

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 125**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 31/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2020 PCT/US2020/028257**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2020 WO20214663**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2020 E 20724621 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2024 EP 3956328**

54 Título: **Formas sólidas de un modulador de los receptores tipo Toll**

30 Prioridad:

**17.04.2019 US 201962835335 P**

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

**09.12.2024**

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)  
333 Lakeside Drive  
Foster City, California 94404, US**

72 Inventor/es:

**ASSELIN, SYLVIE M.;  
BADALOV, PAVEL R.;  
MORRISON, HENRY G.;  
REGENS, CHRISTOPHER S. y  
VIEIRA, TIAGO**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 992 125 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formas sólidas de un modulador de los receptores tipo Toll

## 5 CAMPO

La presente solicitud se refiere de manera general a un compuesto modulador de los receptores tipo Toll, específicamente un compuesto de diamino pirido[3,2 D] pirimidina, y a composiciones farmacéuticas de dicho compuesto que, entre otras cosas, modulan los receptores tipo Toll (por ejemplo, TLR-8). La solicitud también se refiere a dichos compuestos y composiciones para su uso en métodos de terapia.

La materia para la que se solicita protección es la que se define en las reivindicaciones. Cualquier referencia a una "divulgación" o a una "realización" no comprendida dentro del alcance de las reivindicaciones se presenta únicamente a efectos explicativos y no forma parte de la invención.

## 15 ANTECEDENTES

La familia de receptores tipo Toll (TLR) desempeña un papel fundamental en el reconocimiento de patógenos y la activación de la inmunidad innata. El receptor tipo Toll 8 (TLR-8) se expresa predominantemente en células inmunitarias mieloides y la activación de este receptor estimula una amplia respuesta inmunológica. Los agonistas de TLR-8 activan las células dendríticas mieloides, los monocitos, las células dendríticas derivadas de monocitos y las células de Kupffer, lo que lleva a la producción de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias, como la interleucina 18 (IL-18), la interleucina 12 (IL-12), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). Dichos agonistas también promueven el aumento de la expresión de moléculas coestimuladoras como las células CD8<sup>+</sup>, las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MAIT, células NK) y los receptores de quimiocinas.

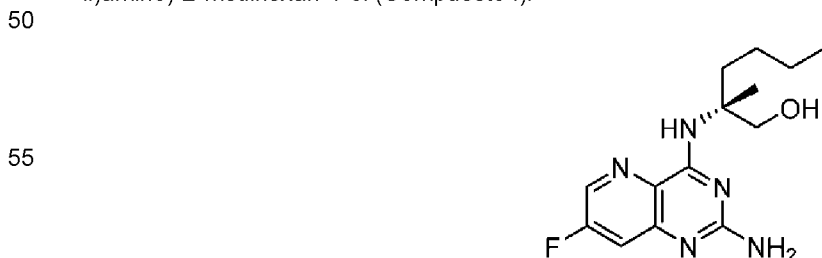
Colectivamente, la activación de estas respuestas inmunitarias innatas y adaptativas induce una respuesta inmunitaria y proporciona un beneficio terapéutico en varias afecciones que implican autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo de injertos, enfermedad injerto contra huésped (GvHD), infección, cáncer e inmunodeficiencia. Por ejemplo, con respecto a la hepatitis B, la activación de TLR8 en las células presentadoras de antígeno profesionales (pAPC) y otras células inmunitarias intrahepáticas se asocia con la inducción de IL-12 y citoquinas proinflamatorias, que se espera que aumenten las respuestas de células T específicas del HBV, activen las células NK intrahepáticas e impulsen la reconstitución de la inmunidad antiviral. Ver, por ejemplo, Wille-Reece, U. et al. J Exp Med 203, 1249-1258 (2006); Peng, G. et al., Science 309, 1380-1384 (2005); Jo, J. et al., PLoS Pathogens 10, e1004210 (2014) y Watashi, K. et al., J Biol Chem 288, 31715-31727 (2013).

La WO 2017/048727 A1 y la WO 2016/141092 A1 analizan compuestos que modulan selectivamente los receptores tipo Toll, como TLR8.

Dado el potencial para tratar una amplia variedad de enfermedades, sigue habiendo una necesidad de nuevos moduladores de los receptores tipo Toll, por ejemplo TLR-8. Se desean particularmente moduladores potentes y selectivos de TLR-8 que tengan un potencial reducido de riesgos fuera de diana.

## 45 BREVE RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

La presente invención proporciona una forma cristalina de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (Compuesto I):



caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende tres o más picos a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2°, o 24,9° 2 $\theta$  ( $\pm$ 0,2° 2 $\theta$ ), Forma I.

65

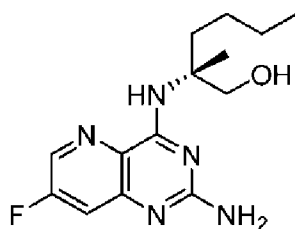
## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- La FIG. 1 muestra el patrón XRPD para la Forma I del Compuesto I.  
 La FIG. 2 muestra el termograma DSC para la Forma I del Compuesto I.  
 5 La FIG. 3 muestra la curva TGA para la Forma I del Compuesto I.  
 La FIG. 4 muestra la curva DVS para la Forma I del Compuesto I.  
 La FIG. 5 muestra el patrón XRPD para la Forma I de la sal de HCl del Compuesto I.  
 La FIG. 6 muestra el termograma DSC para la Forma I de la sal de HCl del Compuesto I.  
 La FIG. 7 muestra la curva TGA para la Forma I de la sal de HCl del Compuesto I.  
 10 La FIG. 8 muestra la curva DVS para la Forma I de la sal de HCl del Compuesto I.  
 La FIG. 9 muestra el patrón XRPD para la Forma I de la sal de HCl del Compuesto II.  
 La FIG. 10 muestra el termograma DSC para la Forma II de la sal de HCl del Compuesto I.  
 La FIG. 11 muestra la curva TGA para la Forma II de la sal de HCl del Compuesto I.  
 La FIG. 12 muestra la curva DVS para la Forma II de la sal de HCl del Compuesto I.  
 15 La FIG. 13 muestra el patrón XRPD para el ácido tartárico del Compuesto I.  
 La FIG. 14 muestra el termograma DSC para el ácido tartárico del Compuesto I.  
 La FIG. 15 muestra la curva TGA para el ácido tartárico del Compuesto I.  
 La FIG. 16 muestra la curva DVS para el ácido tartárico del Compuesto I.  
 La FIG. 17 muestra el patrón XRPD para el ácido maleico del Compuesto I.  
 20 La FIG. 18 muestra el termograma DSC para el ácido maleico del Compuesto I.  
 La FIG. 19 muestra la curva TGA para el ácido maleico del Compuesto I.  
 La FIG. 20 muestra la curva DVS para el ácido maleico del Compuesto I.  
 La FIG. 21 muestra el patrón XRPD para el ácido fumárico del Compuesto I.  
 La FIG. 22 muestra el termograma DSC para el ácido fumárico del Compuesto I.  
 25 La FIG. 23 muestra la curva TGA para el ácido fumárico del Compuesto I.  
 La FIG. 24 muestra la curva DVS para el ácido fumárico del Compuesto I.  
 La FIG. 25 muestra el patrón XRPD para el ácido metanosulfónico del Compuesto I.  
 La FIG. 26 muestra el termograma DSC para el ácido metanosulfónico del Compuesto I.  
 La FIG. 27 muestra la curva TGA para el ácido metanosulfónico del Compuesto I.  
 30 La FIG. 28 muestra la curva DVS para el ácido metanosulfónico del Compuesto I.  
 La FIG. 29 muestra el patrón XRPD para el Compuesto I amorfo.  
 La FIG. 30 muestra la curva DSC para el Compuesto I amorfo.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

## I. GENERAL

La presente divulgación resulta de los sorprendentes descubrimientos de las formas sólidas de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (Compuesto I):



50 y sales, solvatos o cocrystalos de las mismas. El Compuesto I puede adoptar una variedad de formas cristalinas, incluyendo, pero no limitadas a, la Forma I cristalina del Compuesto I, la Forma I cristalina de HCl del Compuesto I, la Forma II cristalina de HCl del Compuesto I, el ácido tartárico cristalino del Compuesto I, el ácido maleico cristalino del Compuesto I, el ácido fumárico cristalino del Compuesto I, el ácido metanosulfónico cristalino del Compuesto I y el Compuesto I amorfo. El Compuesto I puede formar una mezcla de dos o más formas cristalinas, o formar una única forma cristalina sustancialmente libre de otras formas cristalinas.

60 Los patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD) proporcionados en la presente de las formas sólidas de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (Compuesto I) se recogieron usando radiación Cu K $\alpha$ .

## II. DEFINICIONES

65 Como se usan en la presente memoria descriptiva, se pretende que las siguientes palabras y frases tengan en general el significado que se expone a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan

indique lo contrario.

"Hidrato" se refiere a un complejo formado por la combinación del Compuesto I y agua. El término incluye tanto los hidratos estequiométricos como los no estequiométricos.

"Solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación del Compuesto I y un solvente.

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

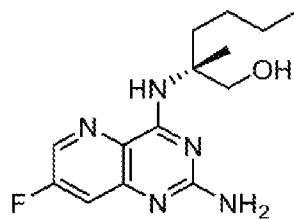
"Alcohol" se refiere a un solvente que tiene un grupo hidroxilo. Los alcoholes representativos pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, como C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y cualquier número adecuado de grupos hidroxilo, como 1-3. Los alcoholes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, etc.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, cuando se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del sujeto a tratar, el peso y la edad del sujeto, la gravedad del estado de la enfermedad, la forma de administración y similares, que pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica.

"Sustancialmente libre de otras formas cristalinas del Compuesto I" se refiere a una forma cristalina del Compuesto I que contiene menos del 10% de otras formas cristalinas del Compuesto I. Por ejemplo, sustancialmente libre puede referirse a una forma cristalina del Compuesto I que contiene menos del 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1% de otras formas cristalinas del Compuesto I. Preferiblemente, sustancialmente libre se refiere a una forma cristalina del Compuesto I que contiene menos del 5% de otras formas cristalinas del Compuesto I. Preferiblemente, sustancialmente libre se refiere a una forma cristalina del Compuesto I que contiene menos del 1% de otras formas cristalinas del Compuesto I.

### III. FORMAS SÓLIDAS DEL COMPUESTO I

La presente invención proporciona una forma sólida cristalina de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (Compuesto I; consultar la Patente de Estados Unidos N° 9.670.205). También se describen, pero no forman parte de la invención, formas amorfas, así como formas de sal, solvato e hidrato. La presente invención proporciona una forma cristalina del Compuesto I que tiene la estructura:

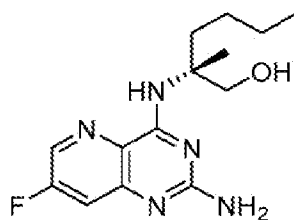


El Compuesto I puede adoptar una variedad de formas cristalinas, incluyendo, pero no limitadas a, la forma I, una sal de HCl, una Forma I de la sal de HCl, una Forma II de la sal de HCl, ácido tartárico del Compuesto I, ácido maleico del Compuesto I, ácido fumárico del Compuesto I y ácido metanosulfónico del Compuesto I. El Compuesto I puede formar una mezcla de dos o más formas cristalinas, o formar una única forma cristalina sustancialmente libre de otras formas cristalinas. El Compuesto I también puede adoptar una forma sólida amorfa.

La presente invención proporciona el compuesto: Forma I de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol

#### **Forma I**

La presente invención proporciona una forma cristalina de (R)- 2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol, en donde la forma cristalina es la Forma I. La presente invención proporciona una forma cristalina de (R)- 2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (Compuesto I):



10 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende tres o más picos a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2°, o 24,9° 2θ (±0,2° 2θ), Forma I.

15 En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve picos a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2°, o 24,9° 2θ (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2° o 24,9° 2θ (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende cinco o más picos a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2° o 24,9° 2θ (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende seis o más picos a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2° o 24,9° 2θ (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende siete o más picos a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2° o 24,9° 2θ (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende ocho o más picos a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2°, o 24,9° 2θ (±0,2° 2θ).

25 En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende picos a 15,5°, 21,4° y 21,9° (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, el patrón XRPD comprende además uno, dos, tres, cuatro o más picos adicionales a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 23,2°, o 24,9° 2θ (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 23,2° o 24,9° 2θ (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 23,2° o 24,9° 2θ (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, el patrón XRPD comprende además tres o más picos adicionales a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 23,2° o 24,9° 2θ (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, el patrón XRPD comprende además cuatro o más picos adicionales a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 23,2° o 24,9° 2θ (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, el patrón XRPD comprende además picos adicionales a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 23,2° y 24,9° 2θ (±0,2° 2θ).

35 En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende picos a 10,9°, 13,2° y 14,7° 2θ (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, el patrón XRPD comprende además uno, dos, tres, cuatro o más picos adicionales a 11,5°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2° o 24,9° 2θ (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 11,5°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2° o 24,9° 2θ (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 11,5°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2° o 24,9° 2θ (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, el patrón XRPD comprende además tres o más picos adicionales a 11,5°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2° o 24,9° 2θ (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, el patrón XRPD comprende además cuatro o más picos adicionales a 11,5°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2° o 24,9° 2θ (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, el patrón XRPD comprende además picos adicionales a 11,5°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2° y 24,9° 2θ (±0,2° 2θ).

45 En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a 10,9°, 13,2°, 14,7°, 15,5°, 21,4° o 21,9° (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 10,9°, 13,2°, 14,7°, 15,5°, 21,4° o 21,9° (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende cinco o más picos a 10,9°, 13,2°, 14,7°, 15,5°, 21,4° o 21,9° (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende picos a 10,9°, 13,2°, 14,7°, 15,5°, 21,4° y 21,9° (±0,2° 2θ).

50 En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende picos a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2° y 24,9° 2θ (±0,2° 2θ). En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por una celda unitaria determinada por cristalografía de rayos X de cristal único de las siguientes dimensiones: a = 8,0344 (2) Å; b = 8,0344 (2) Å; c = 23,7871 (7) Å; α = 90°; β = 90°; y γ = 90°. En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1.

55 En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma con un inicio de aproximadamente 164°C. En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 2. En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por una curva de análisis termogravimétrico (TGA) de la FIG. 3. En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por una curva de sorción dinámica de vapor (DVS) de la FIG. 4.

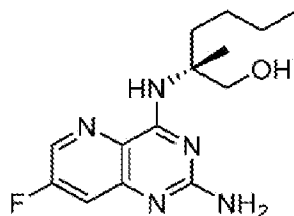
60 En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por uno o más de los siguientes: (a) un patrón XRPD que comprende picos a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2°, y 24,9° 2θ (±0,2° 2θ); (b) una celda unitaria según se determina mediante cristalografía de rayos X de cristal único de las siguientes dimensiones: a = 8,0344 (2)

5 Å; b = 8,0344 (2) Å; c = 23,7871 (7) Å;  $\alpha = 90^\circ$ ;  $\beta = 90^\circ$ ; y  $\gamma = 90^\circ$ ; y (c) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma con un inicio de aproximadamente 164°C. En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por dos o más de lo siguiente: (a) un patrón XRPD que comprende picos a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2°, y 24,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ); (b) una celda unitaria según se determina por cristalografía de rayos X de cristal único de las siguientes dimensiones: a = 8,0344 (2) Å; b = 8,0344 (2) Å; c = 23,7871 (7) Å;  $\alpha = 90^\circ$ ;  $\beta = 90^\circ$ ; y  $\gamma = 90^\circ$ ; y (c) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma con un inicio de aproximadamente 164°C. En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por lo siguiente: (a) un patrón XRPD que comprende picos a 10,9°, 13,2°, 14,7°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2°, y 24,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ); (b) una celda unitaria determinada por cristalografía de rayos X de cristal único de las siguientes dimensiones: a = 8,0344 (2) Å; b = 8,0344 (2) Å; c = 23,7871 (7) Å;  $\alpha = 90^\circ$ ;  $\beta = 90^\circ$ ; y  $\gamma = 90^\circ$ ; y (c) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma con un inicio de aproximadamente 164°C.

15 En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por uno o más de los siguientes: (a) un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1; (b) una celda unitaria determinada mediante cristalografía de rayos X de cristal único de las siguientes dimensiones: a = 8,0344 (2) Å; b = 8,0344 (2) Å; c = 23,7871 (7) Å;  $\alpha = 90^\circ$ ;  $\beta = 90^\circ$ ; y  $\gamma = 90^\circ$ ; (c) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 2; (d) una curva de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 3; y (e) una curva de sorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 4. En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por dos o más de lo siguiente: (a) un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1; (b) una celda unitaria determinada por cristalografía de rayos X de cristal único de las siguientes dimensiones: a = 8,0344 (2) Å; b = 8,0344 (2) Å; c = 23,7871 (7) Å;  $\alpha = 90^\circ$ ;  $\beta = 90^\circ$ ; y  $\gamma = 90^\circ$ ; (c) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 2; (d) una curva de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 3; y (e) una curva de sorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 4. En algunas realizaciones, la Forma I se caracteriza por lo siguiente: (a) un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1; (b) una celda unitaria determinada por cristalografía de rayos X de cristal único de las siguientes dimensiones: a = 8,0344 (2) Å; b = 8,0344 (2) Å; c = 23,7871 (7) Å;  $\alpha = 90^\circ$ ;  $\beta = 90^\circ$ ; y  $\gamma = 90^\circ$ ; (c) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 2; (d) una curva de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 3; y (e) una curva de sorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 4.

### 30 Sal de HCl, Forma I (compuesto de referencia)

También se divulga, pero no forma parte de la invención, una forma cristalina de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol, en donde la forma cristalina es la Forma I de la sal de HCl. La forma cristalina de clorhidrato de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol:



45 puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a 6,1°, 12,2°, 15,0°, 17,3°, 17,8°, 18,9°, 20,3°, 23,2° o 24,1° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ), Forma I de la sal de clorhidrato.

La Forma I de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve picos a 6,1°, 12,2°, 15,0°, 17,3°, 17,8°, 18,9°, 20,3°, 23,2°, o 24,1° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ), Forma I de la sal de clorhidrato. La Forma I de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 6,1°, 12,2°, 15,0°, 17,3°, 17,8°, 18,9°, 20,3°, 23,2°, o 24,1° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ), Forma I de la sal de clorhidrato. La Forma I de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cinco o más picos a 6,1°, 12,2°, 15,0°, 17,3°, 17,8°, 18,9°, 20,3°, 23,2°, o 24,1° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ), Forma I de la sal de clorhidrato. La Forma I de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende seis o más picos a 6,1°, 12,2°, 15,0°, 17,3°, 17,8°, 18,9°, 20,3°, 23,2°, o 24,1° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ), Forma I de la sal de clorhidrato. La Forma I de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende siete o más picos a 6,1°, 12,2°, 15,0°, 17,3°, 17,8°, 18,9°, 20,3°, 23,2°, o 24,1° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ), Forma I de la sal de clorhidrato. La Forma I de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende ocho o más picos a 6,1°, 12,2°, 15,0°, 17,3°, 17,8°, 18,9°, 20,3°, 23,2°, o 24,1° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ), Forma I de la sal de clorhidrato.

