extinción	P ₂
Grupo(s) espaciales	P1 (1), P1̄ (2)

FIG. 68

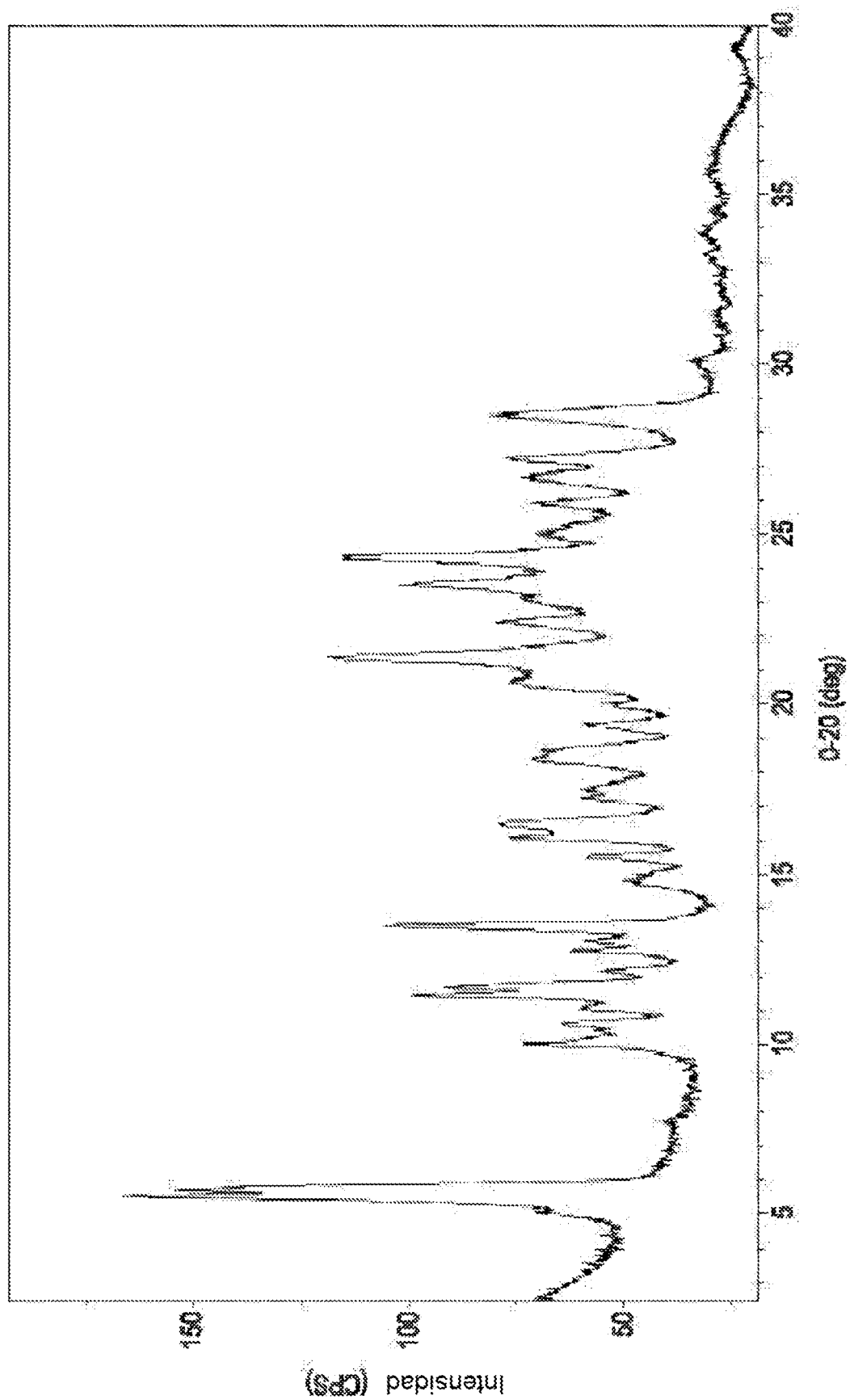


FIG. 69