60 La Forma I de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 6,1°, 15,0° y 17,8° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 12,2°, 17,3°, 18,9°, 20,3°, 23,2°, o 24,1° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 12,2°, 17,3°, 18,9°, 20,3°, 23,2°, o 24,1° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además tres o más picos adicionales a 12,2°, 17,3°, 18,9°, 20,3°, 23,2°, o 24,1° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón

XRPD comprende además cuatro o más picos adicionales a 12,2°, 17,3°, 18,9°, 20,3°, 23,2°, o 24,1° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cinco o más picos adicionales a 12,2°, 17,3°, 18,9°, 20,3°, 23,2°, o 24,1° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ).

5 La Forma I de la sal de clorhidrato se caracteriza por un patrón XRPD que comprende picos a 12,2°, 18,9° y 24,1° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 6,1°, 15,0°, 17,3°, 17,8°, 20,3° o 23,2° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 6,1°, 15,0°, 17,3°, 17,8°, 20,3° o 23,2° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además tres o más picos adicionales a 6,1°, 15,0°, 17,3°, 17,8°, 20,3° o 23,2° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD  
10 comprende además cuatro o más picos adicionales a 6,1°, 15,0°, 17,3°, 17,8°, 20,3° o 23,2° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cinco o más picos adicionales a 6,1°, 15,0°, 17,3°, 17,8°, 20,3° o 23,2° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ).

15 La Forma I de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a 6,1°, 12,2°, 15,0°, 17,8°, 18,9°, o 24,1° 2 $\theta$  2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). La Forma I de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 6,1°, 12,2°, 15,0°, 17,8°, 18,9°, o 24,1° 2 $\theta$  2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). La Forma I de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cinco o más picos a 6,1°, 12,2°, 15,0°, 17,8°, 18,9°, o 24,1° 2 $\theta$  2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). La Forma I de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 6,1°, 12,2°, 15,0°, 17,8°, 18,9° y 24,1° 2 $\theta$  2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ).

20 La Forma I de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 6,1°, 12,2°, 15,0°, 17,3°, 17,8°, 18,9°, 20,3°, 23,2° y 24,1° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). La Forma I de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 5.

25 La Forma I de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma con un inicio de aproximadamente 135°C. La Forma I de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 6. La Forma I de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por una curva de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 7. La Forma I de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por una curva de sorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 8.

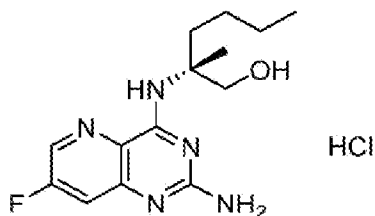
30 La Forma I de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por: (a) un patrón XRPD que comprende picos a 6,1°, 12,2°, 15,0°, 17,3°, 17,8°, 18,9°, 20,3°, 23,2° y 24,1° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ); y (b) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma con un inicio de aproximadamente 135°C. La Forma I de la sal clorhidrato puede caracterizarse por dos o más de los siguientes: (a) un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 5; (b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 6; (c) una curva de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 7; y (d) una curva de sorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 8.

#### 40 **Sal de HCl, Forma II (compuesto de referencia)**

También se divulga, pero no forma parte de la invención, una forma cristalina de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol, en donde la forma cristalina es la Forma II de la sal de HCl. La forma cristalina de clorhidrato de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol:

45

50



55

puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a 7,1°, 9,7°, 14,3°, 15,3°, 16,1°, 19,1°, 22,5°, 24,0°, o 26,0° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ), Forma II de la sal de clorhidrato.

60 La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve picos a 7,1°, 9,7°, 14,3°, 15,3°, 16,1°, 19,1°, 22,5°, 24,0°, o 26,0° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 7,1°, 9,7°, 14,3°, 15,3°, 16,1°, 19,1°, 22,5°, 24,0°, o 26,0° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cinco o más picos a 7,1°, 9,7°, 14,3°, 15,3°, 16,1°, 19,1°, 22,5°, 24,0°, o 26,0° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende seis o más picos a 7,1°, 9,7°, 14,3°,  
65 15,3°, 16,1°, 19,1°, 22,5°, 24,0°, o 26,0° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un

patrón XRPD que comprende siete o más picos a 7,1°, 9,7°, 14,3°, 15,3°, 16,1°, 19,1°, 22,5°, 24,0°, o 26,0° 2θ (±0,2° 2θ). La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende ocho o más picos a 7,1°, 9,7°, 14,3°, 15,3°, 16,1°, 19,1°, 22,5°, 24,0°, o 26,0° 2θ (±0,2° 2θ).

5 La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 7,1°, 15,3° y 24,0° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 9,7°, 14,3°, 16,1°, 19,1°, 22,5° o 26,0° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 9,7°, 14,3°, 16,1°, 19,1°, 22,5°, o 26,0° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además tres o más picos adicionales a 9,7°, 14,3°, 16,1°, 19,1°, 22,5° o 26,0° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD  
10 comprende además cuatro o más picos adicionales a 9,7°, 14,3°, 16,1°, 19,1°, 22,5°, o 26,0° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cinco o más picos adicionales a 9,7°, 14,3°, 16,1°, 19,1°, 22,5° o 26,0° 2θ (±0,2° 2θ).

15 La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 14,3°, 16,1° y 26,0° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 7,1°, 9,7°, 15,3°, 19,1°, 22,5° o 24,0° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 7,1°, 9,7°, 15,3°, 19,1°, 22,5°, o 24,0° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además tres o más picos adicionales a 7,1°, 9,7°, 15,3°, 19,1°, 22,5° o 24,0° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD  
20 comprende además cuatro o más picos adicionales a 7,1°, 9,7°, 15,3°, 19,1°, 22,5°, o 24,0° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cinco o más picos adicionales a 7,1°, 9,7°, 15,3°, 19,1°, 22,5° o 24,0° 2θ (±0,2° 2θ).

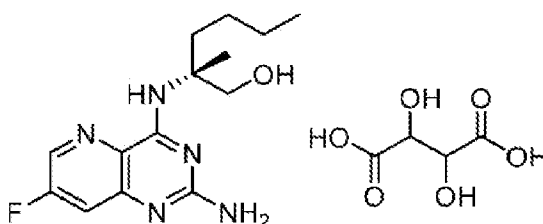
25 La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a 7,1°, 14,3°, 15,3°, 16,1°, 24,0°, o 26,0° 2θ (±0,2° 2θ). La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 7,1°, 14,3°, 15,3°, 16,1°, 24,0°, o 26,0° 2θ (±0,2° 2θ). La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cinco o más picos a 7,1°, 14,3°, 15,3°, 16,1°, 24,0°, o 26,0° 2θ (±0,2° 2θ). La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 7,1°, 14,3°, 15,3°, 16,1°, 24,0°, y 26,0° 2θ (±0,2° 2θ).

30 La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 7,1°, 9,7°, 14,3°, 15,3°, 16,1°, 19,1°, 22,5°, 24,0° y 26,0° 2θ (±0,2° 2θ). La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 9. La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma con un inicio de aproximadamente 58°C. La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por un termograma DSC  
35 sustancialmente como se muestra en la FIG. 10. La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por una curva de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 11. La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por una curva de sorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 12.

40 La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por (a) un patrón XRPD que comprende picos a 7,1°, 9,7°, 14,3°, 15,3°, 16,1°, 19,1°, 22,5°, 24,0° y 26,0° 2θ (±0,2° 2θ); y (b) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma con un inicio de aproximadamente 58°C. La Forma II de la sal de clorhidrato puede caracterizarse por dos o más de los siguientes: a) un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 9; b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 10; c) una curva de análisis  
45 termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 11; y d) una curva de sorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 12.

### Ácido tartárico (compuesto de referencia)

50 También se divulga, pero no forma parte de la invención, una forma cristalina de tartrato de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol, en donde la forma cristalina es la sal de tartrato. También se divulga, pero no forma parte de la invención, una forma cristalina de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol, en donde la forma cristalina es el cocrystal del Ácido Tartárico del Compuesto I. La forma cristalina del ácido tartárico de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol:



puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a 6,3°, 9,9°, 12,5°, 17,7°, 18,3°, 19,2°, 23,4°, 25,7°, o 28,1° 2θ (±0,2° 2θ), ácido tartárico del Compuesto I.

El ácido tartárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 6,3°, 9,9°, 12,5°, 17,7°, 18,3°, 19,2°, 23,4°, 25,7° o 28,1° 2θ (±0,2° 2θ). El ácido tartárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cinco o más picos a 6,3°, 9,9°, 12,5°, 17,7°, 18,3°, 19,2°, 23,4°, 25,7° o 28,1° 2θ (±0,2° 2θ). El ácido tartárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende seis o más picos a 6,3°, 9,9°, 12,5°, 17,7°, 18,3°, 19,2°, 23,4°, 25,7° o 28,1° 2θ (±0,2° 2θ). El ácido tartárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende siete o más picos a 6,3°, 9,9°, 12,5°, 17,7°, 18,3°, 19,2°, 23,4°, 25,7° o 28,1° 2θ (±0,2° 2θ). El ácido tartárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende ocho o más picos a 6,3°, 9,9°, 12,5°, 17,7°, 18,3°, 19,2°, 23,4°, 25,7°, o 28,1° 2θ (±0,2° 2θ).

El ácido tartárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 6,3°, 18,3° y 23,4° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 9,9°, 12,5°, 17,7°, 19,2°, 25,7° o 28,1° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 9,9°, 12,5°, 17,7°, 19,2°, 25,7°, o 28,1° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además tres o más picos adicionales a 9,9°, 12,5°, 17,7°, 19,2°, 25,7°, o 28,1° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cuatro o más picos adicionales a 9,9°, 12,5°, 17,7°, 19,2°, 25,7°, o 28,1° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cinco o más picos adicionales a 9,9°, 12,5°, 17,7°, 19,2°, 25,7°, o 28,1° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además picos adicionales a 9,9°, 12,5°, 17,7°, 19,2°, 25,7° y 28,1° 2θ (±0,2° 2θ).

El ácido tartárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 9,9°, 12,5° y 17,7° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 6,3°, 18,3°, 19,2°, 23,4°, 25,7° o 28,1° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 6,3°, 18,3°, 19,2°, 23,4°, 25,7°, o 28,1° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además tres o más picos adicionales a 6,3°, 18,3°, 19,2°, 23,4°, 25,7°, o 28,1° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cuatro o más picos adicionales a 6,3°, 18,3°, 19,2°, 23,4°, 25,7°, o 28,1° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cinco o más picos adicionales a 6,3°, 18,3°, 19,2°, 23,4°, 25,7°, o 28,1° 2θ (±0,2° 2θ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además picos adicionales a 6,3°, 18,3°, 19,2°, 23,4°, 25,7° y 28,1° 2θ (±0,2° 2θ).

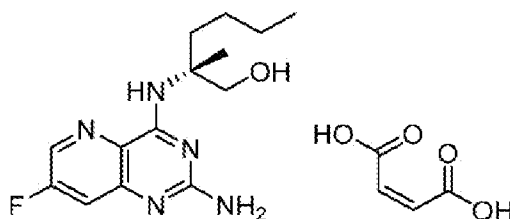
El ácido tartárico del Compuesto I puede caracterizarse por tres o más picos XRPD a 6,3°, 9,9°, 12,5°, 17,7°, 18,3°, o 23,4° 2θ (±0,2° 2θ). El ácido tartárico del Compuesto I puede caracterizarse por cuatro o más picos XRPD a 6,3°, 9,9°, 12,5°, 17,7°, 18,3° o 23,4° 2θ (±0,2° 2θ). El ácido tartárico del Compuesto I puede caracterizarse por cinco o más picos XRPD a 6,3°, 9,9°, 12,5°, 17,7°, 18,3° o 23,4° 2θ (±0,2° 2θ). El ácido tartárico del Compuesto I puede caracterizarse por picos XRPD a 6,3°, 9,9°, 12,5°, 17,7°, 18,3° y 23,4° 2θ (±0,2° 2θ).

El ácido tartárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 6,3°, 9,9°, 12,5°, 17,7°, 18,3°, 19,2°, 23,4°, 25,7° y 28,1° 2θ (±0,2° 2θ). El ácido tartárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 13. El ácido tartárico del Compuesto I puede caracterizarse por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma con un inicio de aproximadamente 157°C. El ácido tartárico del Compuesto I puede caracterizarse por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 14. El ácido tartárico del Compuesto I puede caracterizarse por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 15. El ácido tartárico del Compuesto I puede caracterizarse por una curva de sorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 16.

El ácido tartárico del Compuesto I puede caracterizarse por: (a) un patrón XRPD que comprende picos a 6,3°, 9,9°, 12,5°, 17,7°, 18,3°, 19,2°, 23,4°, 25,7° y 28,1° 2θ (±0,2° 2θ); y (b) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma con un inicio de aproximadamente 157°C. El ácido tartárico del Compuesto I puede caracterizarse por dos o más de: (a) un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 13; (b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 14; (c) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 15; o (d) una curva de sorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 16.

#### **Ácido maleico (compuesto de referencia)**

También se divulga, pero no forma parte de la invención, una forma cristalina de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol, en donde la forma cristalina es la sal de maleato. También se divulga, pero no forma parte de la invención, una forma cristalina de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol, en donde la forma cristalina es el cocrystal del ácido maleico del Compuesto I. La forma cristalina del ácido maleico de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol:



5 puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a 7,3°, 8,4°, 8,8°, 13,9°, 15,6°, 17,7°, 20,7°, 24,7°, o 27,4° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ), Ácido maleico del Compuesto I.

15 El ácido maleico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 7,3°, 8,4°, 8,8°, 13,9°, 15,6°, 17,7°, 20,7°, 24,7° o 27,4° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido maleico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cinco o más picos a 7,3°, 8,4°, 8,8°, 13,9°, 15,6°, 17,7°, 20,7°, 24,7° o 27,4° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido maleico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende seis o más picos a 7,3°, 8,4°, 8,8°, 13,9°, 15,6°, 17,7°, 20,7°, 24,7° o 27,4° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido maleico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende siete o más picos a 7,3°, 8,4°, 8,8°, 13,9°, 15,6°, 17,7°, 20,7°, 24,7° o 27,4° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido maleico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende ocho o más picos a 7,3°, 8,4°, 8,8°, 13,9°, 15,6°, 17,7°, 20,7°, 24,7° o 27,4° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ).

25 El ácido maleico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 7,3°, 17,7° y 24,7° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 8,4°, 8,8°, 13,9°, 15,6°, 20,7°, o 27,4° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 8,4°, 8,8°, 13,9°, 15,6°, 20,7°, o 27,4° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además tres o más picos adicionales a 8,4°, 8,8°, 13,9°, 15,6°, 20,7°, o 27,4° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cuatro o más picos adicionales a 8,4°, 8,8°, 13,9°, 15,6°, 20,7°, o 27,4° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cinco o más picos adicionales a 8,4°, 8,8°, 13,9°, 15,6°, 20,7°, o 27,4° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además picos adicionales a 8,4°, 8,8°, 13,9°, 15,6°, 20,7° y 27,4° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ).

35 El ácido maleico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 13,9°, 15,6° y 27,4° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 7,3°, 8,4°, 8,8°, 17,7°, 20,7°, o 24,7° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 7,3°, 8,4°, 8,8°, 17,7°, 20,7° o 24,7° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además tres o más picos adicionales a 7,3°, 8,4°, 8,8°, 17,7°, 20,7° o 24,7° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cuatro o más picos adicionales a 7,3°, 8,4°, 8,8°, 17,7°, 20,7° o 24,7° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cinco o más picos adicionales a 7,3°, 8,4°, 8,8°, 17,7°, 20,7° o 24,7° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además picos adicionales a 7,3°, 8,4°, 8,8°, 17,7°, 20,7° y 24,7° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ).

45 El ácido maleico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a 7,3°, 13,9°, 15,6°, 17,7°, 24,7° o 27,4° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido maleico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 7,3°, 13,9°, 15,6°, 17,7°, 24,7° o 27,4° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido maleico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cinco o más picos a 7,3°, 13,9°, 15,6°, 17,7°, 24,7° o 27,4° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido maleico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 7,3°, 13,9°, 15,6°, 17,7°, 24,7° y 27,4° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ).

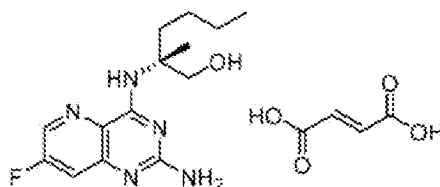
50 El ácido maleico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 7,3°, 8,4°, 8,8°, 13,9°, 15,6°, 17,7°, 20,7°, 24,7° y 27,4° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido maleico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 17. El ácido maleico del Compuesto I puede caracterizarse por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma con un inicio de aproximadamente 143°C. El ácido maleico del Compuesto I puede caracterizarse por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 18. El ácido maleico del Compuesto I puede caracterizarse por una curva de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 19. El ácido maleico del Compuesto I puede caracterizarse por una curva de sorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 20.

60 El ácido maleico del Compuesto I puede caracterizarse por: (a) un patrón XRPD que comprende picos a 7,3°, 8,4°, 8,8°, 13,9°, 15,6°, 17,7°, 20,7°, 24,7° y 27,4° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ); y (b) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma con un inicio de aproximadamente 143°C. El ácido maleico del Compuesto I puede caracterizarse por dos o más de los siguientes: (a) un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 17; (b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 18; (c) una curva de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 19; o (d) una curva de sorción dinámica de

vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 20.

### Ácido fumárico (compuesto de referencia)

También se divulga, pero no forma parte de la invención, una forma cristalina de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol, en donde la forma cristalina es la sal de fumarato. También se divulga, pero no forma parte de la invención, una forma cristalina de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol, en donde la forma cristalina es el cocrystal de ácido fumárico del Compuesto I. La forma cristalina del ácido fumárico de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol:



puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a 6,7°, 8,3°, 10,1°, 12,6°, 16,1°, 18,5°, 20,6°, 25,2° o 27,6° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ), ácido fumárico del Compuesto I.

El ácido fumárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 6,7°, 8,3°, 10,1°, 12,6°, 16,1°, 18,5°, 20,6°, 25,2° o 27,6° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido fumárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cinco o más picos a 6,7°, 8,3°, 10,1°, 12,6°, 16,1°, 18,5°, 20,6°, 25,2° o 27,6° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido fumárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende seis o más picos a 6,7°, 8,3°, 10,1°, 12,6°, 16,1°, 18,5°, 20,6°, 25,2° o 27,6° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido fumárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende siete o más picos a 6,7°, 8,3°, 10,1°, 12,6°, 16,1°, 18,5°, 20,6°, 25,2° o 27,6° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido fumárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende ocho o más picos a 6,7°, 8,3°, 10,1°, 12,6°, 16,1°, 18,5°, 20,6°, 25,2° o 27,6° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ).

El ácido fumárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 6,7°, 8,3° y 25,2° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 10,1°, 12,6°, 16,1°, 18,5°, 20,6°, o 27,6° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 10,1°, 12,6°, 16,1°, 18,5°, 20,6° o 27,6° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además tres o más picos adicionales a 10,1°, 12,6°, 16,1°, 18,5°, 20,6° o 27,6° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cuatro o más picos adicionales a 10,1°, 12,6°, 16,1°, 18,5°, 20,6°, o 27,6° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cinco o más picos adicionales a 10,1°, 12,6°, 16,1°, 18,5°, 20,6° o 27,6° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además picos adicionales a 10,1°, 12,6°, 16,1°, 18,5°, 20,6° y 27,6° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ).

El ácido fumárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 18,5°, 20,6° y 27,6° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 6,7°, 8,3°, 10,1°, 12,6°, 16,1°, o 25,2° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 6,7°, 8,3°, 10,1°, 12,6°, 16,1°, o 25,2° 2 $\theta$  2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además tres o más picos adicionales a 6,7°, 8,3°, 10,1°, 12,6°, 16,1°, o 25,2° 2 $\theta$  2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cuatro o más picos adicionales a 6,7°, 8,3°, 10,1°, 12,6°, 16,1°, o 25,2° 2 $\theta$  2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cinco o más picos adicionales a 6,7°, 8,3°, 10,1°, 12,6°, 16,1°, o 25,2° 2 $\theta$  2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además picos adicionales a 6,7°, 8,3°, 10,1°, 12,6°, 16,1° o 25,2° 2 $\theta$  2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ).

El ácido fumárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a 6,7°, 8,3°, 18,5°, 20,6°, 25,2° o 27,6° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido fumárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 6,7°, 8,3°, 18,5°, 20,6°, 25,2° o 27,6° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido fumárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cinco o más picos a 6,7°, 8,3°, 18,5°, 20,6°, 25,2° o 27,6° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido fumárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 6,7°, 8,3°, 18,5°, 20,6°, 25,2° y 27,6° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ).

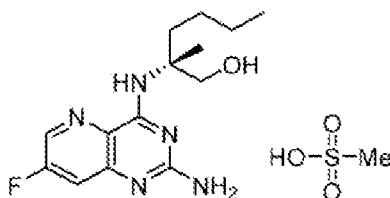
El ácido fumárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 6,7°, 8,3°, 10,1°, 12,6°, 16,1°, 18,5°, 20,6°, 25,2° y 27,6° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido fumárico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 21. El ácido fumárico del Compuesto I puede caracterizarse por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma con un inicio de aproximadamente 70°C. Opcionalmente, el termograma DSC tiene una segunda endoterma con un inicio de aproximadamente 167°C. El ácido fumárico del Compuesto I puede caracterizarse por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 22. El ácido fumárico del Compuesto I puede caracterizarse por una curva de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 23. El ácido fumárico del

Compuesto I puede caracterizarse por una curva de sorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 24.

El ácido fumárico del Compuesto I puede caracterizarse por: (a) un patrón XRPD que comprende picos a 6,7°, 8,3°, 10,1°, 12,6°, 16,1°, 18,5°, 20,6°, 25,2° y 27,6° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ); y (b) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma con un primer inicio de aproximadamente 70°C, y un segundo inicio de aproximadamente 167°C. El ácido fumárico del Compuesto I puede caracterizarse por dos o más de: (a) un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 21; (b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 22; (c) una curva de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 23; o (d) una curva de sorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 24.

### Ácido metanosulfónico (compuesto de referencia)

También se divulga, pero no forma parte de la invención, una forma cristalina de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol, en donde la forma cristalina es la sal de mesilato. También se divulga, pero no forma parte de la invención, una forma cristalina de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol, en donde la forma cristalina es el cocrystal de ácido metanosulfónico del Compuesto I. La forma cristalina del ácido metanosulfónico de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol:



puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a 5,4°, 10,4°, 10,8°, 15,8°, 17,3°, 18,1°, 20,5°, 20,8°, o 23,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ), ácido metanosulfónico del Compuesto I.

El ácido metanosulfónico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 5,4°, 10,4°, 10,8°, 15,8°, 17,3°, 18,1°, 20,5°, 20,8° o 23,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido metanosulfónico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cinco o más picos a 5,4°, 10,4°, 10,8°, 15,8°, 17,3°, 18,1°, 20,5°, 20,8° o 23,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido metanosulfónico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende seis o más picos a 5,4°, 10,4°, 10,8°, 15,8°, 17,3°, 18,1°, 20,5°, 20,8° o 23,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido metanosulfónico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende siete o más picos a 5,4°, 10,4°, 10,8°, 15,8°, 17,3°, 18,1°, 20,5°, 20,8° o 23,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido metanosulfónico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende ocho o más picos a 5,4°, 10,4°, 10,8°, 15,8°, 17,3°, 18,1°, 20,5°, 20,8° o 23,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ).

El ácido metanosulfónico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 5,4°, 18,1° y 20,5° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 10,4°, 10,8°, 15,8°, 17,3°, 20,8°, o 23,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 10,4°, 10,8°, 15,8°, 17,3°, 20,8° o 23,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además tres o más picos adicionales a 10,4°, 10,8°, 15,8°, 17,3°, 20,8° o 23,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cuatro o más picos adicionales a 10,4°, 10,8°, 15,8°, 17,3°, 20,8° o 23,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cinco o más picos adicionales a 10,4°, 10,8°, 15,8°, 17,3°, 20,8° o 23,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ).

El ácido metanosulfónico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 15,8°, 20,8° y 23,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 5,4°, 10,4°, 10,8°, 17,3°, 18,1°, o 20,5° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 5,4°, 10,4°, 10,8°, 17,3°, 18,1°, o 20,5° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además tres o más picos adicionales a 5,4°, 10,4°, 10,8°, 17,3°, 18,1°, o 20,5° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cuatro o más picos adicionales a 5,4°, 10,4°, 10,8°, 17,3°, 18,1°, o 20,5° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además cinco o más picos adicionales a 5,4°, 10,4°, 10,8°, 17,3°, 18,1°, o 20,5° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). Opcionalmente, el patrón XRPD comprende además picos adicionales a 5,4°, 10,4°, 10,8°, 17,3°, 18,1°, y 20,5° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ).

El ácido metanosulfónico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a 5,4°, 18,1°, 15,8°, 20,5°, 20,8° o 23,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido metanosulfónico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 5,4°, 18,1°, 15,8°, 20,5°, 20,8° o 23,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido metanosulfónico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende cinco o más picos a 5,4°, 18,1°, 15,8°, 20,5°, 20,8° o 23,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido metanosulfónico del Compuesto I puede

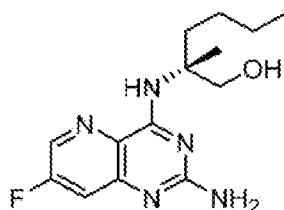
caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 5,4°, 18,1°, 15,8°, 20,5°, 20,8°, y 23,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ).

El ácido metanosulfónico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD que comprende picos a 5,4°, 10,4°, 10,8°, 15,8°, 17,3°, 18,1°, 20,5°, 20,8° y 23,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ). El ácido metanosulfónico del Compuesto I puede caracterizarse por un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 25. El ácido metanosulfónico del Compuesto I puede caracterizarse por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma con un inicio de aproximadamente 30°C. Opcionalmente, el termograma DSC puede caracterizarse por un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 25. Opcionalmente, el termograma DSC tiene una segunda endoterma con un inicio de aproximadamente 147°C. El ácido metanosulfónico del Compuesto I puede caracterizarse por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 26. El ácido metanosulfónico del Compuesto I puede caracterizarse por una curva de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 27. El ácido metanosulfónico del Compuesto I puede caracterizarse por una curva de sorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 28.

El ácido metanosulfónico del Compuesto I puede caracterizarse por: (a) un patrón XRPD que comprende picos a 5,4°, 10,4°, 10,8°, 15,8°, 17,3°, 18,1°, 20,5°, 20,8°, y 23,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ); y (b) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una primera endoterma con un inicio de aproximadamente 30°C y una segunda endoterma con un inicio de aproximadamente 147°C. El ácido metanosulfónico del Compuesto I puede caracterizarse por dos o más de: (a) un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 25; (b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 26; (c) una curva de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 27; o (d) una curva de absorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 28.

#### **Compuesto I amorfo (compuesto de referencia)**

También se divulga, pero no forma parte de la invención, una forma sólida amorfa de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol:



El Compuesto I amorfo puede caracterizarse por un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 29. El Compuesto I amorfo puede caracterizarse por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 30. El Compuesto I amorfo puede caracterizarse por uno o más de: (a) un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 29; o (b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 30.

#### **IV. MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE FORMAS SÓLIDAS DEL COMPUESTO I**

Las formas sólidas del Compuesto I pueden prepararse mediante una variedad de métodos. Por ejemplo, el Compuesto I puede disolverse en un sistema de solvente único y dejarse cristalizar. Alternativamente, el Compuesto I puede cristalizarse a partir de un sistema de dos solventes disolviendo el Compuesto I en un solvente (un buen solvente) y luego añadiendo a la mezcla un antisolvente (un mal solvente) haciendo que cristalice el Compuesto I.

El solvente puede ser cualquier solvente adecuado para formar una solución. Típicamente, el solvente puede ser un solvente polar, que en algunas realizaciones es un solvente prótico. Otros solventes adecuados incluyen solventes no polares. Los solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, alcanos como heptanos, hexanos y ciclohexano, éter de petróleo, alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (metanol, etanol, propanol, isopropanol), etilenglicol y polietilenglicol como PEG400, alcanos como acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo, acetonitrilo, alcanonas como acetona, butanona, metiletilcetona (MEK), metilpropilcetona (MPK) y metilisobutilcetona (MIBK), éteres como éter dietílico, metil-t-butil éter, tetrahydrofurano, metil-tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxi etano y 1,4-dioxano, aromáticos como benceno y tolueno, solventes halogenados como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono, dimetilsulfóxido (DMSO) y dimetilformamida (DMF). Los solventes adecuados también incluyen, entre otros, alcoholes halogenados C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (trifluorometanol, trifluoroetanol (TFE), hexafluoroisopropanol (HFIPA)). Por ejemplo, el solvente puede ser un solvente aprótico polar como diclorometano, N-metilpirrolidona, tetrahydrofurano, acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, dimetilformamida (DMF), acetonitrilo (AcCN), dimetilsulfóxido (DMSO), entre otros. El solvente también puede ser un solvente prótico polar como t-butanol, n-propanol, isopropanol, etanol, metanol, ácido acético, agua, entre otros. El solvente también puede ser un solvente no polar, como hexano, pentanos, éter de petróleo, benceno, tolueno, éter dietílico, metil-t-butil éter, tetrahydrofurano,

metil-tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxi etano y 1,4-dioxano, cloroformo y tetracloruro de carbono.

En una mezcla de solventes pueden usarse dos o más solventes en cualquier proporción adecuada. Por ejemplo, la proporción de un primer solvente y un segundo solvente puede ser de 10: 1 a aproximadamente 1: 10 (volumen/volumen o peso/peso), o aproximadamente 10:1 a 1:5, o 10:1 a 1:1, o 10:1 a 5:1, o 5:1 a 1:5, o 5:1 a 1:1, o 4:1 a 1:1, o 3:1 a 1:1, o 2:1 a 1:1. Otras proporciones de solvente incluyen aproximadamente 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 o aproximadamente 1:10 (volumen/volumen o peso/peso).

Los métodos de preparación de las formas sólidas del Compuesto I pueden realizarse en cualquier condición de reacción adecuada. Por ejemplo, los métodos de preparación de las formas cristalinas del Compuesto I pueden realizarse a cualquier temperatura adecuada como, pero no limitadas a, por debajo de la temperatura ambiente, a temperatura ambiente o por encima de la temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la temperatura puede ser de aproximadamente -78°C a aproximadamente 100°C, o de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, o de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C. Por ejemplo, la mezcla de la reacción puede estar a una temperatura de aproximadamente 20°C, o 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o aproximadamente 100°C. La mezcla de la reacción también puede estar a una temperatura de aproximadamente 20°C, 15, 10, 5, 0, -5, -10, -20, -30, -40, -50, -60, -70 o aproximadamente -78°C. En algunas realizaciones, la temperatura puede ser la temperatura de reflujo del solvente particular usado en el método. En otras realizaciones, las formas cristalinas del Compuesto I pueden calentarse por encima de aproximadamente 100°C de tal manera que una forma cristalina del Compuesto I forme una segunda forma cristalina del Compuesto I.

Los métodos de preparación de formas sólidas del Compuesto I pueden incluir una variedad de otros pasos. Por ejemplo, el solvente puede evaporarse, puede añadirse un cristal semilla a la mezcla, la mezcla puede calentarse y enfriarse una sola vez o repetidamente, etc. Por ejemplo, los métodos pueden incluir calentar la mezcla de la reacción a una temperatura de aproximadamente 20°C, o 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o aproximadamente 100°C. Los métodos también pueden incluir enfriar la mezcla de la reacción a una temperatura de aproximadamente 20°C, 15, 10, 5, 0, -5, -10, -20, -30, -40, -50, -60, -70 o aproximadamente -78°C. La temperatura de la mezcla de la reacción puede modificarse a cualquier ritmo adecuado. Por ejemplo, la tasa de cambio de temperatura puede ser de aproximadamente 0,1°C/min a aproximadamente 10°C/min.

Los métodos de preparación de formas cristalinas del Compuesto I pueden realizarse durante cualquier tiempo adecuado. Por ejemplo, el tiempo puede ser de minutos, horas o días. En algunas realizaciones, el tiempo puede ser de varias horas, como durante la noche. Los métodos de preparación de formas cristalinas del Compuesto I también pueden realizarse a cualquier presión adecuada. Por ejemplo, la presión puede estar por debajo de la presión atmosférica, aproximadamente a la presión atmosférica o por encima de la presión atmosférica.

La cristalización puede inducirse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante medios mecánicos como raspar o frotar la superficie de contacto del recipiente de reacción con, por ejemplo, una varilla de vidrio. Opcionalmente, puede inocularse la solución saturada o sobresaturada con cristales semilla. El método de preparación de formas sólidas del Compuesto I también puede incluir un cristal semilla del Compuesto I cristalino.

El aislamiento de la forma cristalina deseada puede lograrse eliminando el solvente y precipitando el solvente de los cristales. Generalmente esto se lleva a cabo mediante métodos conocidos como filtración, filtración por succión, decantación o centrifugación. El aislamiento posterior puede conseguirse eliminando cualquier exceso de solvente o solventes de la forma cristalina mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica como, por ejemplo, aplicación de vacío, y/o por calentamiento.

### **Forma I**

La Forma I cristalina del Compuesto I puede prepararse mediante una variedad de métodos usando una variedad de solventes y combinaciones de solventes. Por ejemplo, la Forma I del Compuesto I puede prepararse usando hexano, n-heptano, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, agua, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, terc-butyl metil éter, acetato de etilo, metil isobutil cetona, acetonitrilo, tolueno, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la Forma I del Compuesto I puede prepararse usando n-heptano, metanol, etanol, isopropanol, agua, tetrahidrofurano, 2-metil- tetrahidrofurano, terc-butyl metil éter, acetato de etilo, metil isobutil cetona, acetonitrilo, tolueno, y combinaciones de los mismos. Las combinaciones de solventes útiles en los métodos de preparación de la Forma I del Compuesto I incluyen, pero no se limitan a, isopropanol y agua, etanol y n-heptano, tetrahidrofurano y n-heptano, acetona y agua, metanol y agua, etanol y agua, 2-metil tetrahidrofurano y n-heptano, y otros. En algunas realizaciones, la combinación de solventes puede incluir etanol y agua, y 2-metil tetrahidrofurano y n-heptano. Cuando se usan dos o más solventes en combinación, pueden estar presentes en cualquier proporción adecuada, como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, el solvente puede ser isopropanol: agua (9:1), etanol: n-heptano (1:2), tetrahidrofurano: n-heptano, acetona: agua (9:1), metanol: agua (9:1), etanol: agua (2:1), etanol: agua (1:1), etanol agua (1:2), etanol: agua (1:3), 2-metil tetrahidrofurano: n-heptano (2:1), 2-metil tetrahidrofurano: n-heptano (1:1), 2-metil tetrahidrofurano: n-heptano (1:2), o 2-metil tetrahidrofurano: n-heptano (1:3). En algunas realizaciones, el solvente puede ser etanol: agua (2:1), etanol: agua (1:1), etanol: agua (1:2), etanol: agua (1:3), 2-metil tetrahidrofurano:

n-heptano (2:1), 2-metil tetrahidrofurano: n-heptano (1:1), 2-metil tetrahidrofurano: n-heptano (1:2), o 2-metil tetrahidrofurano: n-heptano (1:3).

5 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para preparar una Forma I cristalina del Compuesto I de la presente invención, que incluye formar una mezcla del Compuesto I, y un solvente, en condiciones adecuadas para preparar la Forma I. En algunas realizaciones, el Compuesto I se disuelve en el solvente. En algunas realizaciones, el solvente puede ser un solvente aprótico polar. En algunas realizaciones, el solvente puede ser acetato de etilo.

10 El método de preparación de la Forma I del Compuesto I puede incluir una variedad de otros pasos. En algunas realizaciones, la mezcla de la reacción puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 85°C. En algunas realizaciones, el método incluye enfriar la mezcla de la reacción a una temperatura de aproximadamente 20°C. En algunas realizaciones, el método de preparación de la Forma I del Compuesto I también incluye calentar la mezcla para disolver el Compuesto I, y enfriar la mezcla. En algunas realizaciones, el método de preparación de la Forma I del Compuesto I incluye formar una mezcla de Compuesto I y acetato de etilo, calentar la mezcla para disolver el Compuesto I, y enfriar la mezcla, formando así la Forma I del Compuesto I.

15 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para preparar una Forma I cristalina del Compuesto I de la presente invención, que incluye formar una mezcla del Compuesto I, y un solvente, en condiciones adecuadas para preparar la Forma I. En algunas realizaciones, el Compuesto I se disuelve en el solvente. En algunas realizaciones, el solvente puede ser un solvente prótico polar. En algunas realizaciones, el solvente puede ser etanol.

20 El método de preparación de la Forma I del Compuesto I puede incluir una variedad de otros pasos. En algunas realizaciones, la mezcla de la reacción puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 75°C. En algunas realizaciones, el método también incluye enfriar la mezcla de la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C. En algunas realizaciones, el método de preparación de la Forma I del Compuesto I también incluye calentar la mezcla para disolver el Compuesto I, y enfriar la mezcla. En algunas realizaciones, el método de preparación de la Forma I del Compuesto I incluye formar una mezcla de Compuesto I y etanol, calentar la mezcla para disolver el Compuesto I, y enfriar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 0°C, formando así la Forma I del Compuesto I.

25 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para preparar una Forma I cristalina del Compuesto I de la presente invención, que incluye formar una mezcla del Compuesto I y un primer solvente, y añadir un segundo solvente a la mezcla, en condiciones adecuadas para preparar la Forma I. En algunas realizaciones, el Compuesto I se disuelve en el primer solvente, un buen solvente. En algunas realizaciones, el primer solvente puede ser un solvente prótico polar. En algunas realizaciones, el primer solvente puede ser etanol. En algunas realizaciones, el segundo solvente es un antisolvente. En algunas realizaciones, el segundo solvente puede ser agua.

30 La mezcla puede incluir cualquier proporción adecuada del primer solvente y el segundo solvente. Por ejemplo, la proporción del primer solvente y el segundo solvente puede ser de 10:1 a aproximadamente 1:10 (volumen/volumen o peso/peso), o de aproximadamente 10:1 a 1:5, o de 10:1 a 1:1, o de 10:1 a 5:1, o de 5:1 a 1:1, o de 4:1 a 1:1, o de 3:1 a 1:1, o de 2:1 a 1:1. Otras proporciones de solventes incluyen aproximadamente 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 o aproximadamente 1:10 (volumen/volumen o peso/peso). En algunas realizaciones, la proporción entre el primer solvente y el segundo solvente puede ser de aproximadamente 2:1 (peso/peso). En algunas realizaciones, la proporción entre el primer solvente y el segundo solvente puede ser de aproximadamente 1:1 (peso/peso). En algunas realizaciones, la proporción de etanol y agua es de aproximadamente 2:1 (peso/peso). En algunas realizaciones, la proporción de etanol y agua es de aproximadamente 1:1 (peso/peso).

35 El método de preparación de la Forma I del Compuesto I puede incluir una variedad de otros pasos. En algunas realizaciones, la mezcla de la reacción puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 75°C. En algunas realizaciones, el método también incluye enfriar la mezcla de la reacción a una temperatura de aproximadamente 22°C. En algunas realizaciones, el método de preparación de la Forma I del Compuesto I también incluye calentar la mezcla para disolver el Compuesto I, y enfriar la mezcla. En algunas realizaciones, el método de preparación de la Forma I del Compuesto I incluye formar una mezcla de Compuesto I y etanol, calentar la mezcla para disolver el Compuesto I, añadir agua a la mezcla, y enfriar la mezcla a temperatura ambiente, formando así la Forma I del Compuesto I.

#### 60 **Forma I de la sal de HCl (compuesto de referencia)**

La Forma I de la sal de HCl del Compuesto I puede prepararse a partir de la forma I del Compuesto I mezclando con ácido clorhídrico en un solvente para formar la Forma I de la sal de HCl del Compuesto I. El solvente puede ser un solvente aprótico polar. El solvente puede ser metiletilcetona.

65

El método puede incluir una variedad de otros pasos. La mezcla de la reacción puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 50°C. La mezcla de la reacción puede enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción puede enfriarse a una temperatura de aproximadamente 10°C. El método puede incluir múltiples pasos de calentamiento y enfriamiento.

#### **Forma II de la sal de HCl (compuesto de referencia)**

La Forma II de la sal de HCl del Compuesto I puede prepararse a partir de la Forma I de la sal de HCl del Compuesto I exponiendo la Forma I de la sal de HCl del Compuesto I a un ambiente con una humedad relativa cambiante. La atmósfera de baja humedad relativa puede ser menor del 50% de humedad relativa, incluyendo aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 y 45% de humedad relativa. La atmósfera de humedad relativa alta puede ser mayor del 50% de humedad relativa, incluyendo aproximadamente el 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95% de humedad relativa. La atmósfera de humedad relativa baja tiene una humedad relativa de aproximadamente el 5%. La atmósfera de humedad relativa alta tiene una humedad relativa de aproximadamente el 95%.

#### **Ácido tartárico (compuesto de referencia)**

El ácido tartárico del Compuesto I Cristalino puede prepararse a partir de la Forma I del Compuesto I disolviendo la Forma I del Compuesto I en un solvente con ácido tartárico. La Forma I del Compuesto I puede disolverse en el solvente. El solvente puede ser un solvente aprótico polar. El solvente puede ser acetato de etilo.

El método puede incluir una variedad de otros pasos. La mezcla de la reacción puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 50°C. La mezcla de la reacción puede enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción puede enfriarse a una temperatura de aproximadamente 10°C. El método puede incluir múltiples pasos de calentamiento y enfriamiento.

Otros pasos del método pueden incluir la adición de un segundo solvente a la mezcla de la reacción. A la mezcla de la reacción se le puede añadir un solvente no polar. A la mezcla de la reacción se le puede añadir heptano.

#### **Ácido maleico (compuesto de referencia)**

El ácido maleico del Compuesto I cristalino puede prepararse a partir de la Forma I del Compuesto I disolviendo la Forma I del Compuesto I en un solvente con ácido maleico. La Forma I del Compuesto I puede disolverse en el solvente. El solvente puede ser un solvente aprótico polar. El solvente puede ser acetato de etilo.

El método puede incluir una variedad de otros pasos. La mezcla de la reacción puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 50°C. La mezcla de la reacción puede enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción puede enfriarse a una temperatura de aproximadamente 10°C. El método puede incluir múltiples pasos de calentamiento y enfriamiento.

#### **Ácido fumárico (compuesto de referencia)**

El ácido fumárico del Compuesto I cristalino puede prepararse a partir de la Forma I del Compuesto I disolviendo la Forma I del Compuesto I en un solvente con ácido fumárico. La Forma I del Compuesto I puede disolverse en el solvente. El solvente puede ser un solvente aprótico polar. El solvente puede ser acetona.

El método puede incluir una variedad de otros pasos. La mezcla de la reacción puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 50°C. La mezcla de la reacción puede enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción puede enfriarse a una temperatura de aproximadamente 10°C. El método puede incluir múltiples pasos de calentamiento y enfriamiento.

#### **Ácido metanosulfónico (compuesto de referencia)**

El ácido metanosulfónico del Compuesto I cristalino puede prepararse a partir de la Forma I del Compuesto I disolviendo la Forma I del Compuesto I en un solvente con ácido metanosulfónico. La Forma I del Compuesto I puede disolverse en el solvente. El solvente puede ser un solvente aprótico polar. El solvente puede ser acetato de etilo.

El método puede incluir una variedad de otros pasos. La mezcla de la reacción puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 50°C. La mezcla de la reacción puede enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción puede enfriarse a una temperatura de aproximadamente 10°C. El método puede incluir múltiples pasos de calentamiento y enfriamiento.

#### **Compuesto I amorfo (compuesto de referencia)**

El Compuesto I amorfo también puede prepararse mediante los métodos de la presente divulgación. Por

ejemplo, la Forma I del Compuesto I puede disolverse en un solvente y liofilizarse para formar el Compuesto I amorfo. El Compuesto U puede disolverse en el solvente.

El solvente puede ser un solvente prótico polar. El solvente puede ser t-butanol, n-propanol, isopropanol, etanol o metanol. El solvente puede ser t-butanol.

El método puede realizarse en cualquier condición de reacción adecuada. Por ejemplo, la mezcla de la reacción puede estar a una temperatura de aproximadamente 0°C, -40°C o aproximadamente -78°C. La mezcla de la reacción puede estar a una temperatura de aproximadamente -78°C.

## V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La Forma I del Compuesto I proporcionado en la presente puede administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Esta divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, la Forma I del Compuesto I y uno o más excipientes, portadores, incluyendo diluyentes sólidos inertes y cargas, diluyentes, incluyendo solución acuosa estéril y diversos solventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse solas o en combinación con otros agentes terapéuticos (como se indica en la sección Terapia combinada a continuación). Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica (consultar, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17<sup>a</sup> Ed. (1985)); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3<sup>a</sup> Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis únicas o múltiples mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que tienen utilidades similares, por ejemplo como se describe en las patentes y solicitudes de patentes a las que se hace referencia, incluyendo las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, por inyección intraarterial, vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como inhalante o a través de un dispositivo impregnado o recubierto, como una endoprótesis, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en una arteria.

Un modo de administración es parenteral, particularmente por inyección. Las formas en las que pueden incorporarse las composiciones novedosas de la presente divulgación para su administración por inyección incluyen suspensiones o emulsiones acuosas u oleosas, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril y vehículos farmacéuticos similares. También se usan convencionalmente para inyección las soluciones acuosas en solución salina, pero en el contexto de la presente divulgación son menos preferidas. También pueden emplearse etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede conseguirse mediante varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando la Forma I del Compuesto I de acuerdo con la presente invención en la cantidad requerida en el solvente apropiado con varios otros ingredientes como se ha enumerado anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los varios ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos generales de preparación son técnicas de secado al vacío y secado por congelación que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución previamente esterilizada y filtrada del mismo.

La administración oral es otra vía de administración de los compuestos de acuerdo con la divulgación. La administración puede realizarse mediante cápsulas o comprimidos con recubrimiento entérico o similares. En la elaboración de las composiciones farmacéuticas que incluyen por lo menos un compuesto descrito en la presente, el ingrediente activo se diluye habitualmente mediante un excipiente y/o encerrarse dentro de un portador de este tipo que puede tener forma de cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede tener la forma de un material sólido, semisólido o líquido (como el anterior), que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por tanto, las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en medio líquido), pomadas que contengan, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes

y suspensores; conservantes, como benzoatos de metilo y propilhidroxi; edulcorantes; y aromatizantes.

Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de su administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de liberación controlada de fármacos para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímeros o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las Patentes de Estados Unidos N° 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Otra formulación para su uso en los métodos de la presente divulgación emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente divulgación en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Consultar, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

En algunas realizaciones, las composiciones se formulan en una forma de dosificación unitaria. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, un comprimido, cápsula, ampolla). Los compuestos se administran generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, cada unidad de dosificación contiene de 1 mg a 2 g de la Forma I del Compuesto I y para administración parenteral, en algunas realizaciones, de 0,1 a 700 mg de la Forma I del Compuesto I. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado será determinada habitualmente por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de la Forma I del Compuesto I. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la composición de tal manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de la presente divulgación pueden estar recubiertos o compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, el último estando en la forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Para dichas capas o recubrimientos entéricos pueden usarse una variedad de materiales, incluyendo una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones en solventes preferiblemente farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede acoplarse a una tienda de máscara facial o a una máquina de respiración con presión positiva intermitente. En algunas realizaciones, las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que administran la formulación de manera adecuada.

En una realización, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I como se ha descrito con anterioridad.

## VI. MÉTODOS DE USO

La Forma I del Compuesto I descrita en la presente puede administrarse a un sujeto que padece una infección vírica como, por ejemplo, el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en dosis únicas o múltiples mediante cualquiera de los modos de administración aceptados conocidos por los expertos en la técnica y detallados con anterioridad.

5 Como se usa en la presente, un "agonista" es una sustancia que estimula a su compañero de unión, típicamente un receptor. La estimulación se define en el contexto del ensayo particular, o puede ser evidente en la bibliografía a partir de un análisis en la presente que hace una comparación con un factor o sustancia que se acepta como un "agonista" o un "antagonista" del compañero de unión particular en circunstancias sustancialmente similares según lo apreciado por los expertos en la técnica. La estimulación puede definirse con respecto a un aumento de un efecto o función particulares inducido por la interacción del agonista o agonista parcial con un compañero de unión y puede incluir efectos alostéricos.

10 Como se usa en la presente, un "antagonista" es una sustancia que inhibe a su compañero de unión, típicamente un receptor. La inhibición se define en el contexto del ensayo particular, o puede ser evidente en la bibliografía a partir de un análisis en la presente que hace una comparación con un factor o sustancia que se acepta como un "agonista" o un "antagonista" del compañero de unión particular en circunstancias sustancialmente similares según lo apreciado por los expertos en la técnica. La inhibición puede definirse con respecto a una disminución en un efecto o función particulares que es inducida por la interacción del antagonista con un compañero de unión, y puede incluir efectos alostéricos.

15 Como se usa en la presente, un "agonista parcial" o un "antagonista parcial" es una sustancia que proporciona un nivel de estimulación o inhibición, respectivamente, a su compañero de unión que no es total o completamente agonista o antagonista, respectivamente. Se reconocerá que la estimulación y, por tanto, la inhibición se definen intrínsecamente para cualquier sustancia o categoría de sustancias que se definan como agonistas, antagonistas o agonistas parciales.

20 Como se usa en la presente, "actividad intrínseca" o "eficacia" se refiere a alguna medida de efectividad biológica del complejo de compañeros de unión. Con respecto a la farmacología del receptor, el contexto en el que debe definirse la actividad intrínseca o la eficacia dependerá del contexto del complejo de compañeros de unión (por ejemplo, receptor/ligando) y la consideración de una actividad relevante para un resultado biológico particular. Por ejemplo, en algunas circunstancias, la actividad intrínseca puede variar dependiendo del sistema particular de segundo mensajero implicado. Cuando tales evaluaciones específicas contextuales sean relevantes, y cómo podrían ser relevantes en el contexto de la presente divulgación, será evidente para un experto en la técnica.

25 Como se usa en la presente, la modulación de un receptor incluye agonismo, agonismo parcial, antagonismo, antagonismo parcial, o agonismo inverso de un receptor.

30 Como apreciarán los expertos en la técnica, al tratar una infección vírica como el VHC, el VHB o el VIH, dicho tratamiento puede caracterizarse de varias maneras y medirse mediante una variedad de criterios de valoración. Se pretende que el alcance de la presente divulgación abarque todas estas caracterizaciones.

35 Se divulga un método que puede usarse para inducir una respuesta inmunitaria contra múltiples epítomos de una infección vírica en un humano. La inducción de una respuesta inmunitaria contra una infección vírica puede evaluarse usando cualquier técnica conocida por los expertos en la técnica para determinar si se ha producido una respuesta inmunitaria. Los métodos adecuados de detección de una respuesta inmunitaria para la presente divulgación incluyen, entre otros, la detección de una disminución de la carga vírica o del antígeno en el suero de un sujeto, la detección de células T específicas de péptidos secretoras de IFN-gamma y la detección de niveles elevados de una o más enzimas hepáticas, como la alanina transferasa (ALT) y la aspartato transferasa (AST). En una realización, la detección de células T específicas de péptidos secretoras de IFN-gamma se lleva a cabo mediante un ensayo ELISPOT. También se divulga la reducción de la carga vírica asociada a la infección por VHB, incluyendo una reducción según se mide mediante la prueba PCR.

40 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en el tratamiento de una infección vírica, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I o una composición farmacéutica de la presente divulgación.

45 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en un método para tratar una infección vírica de hepatitis B o una infección vírica de hepatitis C, en donde el método incluye el paso de administrar a un sujeto humano infectado con el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I. Típicamente, el sujeto humano padece una infección crónica por el virus de la hepatitis B o una infección crónica por el virus de la hepatitis C, aunque dentro del alcance de la presente divulgación está tratar a personas infectadas agudamente por el VHB o el VHC.

50 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en el tratamiento de una infección vírica de hepatitis B.

55 El tratamiento de acuerdo con la presente divulgación típicamente da como resultado la estimulación de una respuesta inmunitaria contra el VHB o el VHC en un ser humano infectado por el VHB o el VHC, respectivamente, y la consiguiente reducción de la carga vírica del VHB o el VHC en la persona infectada. Los ejemplos de respuestas

inmunitarias incluyen la producción de anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos de IgG) y/o la producción de citoquinas, como los interferones, que modulan la actividad del sistema inmunitario. La respuesta del sistema inmunitario puede ser una respuesta recién inducida, o puede ser el refuerzo de una respuesta inmunitaria existente. En particular, la respuesta del sistema inmunitario puede ser la seroconversión frente a uno o más antígenos del VHB o el VHC.

La carga vírica puede determinarse midiendo la cantidad de ADN del VHB o ADN del VHC presente en la sangre. Por ejemplo, el ADN del VHB en suero sanguíneo puede cuantificarse usando el ensayo PCR Roche COBAS Amplicor Monitor (versión 2.0; límite inferior de cuantificación, 300 copias/ml [57 UI/ml]) y el ensayo Quantiplex bDNA (límite inferior de cuantificación, 0,7 MEq/ml; Bayer Diagnostics, anteriormente Chiron Diagnostics, Emeryville, CA). La cantidad de anticuerpos contra antígenos específicos del VHB o el VHC (por ejemplo, el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAG)) puede medirse usando técnicas reconocidas en la técnica como los inmunoensayos ligados a enzimas y los ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas. Por ejemplo, la cantidad de anticuerpos contra antígenos específicos del VHB o del VHC puede medirse usando el sistema de inmunoensayo enzimático de micropartículas Abbott AxSYM (Abbott Laboratories, North Chicago, IL).

El Compuesto I puede administrarse por cualquier vía y medio útiles, como por administración oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa). Las cantidades terapéuticamente eficaces del Compuesto I son de aproximadamente 0,00001 mg/kg de peso corporal al día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día, como de aproximadamente 0,0001 mg/kg de peso corporal al día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día, o como de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal al día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal al día, o como de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal al día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal al día, o como de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal al día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal al día, o como de aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal al día a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día, o como de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 30 mg al día, o como de aproximadamente 30 µg a aproximadamente 300 µg al día.

Las cantidades terapéuticamente eficaces del Compuesto I son también de aproximadamente 0,01 mg por dosis a aproximadamente 1000 mg por dosis, como de aproximadamente 0,01 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o como de aproximadamente 0,1 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o como de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o como de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente 10 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente eficaces del Compuesto I son aproximadamente 1 mg por dosis, 1,5 mg por dosis, 2 mg por dosis, 2,5 mg por dosis, 3 mg por dosis o 3,5 mg por dosis, o aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o aproximadamente 100 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente eficaces del Compuesto I son de aproximadamente 100 mg por dosis, o aproximadamente 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450, o aproximadamente 500 mg por dosis. Una dosis única puede administrarse cada hora, cada día o cada semana. Por ejemplo, una dosis única puede administrarse una vez cada 1 hora, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 o una vez cada 24 horas. Una dosis única también puede administrarse una vez cada 1 día, 2, 3, 4, 5, 6 o una vez cada 7 días. Una dosis única también puede administrarse una vez cada 1 semana, 2, 3 o una vez cada 4 semanas. También puede administrarse una dosis única una vez al mes.

La frecuencia de dosificación del Compuesto I se determinará según las necesidades del paciente individual y puede ser, por ejemplo, una vez al día o dos, o más veces, al día. La administración del Compuesto I continúa durante el tiempo necesario para tratar la infección por VHB o VHC. Por ejemplo, el Compuesto I puede administrarse a un humano infectado por el VHB o el VHC durante un periodo de 20 días a 180 días o, por ejemplo, durante un periodo de 20 días a 90 días o, por ejemplo, durante un periodo de 30 días a 60 días.

La administración puede ser intermitente, con un periodo de varios o más días durante el cual un paciente recibe una dosis diaria del Compuesto I, seguido de un periodo de varios o más días durante el cual un paciente no recibe una dosis diaria del Compuesto I. Por ejemplo, un paciente puede recibir una dosis del Compuesto I cada dos días, o tres veces a la semana. También a modo de ejemplo, un paciente puede recibir una dosis diaria del Compuesto I durante un periodo de 1 a 14 días, seguido de un periodo de 7 a 21 días durante el cual el paciente no recibe una dosis del Compuesto I, seguido de un periodo posterior (por ejemplo, de 1 a 14 días) durante el cual el paciente vuelve a recibir una dosis diaria del Compuesto I. Los periodos alternos de administración del Compuesto I, seguidos de la no administración del Compuesto I, pueden repetirse según se requiera clínicamente para tratar al paciente.

Como se describe más completamente en la presente, la Forma I del Compuesto I puede administrarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales a un humano que se ha infectado con el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C. El agente o agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse al humano infectado al mismo tiempo que la Forma I del Compuesto I, o antes o después de la administración de la Forma I del Compuesto I. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona la Forma I del Compuesto I, para su uso en un método de tratamiento o prevención de una infección vírica de hepatitis B, en donde la Forma I del Compuesto I se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar una infección vírica de hepatitis B.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en la mejora de un síntoma asociado con una infección por el VHB o una infección por el VHC, en donde el método comprende administrar a un sujeto humano infectado por el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para mejorar un síntoma asociado a la infección por el VHB o la infección por el VHC. Tales síntomas incluyen la presencia de partículas del virus del VHB (o partículas del virus del VHC) en la sangre, inflamación hepática, ictericia, dolores musculares, debilidad y cansancio.

En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en un método para reducir la tasa de progresión de una infección por el virus de la hepatitis B, o una infección por el virus de la hepatitis C, en un ser humano, en donde el método comprende administrar a un sujeto humano infectado con el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para reducir la tasa de progresión de la infección vírica de la hepatitis B o la infección vírica de la hepatitis C. La tasa de progresión de la infección puede seguirse midiendo la cantidad de partículas del virus de la hepatitis B o del virus de la hepatitis C en la sangre.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en un método para reducir la carga vírica asociada con la infección por VHB o la infección por VHC, en donde el método comprende administrar a un ser humano infectado con VHB o VHC una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para reducir la carga vírica de VHB o la carga vírica de VHC en el ser humano.

En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en un método de inducción o potenciación de una respuesta inmunitaria contra el virus de la Hepatitis B o el virus de la Hepatitis C en un ser humano, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I, al ser humano, en donde se induce una nueva respuesta inmunitaria contra el virus de la Hepatitis B o el virus de la Hepatitis C en el ser humano, o se potencia una respuesta inmunitaria preexistente contra el virus de la Hepatitis B o el virus de la Hepatitis C en el ser humano. Puede inducirse en el ser humano la seroconversión con respecto al VHB o al VHC. Los ejemplos de respuestas inmunitarias incluyen la producción de anticuerpos, como las moléculas de anticuerpos de IgG, y/o la producción de moléculas de citoquinas que modulan la actividad de uno o más componentes del sistema inmunitario humano.

La inducción de la seroconversión contra el VHC o el VHB en pacientes infectados crónicamente con cualquiera de estos virus es una propiedad inesperada del Compuesto I. En la práctica clínica, un paciente con VHB, o con VHC, es tratado con el Compuesto I, solo o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, hasta que se induce o potencia una respuesta inmunitaria contra el VHB o el VHC y se reduce la carga vírica del VHB o del VHC. Posteriormente, aunque los virus del VHB o el VHC pueden persistir en forma latente en el organismo del paciente, el tratamiento con el Compuesto I puede interrumpirse, y el propio sistema inmunitario del paciente es capaz de suprimir la replicación vírica posterior. En los pacientes tratados de acuerdo con la presente divulgación y que ya están recibiendo tratamiento con un agente antivírico que suprime la replicación del virus del VHB o virus del VHC, puede haber pocas o ninguna partícula vírica detectable en el cuerpo del paciente durante el tratamiento con el agente o agentes antivíricos. En estos pacientes, la seroconversión será evidente cuando deje de administrarse al paciente el agente o agentes antivíricos y no se produzca un aumento de la carga vírica del VHB o el VHC.

En la práctica de la presente divulgación, se induce una respuesta inmunitaria contra uno o más antígenos del VHB o el VHC. Por ejemplo, puede inducirse una respuesta inmunitaria contra el antígeno de superficie del VHB (HBsAg), o contra la forma pequeña del antígeno de superficie del VHB (antígeno S pequeño), o contra la forma media del antígeno de superficie del VHB (antígeno S medio), o contra una combinación de los mismos. De nuevo a modo de ejemplo, puede inducirse una respuesta inmunitaria contra el antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y también contra otros antígenos derivados del VHB, como la polimerasa del núcleo o la proteína x.

La inducción de una respuesta inmunitaria contra el VHC o el VHB puede evaluarse usando cualquier técnica conocida por los expertos en la técnica para determinar si se ha producido una respuesta inmunitaria. Los métodos adecuados para detectar una respuesta inmunitaria para la presente divulgación incluyen, entre otros, la detección de una disminución de la carga vírica en el suero de un sujeto, como midiendo la cantidad de ADN del VHB o ADN del VHC en la sangre de un sujeto usando un ensayo de PCR, y/o midiendo la cantidad de anticuerpos anti-VHB, o anticuerpos anti-VHC, en la sangre del sujeto usando un método como un ELISA.

Adicionalmente, los compuestos de la presente divulgación pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer o tumores (incluyendo displasias, tales como displasia uterina). Estos incluyen enfermedades malignas hematológicas, carcinomas orales (por ejemplo de labio, lengua o faringe), órganos digestivos (por ejemplo esófago, estómago, intestino delgado, colon, intestino grueso o recto), hígado y vías biliares, páncreas, aparato respiratorio como laringe o pulmón (de células pequeñas y no pequeñas), hueso, tejido conectivo, piel (por ejemplo, melanoma), mama, órganos reproductores (útero, cuello uterino, testículos, ovario o próstata), tracto urinario (por ejemplo, vejiga o riñón), cerebro y glándulas endocrinas como la tiroides. En resumen, los compuestos de la presente divulgación se emplean para

tratar cualquier neoplasia, incluyendo no sólo las enfermedades malignas hematológicas, sino también tumores sólidos de todo tipo.

5 Las enfermedades malignas hematológicas se definen en términos generales como trastornos proliferativos de las células sanguíneas y/o sus progenitores, en los que estas células proliferan de una manera descontrolada. Anatomíamente, las enfermedades malignas hematológicas se dividen en dos grupos principales: linfomas - masas malignas de células linfoides, principalmente pero no exclusivamente en los ganglios linfáticos, y leucemias - neoplasia derivada típicamente de células linfoides o mieloides y que afecta principalmente a la médula ósea y la sangre periférica. Los linfomas pueden subdividirse en enfermedad de Hodgkin y linfoma no de Hodgkin (NHL). Este último grupo comprende varias entidades distintas, que pueden distinguirse clínicamente (por ejemplo, linfoma agresivo, linfoma indolente), histológicamente (por ejemplo, linfoma folicular, linfoma de células del manto) o sobre la base del origen de la célula maligna (por ejemplo, linfocito B, linfocito T). Las leucemias y las enfermedades malignas relacionadas incluyen la leucemia mielógena aguda (LMA), la leucemia mielógena crónica (LMC), la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y la leucemia linfocítica crónica (LLC). Otras enfermedades malignas hematológicas incluyen las discrasias de células plasmáticas, incluyendo el mieloma múltiple, y los síndromes mielodisplásicos.

## VII. TERAPIA COMBINADA

20 En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad infecciosa, una infección vírica, una infección por hepatitis B, una infección por VIH, un cáncer o una enfermedad hiperproliferativa en un humano que tiene o está en riesgo de tener la enfermedad, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, de uno a tres, o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, la presente divulgación proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en un método para tratar una enfermedad infecciosa, una infección vírica, una infección por hepatitis B, una infección por VIH, un cáncer o una enfermedad hiperproliferativa en un humano que tiene o está en riesgo de tener la enfermedad, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, de uno a tres, o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

35 En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en un método para tratar una infección vírica, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, de uno a tres, o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar la infección vírica. En algunas realizaciones, la infección vírica es una infección por hepatitis B. En algunas realizaciones, la infección vírica es una infección por VIH.

40 En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, la Forma I del Compuesto I se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

### Administración de terapia combinada

50 En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La coadministración de la Forma I del Compuesto I con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de la Forma I del Compuesto I y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que estén presentes en el cuerpo del sujeto cantidades terapéuticamente eficaces tanto de la Forma I del Compuesto I como del uno o más agentes terapéuticos adicionales. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

55 La coadministración de la Forma I del Compuesto I con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de la Forma I del Compuesto I y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que estén presentes en el cuerpo del paciente cantidades terapéuticamente eficaces de cada agente.

60 En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I puede combinarse con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, de uno a tres, o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 10 mg a 1000 mg de compuesto).

65 La coadministración incluye la administración de dosificaciones unitarias de la Forma I del Compuesto I antes

o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales. La Forma I del Compuesto I puede administrarse en el plazo de segundos, minutos u horas después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de la Forma I del Compuesto I, seguido en el plazo de segundos o minutos de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido de la administración de una dosis unitaria de la Forma I del Compuesto I en el plazo de segundos o minutos. En algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de la Forma I del Compuesto I, seguido, después de un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales seguido, después de un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de la Forma I del Compuesto I.

En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para su administración simultánea a un sujeto, por ejemplo como una forma de dosificación sólida para administración oral.

En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar la enfermedad que se está tratando. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro ingrediente activo para tratar una enfermedad vírica, por ejemplo, el virus de la hepatitis B o el VIH.

En ciertas realizaciones, tales comprimidos son adecuados para una dosificación diaria.

En una realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma I del Compuesto I en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

#### **Terapia vírica combinada**

La Forma I del Compuesto I puede usarse o combinarse con uno o más de un agente antivírico que incluye abacavir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, arbidol, atazanavir, atripla, brivudina, cidofovir, combivir, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtida, entecavir, fomvirsén, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, gardasil, ibacitabina, immunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, inhibidores de la integrasa, interferones incluyendo interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, lopinavir, lovirida, MK-0518, maraviroc, moroxidina, nelfinavir, nevirapina, nexavir, análogos de nucleósidos, oseltamivir, penciclovir, peramivir, pleconaril, podofilotoxina, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa, ribavirina, rimantadina, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tenofovir disoproxil, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir, zidovudina y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I, se combina con 5-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15- 30; o 10-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con 10 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida. La Forma I del Compuesto I puede combinarse con los agentes proporcionados en la presente en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si se enumerara específica e individualmente cada combinación de dosificaciones.

En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con 100-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil. En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con 100-150; 100-200, 100-250; 100-300; 100-350; 150-200; 150-250; 150-300; 150-350; 150-400; 200-250; 200-300; 200-350; 200-400; 250-350; 250-400; 350-400 o 300-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil. En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil. En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con 250 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil. En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con 150 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil. La Forma I del Compuesto I puede combinarse con los agentes proporcionados en la presente en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si se enumerase específica e individualmente cada combinación de dosificaciones.

#### **Terapia combinada contra el VIH**

En ciertas realizaciones, se proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un humano o animal que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humano o animal una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un humano o animal que tiene o corre el riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humano o animal una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH.

En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro ingrediente activo para tratar el VIH, como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores no catalíticos (o alostéricos) de la integrasa del VIH, potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, tales comprimidos son adecuados para una dosificación diaria.

En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente contra el VIH. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos de combinación contra el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH de sitio no catalítico (o alostéricos), inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores de genes, editores de genes (como CRISPR/Cas9, nucleasas de dedos de zinc, nucleasas homing, nucleasas sintéticas, TALENs), terapias celulares (como la de células T con receptores de antígenos quiméricos, CAR-T, y receptores de células T manipulados, TCR-T), agentes inversores de latencia, compuestos dirigidos a la cápside del VIH (incluyendo los inhibidores de la cápside), terapias basadas en el sistema inmunitario, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), antagonistas alfa-4/beta-7, anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor C5a del complemento, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización del Vif, inhibidores del factor de infectividad vírica del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores del Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa de linaje mixto-3 (MLK-3), inhibidores del corte y empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de la CDK-9, inhibidores de la ICAM-3 dendrítica que capta la no integrina 1, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la G6PD y la NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra el VIH, vacunas contra el VIH y otros agentes terapéuticos contra el VIH, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos de combinación para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH de sitio no catalítico (o alostérico), inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias basadas en el sistema inmunitario, inhibidores de PI3K, anticuerpos contra el VIH y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", y combinaciones de los mismos.

#### **Fármacos de combinación contra el VIH**

Algunos ejemplos de fármacos de combinación incluyen ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y

emtricitabina; TDF+FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); BIKTARVY® (bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida); darunavir, tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina y cobicistat; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir y lamivudina; tenofovir alafenamida y emtricitabina; tenofovir alafenamida hemifumarato y emtricitabina; tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina y rilpivirina; tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir y ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir y cobicistat; dolutegravir y rilpivirina; dolutegravir y clorhidrato de rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; lamivudina, nevirapina y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina + abacavir + zidovudina, lamivudina + abacavir, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina + zidovudina + nevirapina, lopinavir + ritonavir, lopinavir + abacavir + lamivudina, lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina, tenofovir + lamivudina, y tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + clorhidrato de rilpivirina, lopinavir, ritonavir, zidovudina y lamivudina; Vacc-4x y romidepsina; y APH-0812.

#### Inhibidores de la proteasa del VIH

Ejemplos de inhibidores de la proteasa del VIH incluyen amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL- 100), T-169, BL-008 y TMC-310911.

#### Inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH

Los ejemplos de inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinan, nevirapina, rilpivirina, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005 y VM-1500.

Los ejemplos de inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen adefovir, adefovir dipivoxil, azvudina, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, VIDEX® y VIDEX EC® (didanosina, ddl), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvicitabina, festinavir, fosalvudina tidoxil, CMX-157, dapivirina, doravirina, etravirina, OCR-5753, tenofovir disoproxil orotato, fozivudina tidoxil, lamivudina, fosfazid, estavudina, zalcitabina, zidovudina, GS-9131, GS-9148, MK-8504 y KP-1461.

#### Inhibidores de la integrasa del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH incluyen elvitegravir, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenético del ácido cafeico, derivados de éster fenético del ácido cafeico, tifostina, derivados de la tifostina, quercetina, derivados de la quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, cabotegravir (inyectable de acción prolongada), derivados de diceto quinolina-4-1, inhibidor de la integrasa-LEDGF, ledgins, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, ácido estilbenedisulfónico, T-169 y cabotegravir.

Los ejemplos de inhibidores de la integrasa de sitio no catalítico o alostéricos (NCINI) del VIH incluyen CX-05045, CX-05168 y CX-14442.

#### Inhibidores de la entrada del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la entrada (fusión) del VIH incluyen el cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41, inhibidores de la fijación de CD4, inhibidores de gp120 e inhibidores de CXCR4.

Los ejemplos de inhibidores de CCR5 incluyen aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), anticuerpos biespecíficos anti-GP120/CD4 o CCR5, B-07, MB-66, polipéptido C25P, TD-0680, y vMIP (Haimipu).

Los ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen albuvirtida, enfuvirtida, BMS-986197, enfuvirtida biobetter, biosimilar de enfuvirtida, inhibidores de la fusión de VIH-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, PIE-12 trímero y sifuvirtida.

Los ejemplos de inhibidores de la fijación de CD4 incluyen ibalizumab y análogos de CADA.

Los ejemplos de inhibidores de gp120 incluyen Radha-108 (receptol) 3B3-PE38, BanLec, nanomedicina basada en bentonita, fostemsavir trometamina, IQP-0831, y BMS-663068.

Los ejemplos de inhibidores de CXCR4 incluyen plerixafor, ALT-1188, péptido N15 y vMIP (Haimipu).

### **Inhibidores de la maduración del VIH**

Los ejemplos de inhibidores de la maduración del VIH incluyen BMS-955176 y GSK-2838232.

### **Agentes de inversión de la latencia**

Los ejemplos de agentes de inversión de la latencia incluyen inhibidores de histona deacetilasa (HD AC), inhibidores del proteasoma como velcade, activadores de proteína quinasa C (PKC), inhibidores de Smyd2, inhibidores de BET-bromodominio 4 (BRD4), ionomicina, PMA, SAHA (ácido suberanilohidroxámico, o suberoilo, anilida y ácido hidroxámico), AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, anticuerpos moduladores de la IL-15, JQ1, disulfiram, anfotericina B e inhibidores de la ubiquitina como los análogos del largazol y GSK-343.

Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen romidepsina, vorinostat y panobinostat.

Los ejemplos de activadores de PKC incluyen indolactam, prostratina, ingenol B, y DAG-lactonas.

### **Inhibidores de la cápside**

Los ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos que alteran la cápside, inhibidores de la nucleocápside p7 (NCp7) del VIH como la azodicarbonamida, inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301, y la serie AVI-CANI-15;

### **Terapias basadas en el sistema inmunitario**

Los ejemplos de terapias basadas en el sistema inmunitario incluyen moduladores de receptores tipo Toll como TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 y TLR13; moduladores de la proteína 1 de muerte celular programada (Pd-1); moduladores del ligando de muerte programada 1 (Pd- L1); moduladores de IL-15; DermaVir; interleucina-7; plaquenil (hidroxicloroquina); proleucina (aldesleucina, IL-2); interferón alfa; interferón alfa-2b; interferón alfa-n3; interferón alfa pegilado; interferón gamma; hidroxiurea; micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado de éster micofenolato mofetilo (MMF); ribavirina; rintatolimod, polímero polietilenimina (PEI); gepon; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, proteína de fusión interleucina-15/Fc, normferón, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, interleucina 15 recombinante, RPI-MN, GS-9620, moduladores de STING, moduladores de RIG-I, moduladores de NOD2 e IR-103.

Los ejemplos de moduladores de TLR8 incluyen motolimod, resiquimod, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463 y los divulgados en la US20140045849 (Janssen), la US20140073642 (Janssen), la WO2014/056953 (Janssen), la WO2014/076221 (Janssen), la WO2014/128189 (Janssen), la US20140350031 (Janssen), la WO2014/023813 (Janssen), la US20080234251 (Array Biopharma), la US20080306050 (Array Biopharma), la US20100029585 (Ventrix Pharma), la US20110092485 (Ventrix Pharma), la US20110118235 (Ventrix Pharma), la US20120082658 (Ventrix Pharma), la US20120219615 (Ventrix Pharma), la US20140066432 (Ventrix Pharma), la US20140088085 (VentrixPharma), la US20140275167 (Novira therapeutics), la US20130251673 (Novira therapeutics), la Patente de Estados Unidos N° 9670205 (Gilead Sciences Inc.), la US20160289229 (Gilead Sciences Inc.), la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 15/692161 (Gilead Sciences Inc.) y la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 15/692093 (Gilead Sciences Inc.).

### **Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)**

Los ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen idelalisib, alpelisib, buparlisib, orotato de CAI, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perifosina, pictilisib, pilaralisib, mesilato de puquitinib, rigosertib, rigosertib sódico, sonolisib, taseolisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP- 6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL- 765 y ZSTK-474.

### **Antagonistas de alfa-4/beta-7**

Los ejemplos de antagonistas de la integrina alfa-4/beta-7 incluyen PTG-100, TRK-170, abrilumab, etrolizumab, metilo de carotegrast y vedolizumab.

### **Anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos"**

Los ejemplos de anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" incluyen DARTs®, DUOBODIES® BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab, bnABs (anticuerpos ampliamente neutralizantes contra el VIH-1), BMS-936559, TMB-360, y los dirigidos contra el VIH gp120 o gp41, moléculas reclutadoras de anticuerpos dirigidas contra el VIH, anticuerpos monoclonales anti-CD63, anticuerpos anti-GB virus C, anticuerpos anti-GP120/CD4, anticuerpos biespecíficos de CCR5, anticuerpos de dominio único anti-nef, anticuerpo anti-Rev, anticuerpos anti-CD 8 derivados de camélidos, anticuerpos anti-ICAM-1 derivados de camélidos, DCVax-001, anticuerpos dirigidos a gp140, anticuerpos terapéuticos contra el VIH basados en gp41, mAbs recombinantes humanos (PGT-121), ibalizumab, Immuglo y MB- 66

Los ejemplos de los que se dirigen al VIH de esta manera incluyen bavituximab, UB-421, C2F5, 2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 8ANC195, 3BNC117, 3BNC60, 10-1074, PGT145, PGT121, PGT-151, PGT-133, MDX010 (ipilimumab), DH511, N6, VRC01 PGDM1400, A32, 7B2, 10E8, 10E8v4, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, VRC-07-523, VRC- HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, MGD-014 y VRC07. Los ejemplos de anticuerpos biespecíficos contra el VIH incluyen MGD014.

### Potenciadores farmacocinéticos

Los ejemplos de potenciadores farmacocinéticos incluyen el cobicistat y el ritonavir.

### Vacunas contra el VIH

Los ejemplos de vacunas contra el VIH incluyen vacunas peptídicas, vacunas proteicas de subunidades recombinantes, vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna monomérica gp120 contra el VIH-1 subtipo C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus-5 recombinante de ADN multiclade (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, vacuna HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas adyuvadas poly-IcLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gpl40[delta]V2.TVI+MF-59, vacuna rVSVIN HIV-1 gag, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV -PT 123, rAAVI-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOSI.HIV-Env, vacuna Ad26.Mod.HIV, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, y vacunas de partículas similares a virus como la vacuna pseudovirion, CombiVICHvac, vacuna de fusión LFn-p24 B/C, vacuna de ADN basada en GTU, vacuna de ADN gag/pol/nef/env contra el VIH, vacuna anti-TAT contra el VIH, vacuna de polipéptidos conjugados, vacunas de células dendríticas, vacuna de ADN basada en gag, GI-2010, vacuna gp41 contra el VIH-1, vacuna contra el VIH (adyuvante PIKA), vacunas peptídicas híbridas con epítomos I i- key/MHC de clase II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacuna Env multiclade, vacuna MVA, Pennvax-GP, vacuna gag contra el VIH con vector HCMV deficiente en pp71, vacuna peptídica recombinante (infección VIH), NCI, vacuna VIH rgp160, vacuna contra el VIH RNActive, SCB-703, vacuna Tat Oyi, TBC-M4, vacuna contra el VIH terapéutica, UBI VIH gp120, Vacc-4x + romidepsina, vacuna polipeptídica variante gp120, vacuna rAd5 gag-pol env A/B/C, DNA.HTI y MVA.HTI.

### Agentes terapéuticos adicionales contra el VIH

Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales contra el VIH incluyen los compuestos divulgados en la WO 2004/096286 (Gilead Sciences), la WO 2006/015261 (Gilead Sciences), la WO 2006/110157 (Gilead Sciences), la WO 2012/003497 (Gilead Sciences), la WO 2012/003498 (Gilead Sciences), la WO 2012/145728 (Gilead Sciences), la WO 2013/006738 (Gilead Sciences), la WO 2013/159064 (Gilead Sciences), la WO 2014/100323 (Gilead Sciences), la US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), la US 2014/0221378 (Japan Tobacco), la US 2014/0221380 (Japan Tobacco), la WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), la WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), la WO 2013/006792 (Pharma Resources), la US 20140221356 (Gilead Sciences), la US 20100143301 (Gilead Sciences) y la WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Ejemplos de otros fármacos para tratar el VIH incluyen acemanano, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimmune, metenkefalina, naltrexona, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1vírica, SB-728-T, ácido 1,5-dicafoilquínico, rHIV7-shI-TAR-CCR5RZ, terapia génica AAV-eCD4-Ig, terapia génica MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo y VIR-576.

### Terapia génica y terapia celular

La Terapia Génica y la Terapia Celular incluyen la modificación genética para silenciar un gen; enfoques genéticos para matar directamente las células infectadas; la infusión de células inmunes diseñadas para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmunitario del sujeto para mejorar la respuesta inmunitaria a las células infectadas,

o activar el propio sistema inmunitario del sujeto para matar las células infectadas, o encontrar y matar las células infectadas; enfoques genéticos para modificar la actividad celular para alterar aún más la respuesta inmunitaria endógena contra la infección.

5 Los ejemplos de terapia con células dendríticas incluyen el AGS-004.

### Editores genéticos

10 Los ejemplos de sistemas de edición de genes incluyen un sistema CRISPR/Cas9, un sistema de nucleasas de dedos de zinc, un sistema TALEN, un sistema de endonucleasas homing y un sistema de meganucleasas.

Los ejemplos de sistemas CRISPR/Cas9 dirigidos al VIH incluyen el EBT 101.

### Terapia celular CAR-T

15 La terapia celular CAR-T incluye una población de células efectoras inmunitarias manipuladas para que expresen un receptor de antígeno quimérico (CAR), en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno del VIH. El antígeno del VIH incluye una proteína de envoltura del VIH o una porción de la misma, gp120 o una porción de la misma, un sitio de unión a CD4 en gp120, el sitio de unión inducido por CD4 en gp120, N glicano en gp120, el V2 de gp120, la región proximal de membrana en gp41. La célula efectora inmunitaria es una célula T o una célula NK. En algunas realizaciones, la célula T es una célula T CD4+, una célula T CD8+ o una combinación de las mismas.

Los ejemplos de CAR-T contra el VIH incluyen VC-CAR-T.

### 25 Terapia celular TCR-T

La terapia celular TCR-T incluye células T manipuladas para que se dirijan a péptidos derivados del VIH presentes en la superficie de las células infectadas por el virus.

30 Un experto en la técnica apreciará que los agentes terapéuticos adicionales enumerados anteriormente pueden incluirse en más de una de las clases enumeradas anteriormente. No se pretende que las clases particulares limiten la funcionalidad de los compuestos enumerados en dichas clases.

35 En una realización específica, la Forma I del Compuesto I se combina con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH. En otra realización específica, la Forma I del Compuesto I se combina con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En otra realización, la Forma I del Compuesto I se combina con un nucleosídico o nucleotídico inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con por lo menos un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra realización, la Forma I del Compuesto I se combina con dos inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH.

45 En una realización particular, la Forma I del Compuesto I se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF +FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); BIKTARVY® (bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida); adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; tenofovir disoproxil; tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir alafenamida; tenofovir alafenamida hemifumarato; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; raltegravir; raltegravir y lamivudina; maraviroc; enfuvirtida; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+ 3TC); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); rilpivirina; clorhidrato de rilpivirina; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir y cobicistat; darunavir y cobicistat; atazanavir; sulfato de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir; lamivudina; prolastina; fosamprenavir; efavirenz cálcico fosamprenavir; etravirina; nelfinavir; mesilato de nelfinavir; interferón; didanosina; estavudina; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleukina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; fosfazid; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir; y sulfato de abacavir.

65 En una realización particular, la Forma I del Compuesto I se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir

alafenamida hemifumarato o bictegravir.

En una realización particular, la Forma I del Compuesto I se combina con tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida hemifumarato o bictegravir.

En una realización particular, la Forma I del Compuesto I se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida hemifumarato y bictegravir y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

En una realización particular, la Forma I del Compuesto I se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida hemifumarato y bictegravir y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con 5-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30, o 10-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con 10 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. La Forma I del Compuesto I puede combinarse con los agentes proporcionados en la presente en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 500 mg de compuesto) igual que si se hubiese enumerado específica e individualmente cada combinación de dosificaciones.

En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con 200-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400, o 250-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se combina con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil, y 200 mg de emtricitabina. La Forma I del Compuesto I puede combinarse con los agentes proporcionados en la presente en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 500 mg de compuesto) igual que si se hubiese enumerado específica e individualmente cada combinación de dosificaciones.

### **Terapia combinada contra el VHB**

En ciertas realizaciones, se proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VHB en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, de uno a tres, o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en un método para tratar una infección por VHB en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, de uno a tres, o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en un método para tratar una infección por VHB, que comprende administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, de uno a tres, o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VHB.

La Forma I del Compuesto I puede usarse o combinarse con uno o más de un agente quimioterapéutico, un inmunomodulador, un agente inmunoterapéutico, un anticuerpo terapéutico, una vacuna terapéutica, un anticuerpo biespecífico y una proteína terapéutica "similar a anticuerpo" (como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab), un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC), modificadores de genes o editores de genes (como CRISPR Cas9, nucleasas de dedos de zinc, endonucleasas homing, nucleasas sintéticas, TALENs), terapias celulares como CAR-T (célula T de receptor quimérico de antígeno), y agente TCR-T (un receptor de células T manipulado) o cualquier combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones, la Forma I del Compuesto I se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VHB. En ciertas realizaciones, el comprimido puede

contener otro ingrediente activo para tratar el VHB, como inhibidores de la 3-dioxigenasa (IDO), modulador de la apolipoproteína A1, inhibidores de arginasa, inhibidores atenuadores de linfocitos B y T, inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), antagonista de la quimiocina CCR2, inhibidores de CD137, inhibidores de CD160, inhibidores de CD305, agonista y modulador de CD4, compuestos dirigidos contra el HBcAg, compuestos dirigidos contra el antígeno del núcleo de la hepatitis B (HBcAg), moduladores alostéricos de la proteína del núcleo, inhibidores del ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc), inhibidores de la ciclofilina, inhibidores de la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (ipi4), inhibidor de la ADN polimerasa, modulador de la endonucleasa, modificadores epigenéticos, agonista del receptor X famesoide, inhibidores del HBsAg, inhibidores de la secreción o ensamblaje del HBsAg, inhibidores de la ADN polimerasa del VHB, inhibidores de la replicación del VHB, inhibidores de la ARNasa del VHB, inhibidores de la entrada vírica del VHB, inhibidores de la HBx, modulador de la proteína de envoltura grande de la hepatitis B, estimulador de la proteína de envoltura grande de la hepatitis B, modulador de la proteína estructural de la hepatitis B, inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), inhibidores de la secreción o ensamblaje del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B, inhibidor de la proteína estructural del virus de la hepatitis B, inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1, inhibidor de la hialuronidasa, inhibidores de las IAP, agonista de IL-2, agonista de IL-7, inmunomoduladores, inhibidores de la indoleamina-2, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, ligando de la interleucina-2, inhibidores de ipi4, inhibidores de la lisina desmetilasa, inhibidores de la histona desmetilasa, inhibidores de KDM1, inhibidores de KDM5, inhibidores del receptor similar a la lectina de células asesinas subfamilia G miembro 1, inhibidores del gen 3 de activación linfocitaria, activadores del receptor beta de linfotóxina, moduladores de Axl1 moduladores de B7-H3, moduladores de B7-H4, moduladores de CD160, moduladores de CD161, moduladores de CD27, moduladores de CD47, moduladores de CD70, moduladores de G1TR, moduladores de HEVEM, moduladores de ICOS, moduladores de Mer, moduladores de NKG2A, moduladores de NKG2D, moduladores de OX40, moduladores de SIRPalfa, moduladores de TIGIT, moduladores de Tim-4, moduladores de Tyro, inhibidores del polipéptido cotransportador de Na<sup>+</sup>-taurocolato (NTCP), inhibidores del receptor 2B4 de las células asesinas naturales, estimulador del gen NOD2, inhibidor de la nucleoproteína, moduladores de la nucleoproteína, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidor de la peptidilproil isomerasa, inhibidores de la fosfatidilinositol-3 quinasa (PBK), estimulador del gen 1 inducible por ácido retinoico, inhibidor de la transcriptasa inversa, inhibidor de la ribonucleasa, inhibidor de la ARN ADN polimerasa, inhibidor del gen SLC10A1, miméticos de SMAC, inhibidor de la tirosina quinasa Src, agonistas del gen estimulador del interferón (STING), estimuladores de NOD1, inhibidor de la glicoproteína de superficie de células T CD28, modulador de la glicoproteína de superficie de células T CD8, agonista de timosina, ligando de timosina alfa 1, inhibidores de Tim-3, agonista de TLR-3, agonista de TLR-7, agonista de TLR-9, estimulador del gen TLR9, moduladores del receptor tipo Toll (TLR), inhibidor de la ribonucleótido reductasa vírica, y combinaciones de los mismos.

### 35 **Fármacos de combinación contra el VHB**

Los ejemplos de fármacos de combinación para el tratamiento del VHB incluyen TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); ABX-203, lamivudina y PEG-IFN-alfa; ABX-203 adefovir y PEG-IFN-alfa; e INO-1800 (INO-9112 y RG7944).

### 40 **Otros fármacos contra el VHB**

Los ejemplos de otros fármacos para el tratamiento del VHB incluyen alfa-hidroxitropolonas, amdoxovir, nucleósidos de beta-hidroxicitosina, AL-034, CCC-0975, elvucitabina, ezetimiba, ciclosporina A, gentiopirina (gentiopicrosido), JNJ-56136379, nitazoxanida, birinapant, NJK14047, NOV-205 (molixan, BAM-205), oligotida, mivotilato, feron, GST-HG-131, levamisol, Ka Shu Ning, aloferón, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, ácido oleanólico, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfen, DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, picróside, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B, glutatión reducido, RO-6864018, RG-7834, UB-551, y ZH-2N, y los compuestos divulgados en la US20150210682, (Roche), la US 2016/0122344 (Roche), la WO2015173164, la WO2016023877, la US2015252057A (Roche), la WO16128335A1 (Roche), la WO16120186A1 (Roche), la US2016237090A (Roche), la WO16107833A1 (Roche), la WO16107832A1 (Roche), la US2016176899A (Roche), la WO16102438A1 (Roche), la W016012470A1 (Roche), la US2016220586A (Roche) y la US2015031687A (Roche).

### 55 **Vacunas contra el VHB**

Las vacunas contra el VHB incluyen tanto vacunas profilácticas como terapéuticas. Ejemplos de vacunas profilácticas contra el VHB incluyen Vaxelis, Hexaxim, Heplisav, Mosquirix, vacuna DTwP-VHB, Bio-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LB VP-0101; LBVW-0101), vacuna DTwP-HepB-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabay, vacuna profiláctica contra la hepatitis B (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, ENGERIX B®, vacuna recombinante contra la hepatitis B (intramuscular, Kangtai Biological Products), vacuna recombinante contra la hepatitis B (levadura Hansensual polymorpha, intramuscular, Hualan Biological Engineering), vacuna recombinante contra el antígeno de superficie de la hepatitis B, Bimmugen, Euforavac, Eutravac, anrix-DTaP-IPV-Hep B, HBAI-20, Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib, Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB,

Infanrix Hep B, Comvax, vacuna DTP-Hib-HBV, DTP-VHB, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivac HB, GerVax, DTwP-Vacuna Hep B-Hib, Bilive, Hepavax-Gen, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B+, Fendrix, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, Shan5, Shan6, vacuna rhHBs AG, vacuna pentavalente HBI, LBVD, Infanrix HeXa y vacuna DTaP-rHB-Hib.

5 Los ejemplos de vacunas terapéuticas contra el VHB incluyen el complejo HBsAG-HBIG, ARB-1598, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB (intravenosa), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, vacuna peptídica (epsilonPA-44), Hepatrol-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2, TG-1050, NU-500, HBVax, vacuna im/TriGrid/antigénica, vacuna adyuvada Mega-CD40L, HepB-v, RG7944 (INO-1800), vacuna terapéutica recombinante basada en VLP (infección por VHB, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050 y Lm HBV.

#### Inhibidores de la ADN polimerasa del VHB

15 Los ejemplos de inhibidores de la ADN polimerasa del VHB incluyen adefovir (HEPSERA®), emtricitabina (EMTRIVA®), tenofovir disoproxil fumarato (VIREAD®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir dipivoxil, tenofovir dipivoxil fumarato, tenofovir octadeciloxietil éster, CMX-157, besifovir, entecavir (BARACLUDE®), entecavir maleato, telbivudina (TYZEKA®), filocilovir, pradefovir, clevudina, ribavirina, lamivudina (EPIVIR-HBV®), fosfazida, famciclovir, fusolina, metacavir, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, tenofovir disoproxil aspartato, tenofovir disoproxil orotato y HS-10234.

#### Inmunomoduladores

25 Los ejemplos de inmunomoduladores incluyen rintatolimod, clorhidrato de imidol, ingaron, dermaVir, plaquenil (hidroxicloroquina), proleucina, hidroxiurea, micofenolato mofetil (MPA) y su derivado de éster de micofenolato mofetil (MMF), JNJ-440, WF-10, AB-452, ribavirina, IL-12, INO-9112, polímero polietilenimina (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, CRV-431, JNJ-0535, TG-1050, ABI-H2158, BMS-936559, RO-7011785, RG-7854, AB-506, RO-6871765, AIC-649, e IR-103.

#### Moduladores de los receptores de tipo Toll (TLR)

30 Los moduladores de TLR incluyen moduladores de TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 y TLR13. Los ejemplos de moduladores de TLR3 incluyen rintatolimod, poli-ICLC, RIBOXXON®, Apoxsim, RffiOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475 y ND-1.1.

35 Los ejemplos de moduladores de TLR7 incluyen GS-9620, GSK-2245035, imiquimod, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, D, telratolimod, SP-0509, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, LHC-165, RG-7854, y los compuestos divulgados en la US20100143301 (Gilead Sciences), la US20110098248 (Gilead Sciences) y la US20090047249 (Gilead Sciences).

40 Los ejemplos de moduladores de TLR8 incluyen motolimod, resiquimod, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463, y los compuestos divulgados en la US20140045849 (Janssen), la US20140073642 (Janssen), la WO2014/056953 (Janssen), la WO2014/076221 (Janssen), la WO2014/128189 (Janssen), la US20140350031 (Janssen), la WO2014/023813 (Janssen), la US20080234251 (Array Biopharma), la US20080306050 (Array Biopharma), la US20100029585 (Ventirix Pharma), la US20110092485 (Ventirix Pharma), la US20110118235 (Ventirix Pharma), la US20120082658 (Ventirix Pharma), la US20120219615 (Ventirix Pharma), la US20140066432 (Ventirix Pharma), la US20140088085 (Ventirix Pharma), la US20140275167 (Novira Therapeutics), la US20130251673 (Novira Therapeutics), la Patente de Estados Unidos N° 9670205, la US20160289229, la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 15/692161 y Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 15/692093.

45 Los ejemplos de moduladores de TLR9 incluyen BB-001, BB-006, CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, leftolimod (MGN-1703), litenimod y CYT-003-QbG10.

50 Los ejemplos de moduladores de TLR7, TLR8 y TLR9 incluyen los compuestos divulgados en la WO2017047769 (Teika Seiyaku), la WO2015014815 (Janssen), la WO2018045150 (Gilead Sciences Inc), la WO2018045144 (Gilead Sciences Inc), la WO2015162075 (Roche), la WO2017034986 (Universidad de Kansas), la WO2018095426 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd), la WO2016091698 (Roche), la WO2016075661 (GlaxoSmithKline Biologicals), la WO2016180743 (Roche), la WO2018089695 (Dynavax Technologies), la WO2016055553 (Roche), la WO2015168279 (Novartis), la WO2016107536 (Medshine Discovery), la WO2018086593 (Livo (Shanghai Pharmaceutical)), la WO2017106607 (Merck), la WO2017061532 (Sumitomo Dainippon Pharma), la WO2016023511 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical), la WO2017076346 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical), la WO2017046112 (Roche), la WO2018078149 (Roche), la WO2017040233 (3M Co), la WO2016141092 (Gilead Sciences), la WO2018049089 (Bristol Myers Squibb), la WO2015057655 (Eisai Co Ltd), la WO2017001307 (Roche), la

WO2018005586 (Bristol Myers Squibb), la WO201704023(3M Co), la WO2017163264 (Council of Scientific and Industrial Research (India)), la WO2018046460 (GlaxoSmithKline Biologicals), la WO2018047081 (Novartis), la WO2016142250 (Roche), la WO2015168269 (Novartis), la WO201804163 (Roche), la WO2018038877 (3M Co), la WO2015057659 (Eisai Co Ltd), la WO2017202704 (Roche), la WO2018026620 (Bristol Myers Squibb), la  
 5 WO2016029077 (Janus Biotherapeutics), la WO201803143 (Merck), la WO2016096778 (Roche), la WO2017190669 (Shanghai De Novo Pharmatech), la US09884866 (Universidad de Minnesota), la WO2017219931 (Sichuan KelunBiotech Biopharmaceutical), la WO2018002319 (Janssen Sciences), la WO2017216054 (Roche), la WO2017202703 (Roche), la WO2017184735 (IFM Therapeutics), la WO2017184746 (IFM Therapeutics), la  
 10 WO2015088045 (Takeda Pharmaceutical), la WO2017038909 (Takeda Pharmaceutical), la WO2015095780 (Universidad de Kansas), la WO2015023958 (Universidad de Kansas).

#### Ligandos del receptor de interferón alfa

Los ejemplos de ligandos del receptor de interferón alfa incluyen interferón alfa-2b (INTRON A®), interferón  
 15 pegilado alfa-2a (PEGASYS®), interferón pegilado alfa-1b, interferón alfa 1b (HAPGEN®), Veldona, Infradure, Roferon-A, YPEG-interferón alfa-2a (YPEG- rhIFNalfa-2a), P-1101, Algeron, Alfarona, Ingaron (interferón gamma), rSIFN-co (interferón recombinante supercompuesto), Ypeginterferón alfa-2b (YPEG-rhIFNalfa-2b), MOR-22, peginterferón alfa-2b (PEG-INTRON®), Bioferon, Novaferon, Inmutag (Inferon), MULTIFERON®, interferón alfa-n1 (HUMOFERON®), interferón beta-1a (AVONEX®), Shaferon, interferón alfa-2b (Axxo), Alfaferone, interferón alfa-2b  
 20 (BioGeneric Pharma), interferón alfa 2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-A, BLAUFERON-B, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, interferón alfa-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, interferón alfa 2b (Zydus-Cadila), interferón alfa 2a, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferón alfa-2b (Amega), interferón alfa-2b (Virchow), ropeginterferón alfa-2b, rHSA-IFN alfa-2a (proteína de fusión de interferón alfa 2a de seroalbúmina humana recombinante), rHSA-IFN alfa 2b, interferón alfa-(1b, 2a, 2b)  
 25 humano recombinante, peginterferón alfa-2b (Amega), peginterferón alfa-2a, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferón alfa-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN alfa-2b, SFR-9216, e Interapo (Interapa).

#### Inhibidores de la hialuronidasa

Los ejemplos de inhibidores de la hialuronidasa incluyen astodrimer.  
 30

#### Inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)

Los ejemplos de inhibidores de HBsAg incluyen HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-  
 35 9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 y REP-006, y REP-9 AC'.

Los ejemplos de inhibidores de la secreción de HBsAg incluyen BM601.  
 40

#### Inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (ipi4)

Los ejemplos de inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (ipi4) incluyen AGEN-2041,  
 45 AGEN-1884, ipilumimab, belatacept, PSI-001, PRS-010, Probody mAbs, tremelimumab y JHL-1155.

#### Inhibidores de la ciclofilina

Los ejemplos de inhibidores de ciclofilina incluyen CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015,  
 50 NVP-018, NVP-019, STG-175, y los compuestos divulgados en la US8513184 (Gilead Sciences), la US20140030221 (Gilead Sciences), la US20130344030 (Gilead Sciences), y la US20130344029 (Gilead Sciences).

#### Inhibidores de la entrada vírica del VHB

Los ejemplos de inhibidores de la entrada vírica del VHB incluyen Myrcludex B.  
 55

#### Oligonucleótido antisentido dirigido al ARNm viral

Los ejemplos de oligonucleótidos antisentido dirigidos al ARNm viral incluyen ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx,  
 60 IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404, RG-6004.

#### ARN de interferencia corto (ARNip) y ddARNi.

Los ejemplos de ARNip incluyen TKM-HBV (TKM-HepB), ALN-HBV, SR-008, HepB-nRNA, y ARC-520, ARC-  
 65 521, ARB-1740, ARB-1467.

Los ejemplos de ARN de interferencia dirigido al ADN (ddARNi) incluyen BB-HB-331.

**Moduladores de endonucleasas**

5 Los ejemplos de moduladores de endonucleasas incluyen el PGN-514.

**Inhibidores de la ribonucleótido reductasa**

10 Los ejemplos de inhibidores de la ribonucleótido reductasa incluyen Trimidox.

**Inhibidores del antígeno E del VHB**

Los ejemplos de inhibidores del antígeno E del VHB incluyen la wogonina.

15 **Inhibidores de ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc)**

Los ejemplos de inhibidores de ADNccc incluyen BSBI-25, y CHR-101.

20 **Agonista del receptor X farnesoide**

Los ejemplos de agonistas del receptor x farnesoide como EYP-001, GS-9674, EDP-305, MET-409, Tropifexor, AKN-083, RDX-023, BWD-100, LMB-763, INV-3, NTX-023-1, EP-024297 y GS-8670.

25 **Anticuerpos contra el VHB**

Los ejemplos de anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B incluyen GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN y la terapia con anticuerpos monoclonales completamente humanos (infección por el virus de la hepatitis B, Humabs BioMed).

30 Los ejemplos de anticuerpos contra el VHB, incluyendo anticuerpos monoclonales y anticuerpos policlonales, incluyen Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (Hepatitis B Hyperimmune), Omri-Hep-B, Hepatect CP, HepaGam B, igantibe, Niuliva, CT-P24, inmunoglobulina de hepatitis B (intravenosa, pH4, infección VHB, Shanghai RAAS Blood Products), y Fovepta (BT-088).

35 Los anticuerpos monoclonales completamente humanos incluyen el HBC-34.

**Antagonistas de la quimiocina CCR2**

40 Los ejemplos de antagonistas de la quimiocina CCR2 incluyen el propagermanio.

**Agonistas de la timosina**

Los ejemplos de agonistas de timosina incluyen Timalfasina, timosina alfa 1 recombinante (Gene Science).

45 **Citoquinas**

Los ejemplos de citoquinas incluyen IL-7 recombinante, CYT-107, interleucina-2 (IL-2, Immunex), interleucina-2 humana recombinante (Shenzhen Neptunus), IL-15, IL-21, IL-24, y celmoleucina.

50 **Moduladores de nucleoproteínas**

Los moduladores de nucleoproteínas pueden ser inhibidores de la proteína del núcleo o de la cápside del VHB. Los ejemplos de moduladores de nucleoproteínas incluyen GS-4882, AB-423, AT-130, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, AL-3778, BAY 41-4109, mesilato de morfotiadina, ARB-168786, ARB-880, JNJ-379, RG-7907, HEC-72702, AB-506, ABI-H0731, JNJ-440, ABI-H2158 y DVR-23.

55 Los ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen los compuestos divulgados en la US20140275167 (Novira Therapeutics), la US20130251673 (Novira Therapeutics), la US20140343032 (Roche), la WO2014037480 (Roche), la US20130267517 (Roche), la WO2014131847 (Janssen), la WO2014033176 (Janssen), la WO2014033170 (Janssen), la WO2014033167 (Janssen), la WO2015/059212 (Janssen), la WO2015118057 (Janssen), la WO2015011281 (Janssen), la WO2014184365 (Janssen), la WO2014184350 (Janssen), la WO2014161888 (Janssen), la WO2013096744 (Novira), la US20150225355 (Novira), la US20140178337 (Novira), la US20150315159 (Novira), la US20150197533 (Novira), la US20150274652 (Novira), la US20150259324, la (Novira), la US20150132258 (Novira), la US9181288 (Novira), la WO2014184350 (Janssen), la WO2013144129 (Roche), la WO2017198744 (Roche), la US 20170334882 (Novira), la US 20170334898 (Roche), la WO2017202798 (Roche), la WO2017214395 (Enanta), la

5 WO2018001944 (Roche), la W 02018001952 (Roche), la WO2018005881 (Novira), la WO2018005883 (Novira), la WO2018011100 (Roche), la WO2018011160 (Roche), la WO2018011162 (Roche), la WO2018011163 (Roche), la WO2018036941 (Roche), la WO2018043747 (Kyoto Univ), la US20180065929 (Janssen), la WO2016168619 (Indiana University), la WO2016195982 (The Penn State Foundation), la WO2017001655 (Janssen), la WO2017048950 (Assembly Biosciences), la WO2017048954 (Assembly Biosciences), la WO2017048962 (Assembly Biosciences), la US20170121328 (Novira), la US20170121329 (Novira).

10 Los ejemplos de inhibidores de la transcripción incluyen los compuestos divulgados en la WO2017013046 (Roche), la WO2017016960 (Roche), la WO2017017042 (Roche), la WO2017017043 (Roche), la WO2017061466 (Toyoma chemicals), la WO2016177655 (Roche), la WO2016161268 (Enanta), la WO2017001853 (Redex Pharma), la WO2017211791 (Roche), la WO2017216685 (Novartis), la WO2017216686 (Novartis), la WO2018019297 (Ginkgo Pharma), la WO2018022282 (Newave Pharma), la US20180030053 (Novartis), la WO2018045911 (Zhejiang Pharma).

### 15 **Estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico**

Los ejemplos de estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico incluyen SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198, y ORI-7170, RGT-100.

### 20 **Estimuladores de NOD2**

Los ejemplos de estimuladores de NOD2 incluyen SB-9200.

### 25 **Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)**

30 Los ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen idelalisib, ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, buparlisib, CDZ-173, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sódico, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, IPI-549, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, ME-401, VS-5584, copanlisib, orotato de CAI, perifosina, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-40093, pilaralisib, BAY-1082439, mesilato de puquitinib, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301, TAK-117, HMPL-689, tenalisib, voxalisib y CLR-1401.

### 35 **Inhibidores de la vía de la indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO)**

Los ejemplos de inhibidores de IDO incluyen epacadostat (INCB24360), resminostat (4SC-201), indoximod, F-001287, SN-35837, NLG-919, GDC-0919, GBV-1028, GBV-1012, NKTR-218, y los compuestos divulgados en la US20100015178 (Incyte), la US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), la WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.) y la WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.).

### 40 **Inhibidores de PD-1**

45 Los ejemplos de inhibidores de PD-1 incluyen cemiplimab, nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BGB-108, STI-A1014, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, IBI-308, GB-226, STI-1110, JNJ-63723283, CA-170, durvalumab, atezolizumab y mDX-400, JS-001, Camrelizumab, Sintilimab, Sintilimab, tislelizumab, BCD-100, BGB-A333, FNJ-63723283, GLS-010 (WBP-3055), CX-072, AGEN-2034, GNS-1480 (antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico; inhibidor del ligando 1 de la muerte celular programada), CS-1001, M-7824 (proteína de fusión bifuncional PD-L1/TGF- $\beta$ ), Genolimzumab, BMS-936559.

### 50 **Inhibidores de PD-L1**

Los ejemplos de inhibidores de PD-L1 incluyen atezolizumab, avelumab, AMP -224, MEDI-0680, RG-7446, GX-P2, durvalumab, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN- PDL, STI-A1014, GS-4224, CX-072, y BMS-936559.

55 Los ejemplos de inhibidores de PD-1 incluyen los compuestos divulgados en la WO2017112730 (Incyte Corp), la WO2017087777 (Incyte Corp), la WO2017017624, la WO2014151634 (Bristol Myers Squibb Co), la WO201317322 (BristolMyers Squibb Co), la WO2018119286 (Incyte Corp), la WO2018119266 (Incyte Corp), la WO2018119263 (Incyte Corp), la WO2018119236 (Incyte Corp), la WO2018119221 (Incyte Corp), la WO2018118848 (BristolMyers Squibb Co), la W 020161266460 (BristolMyers Squibb Co), la WO2017087678 (BristolMyers Squibb Co), la WO2016149351 (BristolMyers Squibb Co), la WO2015033299 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), la WO2015179615 (Eisai Co Ltd; Eisai Research Institute), la WO2017066227 (BristolMyers Squibb Co), la WO2016142886 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), la WO2016142852 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), la WO2016142835 (Aurigene Discovery Technologies Ltd; Individual), la WO2016142833 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), la WO2018085750 (BristolMyers Squibb Co), la WO2015033303 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), la WO2017205464 (Incyte Corp), la WO2016019232 (3M Co; Individual; Texas A&M University System), la WO2015160641 (BristolMyers Squibb Co), la WO2017079669 (Incyte Corp), la WO2015033301 (Aurigene Discovery

Technologies Ltd), la WO2015034820 (BristolMyers Squibb Co), la WO2018073754 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), la WO2016077518 (BristolMyers Squibb Co), la WO2016057624 (BristolMyers Squibb Co), la WO2018044783 (Incyte Corp), la WO2016100608 (BristolMyers Squibb Co), la WO2016100285 (BristolMyers Squibb Co), la WO2016039749 (BristolMyers Squibb Co), la WO2015019284 (Cambridge Enterprise Ltd), la WO2016142894 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), la WO2015134605 (BristolMyers Squibb Co), la WO2018051255 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), la WO2018051254 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), la WO2017222976 (Incyte Corp), la WO2017070089 (Incyte Corp), la WO2018044963 (BristolMyers Squibb Co), la WO2013144704 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), la WO2018013789 (Incyte Corp), la WO2017176608 (BristolMyers Squibb Co), la WO2018009505 (BristolMyers Squibb Co), la WO2011161699 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), la WO2015119944 (Incyte Corp; Merck Sharp & Dohme Corp), la WO2017192961 (Incyte Corp), la WO2017106634 (Incyte Corp), la WO2013132317 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), la WO2012168944 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), la WO2015036927 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), la WO2015044900 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), la WO2018026971 (Arising International).

#### 15 **Timosina alfa-1 recombinante**

Los ejemplos de timosina alfa-1 recombinante incluyen NL-004 y timosina alfa-1 PEGilada.

#### 20 **Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK)**

Los ejemplos de inhibidores de BTK incluyen ABBV-105, acalabrutinib (ACP-196), ARQ-531, BMS-986142, dasatinib, ibrutinib, GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, ML-319, MSC-2364447, RDX-022, X-022, AC-058, RG-7845, spebrutinib, TAS-5315, TP- 0158, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, M-2951, TAK-020, AC-0025, y los compuestos divulgados en la US20140330015 (Ono Pharmaceutical), la US20130079327 (Ono Pharmaceutical) y la US20130217880 (Ono Pharmaceutical).

#### 25 **Inhibidores de KDM**

Los ejemplos de inhibidores de KDM5 incluyen los compuestos divulgados en la WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), la US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), la US20140371195 (Epitherapeutics) y la US20140371214 (Epitherapeutics), la US20160102096 (Epitherapeutics), la US20140194469 (Quantice), la US20140171432, la US20140213591 (Quantice), la US20160039808 (Quantice), la US20140275084 (Quantice), la WO2014164708 (Quantice).

Los ejemplos de inhibidores de KDM1 incluyen los compuestos divulgados en la US9186337B2 (Oryzon Genomics), GSK-2879552, y RG-6016.

#### 35 **Agonistas de STING**

Los ejemplos de agonistas de STING incluyen SB-11285, AdvCA0848, STINGVAX, y los compuestos divulgados en la WO 2018065360 ("Biolog Life Science Institute Forschungslabor und Biochemica-Vertrieb GmbH, Alemania), la WO 2018009466 (Aduro Biotech), la WO 2017186711 (InvivoGen), la WO 2017161349 (Immune Sensor), la WO 2017106740 (Aduro Biotech), la US 20170158724 (Glaxo Smithkline), la WO 2017075477 (Aduro Biotech), la US 20170044206 (Merck), la WO 2014179760 (Universidad de California), la WO2018098203 (Janssen), la WO2018118665 (Merck), la WO2018118664 (Merck), la WO2018100558 (Takeda), la WO2018067423 (Merck), la WO2018060323 (Boehringer).

#### 40 **Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI)**

Los ejemplos de NNRTI incluyen los compuestos divulgados en la WO2018118826 (Merck), la WO2018080903 (Merck), la WO2018119013 (Merck), la WO2017100108 (Idenix), la WO2017027434 (Merck), la WO2017007701 (Merck), la WO2008005555 (Gilead).

#### 45 **Inhibidores de la replicación del VHB**

Los ejemplos de inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B incluyen isotiafludina, IQP-HBV, RM-5038 y Xingantie.

#### 50 **Inhibidores de la arginasa**

Los ejemplos de inhibidores de la arginasa incluyen CB-1158, C-201 y resminostat.

#### 55 **Terapia génica y terapia celular**

La terapia génica y la terapia celular incluyen la modificación genética para silenciar un gen; enfoques

genéticos para matar directamente las células infectadas; la infusión de células inmunitarias diseñadas para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmunitario del paciente para potenciar la respuesta inmunitaria a las células infectadas, o activar el propio sistema inmunitario del paciente para matar las células infectadas, o encontrar y matar las células infectadas; y enfoques genéticos para modificar la actividad celular para alterar aún más la respuesta inmunitaria endógena contra la infección.

### Editores de genes

Los ejemplos de sistemas de edición del genoma se incluyen un sistema CRISPR/Cas9, un sistema de nucleasas de dedos de zinc, un sistema TALEN, un sistema de endonucleasas homing y un sistema de meganucleasas; por ejemplo, la eliminación de ADNccc mediante escisión dirigida y la alteración de uno o más de los genes víricos del virus de la hepatitis B (VHB). Alteración (por ejemplo, inactivación y/o silenciamiento) del gen *PreC*, *C*, *X*, *PreS1*, *PreS2*, *S*, *P* o *SP* se refiere a (1) reducir o eliminar la expresión del gen *PreC*, *C*, *X*, *PreS1*, *PreS2*, *S*, *P* o *SP*, (2) interferir con la proteína *PreCore*, *Core*, *X*, proteína de superficie larga, proteína de superficie media, proteína *S* (también conocida como antígeno de HBs y HBsAg), proteína polimerasa, y/o función de proteínas empalmadas de la hepatitis B (HBe, HBc, HBx, *PreS1*, *PreS2*, *S*, *Pol*, y/o HBSP o (3) reducir o eliminar los niveles intracelulares, séricos y/o intraparenquimatosos de proteínas HBe, HBc, HBx, LHBs, MHBs, SHBs, *Pol* y/o HBSP. El silenciamiento de uno o más de los genes *PreC*, *C*, *X*, *PreS1*, *PreS2*, *S*, *P* y/o *SP* se realiza dirigiendo el gen o genes dentro del ADNccc del VHB y/o del ADN integrado del VHB.

### Terapia celular CAR-T

La terapia con células T CAR incluye una población de células efectoras inmunitarias manipuladas para que expresen un receptor de antígeno quimérico (CAR), en donde el CAR comprende un dominio de unión al antígeno del VHB. La célula efectora inmunitaria es una célula T o una célula NK. En algunas realizaciones, la célula T es una célula T CD4+, una célula T CD8+ o una combinación de las mismas. Las células pueden ser autólogas o alogénicas.

### Terapia celular TCR-T

La terapia con células TCR incluye células T que expresan receptores de células T específicos del VHB. Las células TCR-T están manipuladas para que se dirijan a los péptidos derivados del VHB que se presentan en la superficie de las células infectadas por el virus. En algunas realizaciones, las células T expresan TCR específicos del antígeno de superficie del VHB (HBsAg). Los ejemplos de terapia TCR-T dirigida para el tratamiento del VHB incluyen LTCR-H2-1.

En otra realización específica, la Forma I del Compuesto I se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB, uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inmunomoduladores, moduladores de TLR, inhibidores de HBsAg, inhibidores de la secreción o ensamblaje del HBsAg, vacunas terapéuticas contra el VHB, anticuerpos contra el VHB, incluyendo anticuerpos contra el VHB dirigidos contra los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" (como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab, o anticuerpos similares a TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de receptores similares a RIG-I, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de arginasa, inhibidores de PI3K, inhibidores deIDO y estimuladores de NOD2, y uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la entrada vírica del VHB, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, anticuerpos del VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARNip, agentes de terapia génica de ARNm, ARNssh, inhibidores de KDM5 y moduladores de nucleoproteínas (moduladores de proteínas del núcleo o de la cápside del VHB).

En otra realización específica, la Forma I del Compuesto I se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB y por lo menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: inmunomoduladores, moduladores de TLR, inhibidores del HBsAg, vacunas terapéuticas contra el VHB, anticuerpos contra el VHB, incluyendo anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" (como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab o anticuerpos similares a TCR), inhibidores de la ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de receptores similares a RIG-I, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de arginasa, inhibidores de PI3K, inhibidores deIDO y estimuladores de NOD2.

En otra realización específica, la Forma I del Compuesto I se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB y por lo menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: inhibidores de la entrada vírica del VHB, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARNip, agentes de terapia génica ARNm, ARNssh, inhibidores de KDM5 y moduladores de nucleoproteínas (inhibidores de proteínas del núcleo o de la cápside del VHB).

En una realización particular, la Forma I del Compuesto I se combina con compuestos como los divulgados en la Publicación de Estados Unidos N° 2010/0143301 (Gilead Sciences), la Publicación de Estados Unidos N° 2011/0098248 (Gilead Sciences), la Publicación de Estados Unidos N° 2009/0047249 (Gilead Sciences), Patente de Estados Unidos N° 8722054 (Gilead Sciences), Publicación de Estados Unidos N° 2014/0045849 (Janssen), Publicación de Estados Unidos N° 2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), Publicación de Estados Unidos N° 2014/0350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), Publicación de Estados Unidos N° 2008/0234251 (Array Biopharma), Publicación de Estados Unidos N° 2008/0306050 (Array Biopharma), Publicación de Estados Unidos N° 2010/0029585 (Ventirx Pharma), Publicación de Estados Unidos N° 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US2011/0118235 (Ventirx Pharma), Publicación de Estados Unidos N° 2012/0082658 (Ventirx Pharma), Publicación de Estados Unidos N° 2012/0219615 (Ventirx Pharma), Publicación de Estados Unidos N° 2014/0066432 (Ventirx Pharma), Publicación de Estados Unidos N° 2014/0088085 (Ventirx Pharma), Publicación de Estados Unidos N° 2014/0275167 (Novira Therapeutics), Publicación de Estados Unidos N° 2013/0251673 (Novira Therapeutics), Patente de Estados Unidos N° 8513184 (Gilead Sciences), Publicación de Estados Unidos N° 2014/0030221 (Gilead Sciences), Publicación de Estados Unidos N° 2013/0344030 (Gilead Sciences), Publicación de Estados Unidos N° 2013/0344029 (Gilead Sciences), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), Publicación de Estados Unidos N° 2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), Publicación de Estados Unidos N° 2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324 (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.), Publicación de Estados Unidos N° 2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), Publicación de Estados Unidos N° 2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), Publicación de Estados Unidos N° 2013/0217880 (Ono pharmaceutical), WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) y US20140371214 (Epitherapeutics). US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel), US9186337B2 (Oryzon Genomics), y otros fármacos para el tratamiento del VHB, y combinaciones de los mismos.

### **Terapia combinada contra el cáncer**

En una realización, la Forma I del Compuesto I puede emplearse con otros métodos terapéuticos de tratamiento del cáncer. Preferiblemente, se contemplan terapia combinada con tratamientos quimioterapéuticos, hormonales, con anticuerpos, quirúrgicos y/o con radiación.

En algunas realizaciones, la terapia adicional contra el cáncer es cirugía y/o radioterapia.

En algunas realizaciones, la terapia adicional contra el cáncer es por lo menos un medicamento adicional contra el cáncer.

En algunas realizaciones, se proporciona una combinación que comprende la Forma I del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y por lo menos un medicamento contra el cáncer adicional.

En algunas realizaciones, se proporciona una combinación que comprende la Forma I del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y por lo menos un medicamento contra el cáncer adicional, para su uso en terapia.

En algunas realizaciones, se proporciona el uso de una combinación que comprende la Forma I del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y por lo menos un medicamento contra el cáncer, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Los ejemplos de medicamentos adicionales contra el cáncer incluyen sustancias intercalantes como antraciclina, doxorubicina, idarrubicina, epirubicina y daunorrubicina; inhibidores de la topoisomerasa como irinotecán, topotecán, camptotecina, lamelarina D, etopósido, tenipósido, mitoxantrona, amsacrina, elipticinas y ácido aurintricarboxílico; compuestos de nitrosourea como la carmustina (BCNU), la lomustina (CCNU) y la estreptozocina; mostazas nitrogenadas como la ciclofosfamida, la mecloretamina, la uramustina, la bendamustina, el melfalán, el clorambucilo, la mafosfamida, la trofosfamida y la ifosfamida; sulfonatos de alquilo como busulfán y treosulfán; agentes alquilantes como procarbazona, dacarbazina, temozolomida y tiotepa; análogos del platino como cisplatino, carboplatino, nedaplatino, oxaliplatino, satraplatino y tetranitrato de triplatino; fármacos disruptores microtubulares como vinblastina, colcemid y nocodazol; antifolatos como metotrexato, aminopterina, diclorometotrexat, pemetrexed, raltitrexed y pralatrexato; análogos de las purinas como azatioprina, mercaptopurina, tioguanina, fludarabina, fosfato de fludarabina, pentostatina y cladribina; análogos de las pirimidinas como 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-

5 azauracilo, gemcitabina; esteroides como gestageno, androgeno, glucocorticoides, dexametasona, prednisolona y prednisona; anticuerpos anticancerígenos como anticuerpos monoclonales, por ejemplo, alemtuzumab, apolizumab, cetuximab, epratuzumab, galiximab, gemtuzumab, ipilimumab, labetuzumab, panitumumab, rituximab, trastuzumab, nimotuzumab, mapatumumab, matuzumab, rhMab ICR62 y pertuzumab, anticuerpos marcados radiactivamente y conjugados anticuerpo-fármaco; péptidos anticancerígenos como péptidos marcados radiactivamente y conjugados péptido-fármaco; y taxanos y análogos de taxanos como paclitaxel y docetaxel.

10 En ciertas realizaciones, se proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en un método para tratar o prevenir un trastorno hiperproliferativo o cáncer en un humano o animal que tiene o está en riesgo de tener el trastorno hiperproliferativo o cáncer, que comprende administrar al humano o animal una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en un método para tratar un trastorno hiperproliferativo o cáncer en un humano o animal que tiene o está en riesgo de tener el trastorno hiperproliferativo o cáncer, que comprende administrar al humano o animal una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

20 En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en un método para tratar un trastorno hiperproliferativo o cáncer, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar el trastorno hiperproliferativo o cáncer.

25 La Forma I del Compuesto I puede usarse o combinarse con uno o más de un agente quimioterapéutico, un agente anticancerígeno, un agente antiangiogénico, un agente antifibrótico, un agente inmunoterapéutico, un anticuerpo terapéutico, un anticuerpo biespecífico y una proteína terapéutica "similar a anticuerpo" (como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab), un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC), un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente antiproliferación, un virus oncolítico, un modificador o editor génico (como CRISPR/Cas9, nucleasas de dedos de zinc o nucleasas sintéticas, TALEN), un agente inmunoterapéutico de células T CAR (receptor de antígenos quiméricos), un receptor de células T manipulado (TCR-T), o cualquier combinación de los mismos. Estos agentes terapéuticos pueden estar en forma de compuestos, anticuerpos, polipéptidos o polinucleótidos. En una realización, se proporciona en la presente un producto que comprende la Forma I del Compuesto I y un agente terapéutico adicional como preparación combinada para uso terapéutico simultáneo, separado o secuencial.

35 El uno o más agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, un inhibidor, agonista, antagonista, ligando, modulador, estimulador, bloqueador, activador o supresor de un gen, ligando, receptor, proteína o factor. Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos adicionales incluyen: gen del homólogo 1 del oncogén vírico de la leucemia murina de Abelson (ABL, como ABL1), Acetil-CoA carboxilasa (como ACC 1/2), CDC quinasa activada (ACK, como ACK1), Adenosina deaminasa, receptor de adenosina (como A2B, A2a, A3), Adenilato ciclasa, ADP ribosil ciclasa-1, receptor de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), Aerolisina, gen AKT1, proteína quinasa Alk-5, fosfatasa alcalina, adrenoceptor Alfa 1, adrenoceptor Alfa 2, alfa-cetoglutarato deshidrogenasa (KGDH), aminopeptidasa N, proteína quinasa activada por AMP, linfoma quinasa anaplásico (ALK, como ALK1), receptor de andrógenos, Angiopoyetina (como ligando 1, ligando 2), gen del angiotensinógeno (AGT), proteína quinasa del homólogo 1 del oncogén viral del timoma murino (AKT) (como AKT1, AKT2, AKT3), gen de la apolipoproteína A-I (APOA1), factor inductor de la apoptosis, proteína de la apoptosis (como 1, 2), quinasa reguladora de la señal de apoptosis (ASK, como ASK1), arginasa (I), arginina deiminasa, aromatasas, gen del homólogo 1 de Asteroid (ASTE1), serina/treonina proteína quinasa relacionada con ataxia telangiectasia y Rad 3 (ATR), proteína quinasa Aurora (como 1, 2), receptor de tirosina quinasa Axl, gen de baculovírica que contiene repeticiones de IAP 5 (BIRC5), Basigina, gen del linfoma de células B 2 (BCL2), componente de unión 3 de Bcl2, proteína Bcl2, gen BCL2L11, proteína y gen BCR (región de glúster de punto de ruptura), Beta adrenoceptor, Beta- catenina, antígeno de linfocitos B CD19, antígeno de linfocitos B CD20, molécula de adhesión celular de linfocitos B, ligando estimulador de linfocitos B, ligando de la proteína morfogenética ósea 10, modulador del ligando de la proteína morfogenética ósea 9, proteína Brachyury, receptor de bradiquinina, protooncogén B-Raf (BRAF), tirosina quinasa Bcr-Abl, proteína que contiene bromodominio y dominio externo (BET) (como BRD2, BRD3, BRD4), tirosina quinasa de Bruton (BTK), calmodulina, proteína quinasa dependiente de calmodulina (CaMK, como CAMKII), antígeno testicular del cáncer 2, antígeno testicular del cáncer NY-ESO-1, gen del antígeno 1B del cáncer/testículo (CTAG1), receptor cannabinoide (como CB1, CB2), anhidrasa carbónica, caseína quinasa (CK, como CKI, CKII), caspasa (como caspasa-3, caspasa-7, caspasa-9), regulador similar a CASP-8-FADD de peptidasa cisteína relacionada con la apoptosis de la caspasa 8, proteína 15 del dominio de reclutamiento de la caspasa, catepsina G, gen CCR5, quinasa activadora de CDK (CAK), quinasa de punto de control (como CHK1, CHK2), receptor de quimioquinas (motivo C-C) (como CCR2, CCR4, CCR5), receptor de quimioquinas (motivo C-X-C) (como CXCR4, CXCR1 y CXCR2), ligando de quimioquinas CC21, receptor CCK2 de colecistoquinina, gonadotropina coriónica, c-Kit (tirosina-proteína quinasa Kit o CD117), Claudina (como 6, 18), cúmulo de diferenciación (CD) como CD4, CD27, CD29, CD30, CD33, CD37, CD40, receptor del ligando CD40, ligando CD40, gen CD40LG, CD44, CD45,

CD47, CD49b, CD51, CD52, CD55, CD58, CD66e, gen CD70, CD74, CD79, CD79b, gen CD79B, CD80, CD95, CD99, CD117, CD122, CDw123, CD134, CDw137, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD223, antígeno de CD276; Gen de clusterina (CLU), Clusterina, c-Met (receptor del factor de crecimiento de hepatocitos [HGFR]), Complemento C3, Factor de crecimiento del tejido conectivo, subunidad 5 de COP9 signalosoma, CSF-1 (receptor del factor 1 estimulante de colonias), gen CSF2, receptor de CTLA-4 (proteína 4 de linfocitos T citotóxicos), ciclina D1, ciclina G1, quinasas dependientes de ciclinas (CDK, como CDK1, CDK1B, CDK2-9), ciclooxigenasa (como 1, 2), gen CYP2B1, cisteína palmitoiltransferasa puercoespín, citocromo P450 11B2, citocromo P450 17, citocromo P450 17A1, citocromo P450 2D6, citocromo P450 3A4, citocromo P450 reductasa, señalización de citoquina-1, señalización de citoquinas-3, isocitrato deshidrogenasa citoplasmática, citosina desaminasa, citosina ADN metiltransferasa, proteína 4 citotóxica de linfocitos T, gen DDR2, ligando de proteínas tipo Delta (como 3, 4), desoxirribonucleasa, ligando de Dickkopf-1, dihidrofolato reductasa (DHFR), dihidropirimidina deshidrogenasa, dipeptidil peptidasa IV, receptor del dominio discoidina (DDR, como DDR1), proteína de unión al ADN (como HU-beta), proteína quinasa dependiente del ADN, ADN girasa, ADN metiltransferasa, ADN polimerasa (como alfa), ADN primasa, dUTP pirofosfatasa, L-dopacromo tautomerasa, proteína 4 similar a microtúbulos del equinodermo, receptor de tirosina quinasa EGFR, elastasa, factor de elongación 1 alfa 2, factor de elongación 2, endoglin, endonucleasa, endoplasmina, endosialina, endostatina, endotelina (como ET-A, ET-B), potenciador de homólogo 2 de zeste (EZH2), tirosina quinasa de efrina (EPH) (como EphA3, EphB4), ligando de efrina B2, factor de crecimiento epidérmico, receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), Epigen, molécula de adhesión de células epiteliales (EpcAM), receptor de tirosina quinasa Erb-b2 (homólogo 2 del oncogén vírico de leucemia eritroblástica aviar v-erb-b2), receptor de tirosina quinasa de Erb-b3, receptor de tirosina quinasa de Erb-b4, E-selectina, Estradiol 17 beta deshidrogenasa, receptor de estrógenos (como alfa, beta), receptor relacionado con estrógenos, Gen del factor 5 A de iniciación de la traducción eucariótica (EIF5A), Exportina 1, Quinasa relacionada con la señal extracelular (como 1, 2), quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK), Factor (como Xa, VIIa), Receptor farnesoide x (FXR), Ligando Fas, sintasa de ácidos grasos (FASN), Ferritina, ligando de FGF-2, ligando de FGF-5, factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, como FGF1, FGF2, FGF4), fibronectina, tirosina quinasa 3 relacionada con Fms (Flt3), quinasa de adhesión focal (FAK, como FAK2), antígeno de membrana específico de la próstata folato hidrolasa 1 (FOLH1), receptor de folato (como alfa), folato, transportador de folato 1, tirosina quinasa FYN, enzima de escisión de aminoácidos básicos emparejados (FURIN), beta-glucuronidasa, galactosiltransferasa, galectina-3, gangliósido GD2, glucocorticoide, receptor GTR de proteína relacionada con el TNFR inducida por glucocorticoides, glutamato carboxipeptidasa II, glutaminasa, glutatión S-transferasa P, glucógeno sintasa quinasa (GSK, como 3-beta), Glipicano 3 (GPC3), hormona liberadora de gonadotropina (GNRH), receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), ligando del factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento (GRB2), proteína de unión al calcio Grp78 (proteína regulada por glucosa de 78 kDa), gen groEL2 de chaperona molecular, proteína de choque térmico (como 27, 70, 90 alfa, beta), gen de la proteína de choque térmico, receptor de enterotoxina estable al calor, proteína Hedgehog, Heparanasa, factor de crecimiento de hepatocitos, proteína 2 de asociación de HERV-H LTR, hexosa quinasa, receptor de histamina H2, histona metiltransferasa (DOT1L), histona deacetilasa (HDAC, como 1, 2, 3, 6, 10, 11), histona H1, histona H3, antígeno HLA de clase I (A-2 alfa), antígeno HLA de clase II, proteína homeobox NANOG, gen HSPB1, antígeno leucocitario humano (HLA), proteína del virus del papiloma humano (como E6, E7), ácido hialurónico, hialuronidasa, factor 1 alfa inducible por hipoxia (HIF1 $\alpha$ ), gen de la transcripción expresado por vía materna impreso (H19), proteína quinasa activada por mitógenos 1 (MAP4K1), tirosina-proteína quinasa HCK, I-Kappa-B quinasa (IKK, como IKK $\beta$ ), IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-12, gen de IL-12, IL-15, IL-17, gen de IL-2, subunidad alfa del receptor de IL-2, IL-2, receptor de IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, inmunoglobulina (como G, G1, G2, K, M), receptor Fc de inmunoglobulina, receptor Fc de inmunoglobulina gamma (como I, III, IIIA), indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO, como IDO1), inhibidor de la indoleamina pirrol 2,3-dioxigenasa 1, receptor de insulina, factor de crecimiento similar a la insulina (como 1, 2), integrina alfa-4/beta-1, integrina alfa-4/beta-7, integrina alfa-5/beta-1, integrina alfa-V/beta-3, Integrina alfa-V/beta-5, Integrina alfa-V/beta-6, Molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1), Interferón (como alfa, alfa 2, beta, gamma), proteína inducible por interferón ausente en melanoma 2 (AIM2), receptor de interferón tipo I, ligando de interleucina 1, receptor alfa 2 de interleucina 13, ligando de interleucina 2, quinasa 4 asociada al receptor de interleucina 1 (IRAK4), interleucina 2, ligando de interleucina 29, isocitrato deshidrogenasa (como IDH1, IDH2), quinasa de Janus (JAK, como JAK1, JAK2), quinasa Jun N terminal, gen de peptidasa 3 relacionada con la caliceína (KLK3) gene, receptor similar a Ig de células asesinas, receptor de dominio de inserción de quinasa (KDR), proteína similar a kinesina KIF11, gen del homólogo del oncogén vírico del sarcoma de rata de Kirsten (KRAS), receptor de kisspeptina (KISS-1), gen KIT, homólogo del oncogén vírico del sarcoma felino de Hardy-Zuckerman 4 v-kit, (KIT), tirosina quinasa, lactoferrina, lanosterol-14 desmetilasa, proteína 1 relacionada con el receptor de LDL, hidrolasa de leucotrieno A4, listeriolisina, L-selectina, receptor de la hormona luteinizante, Liasa, proteína del gen 3 de activación linfocitaria (LAG-3), antígeno linfocitario 75, receptor del antígeno 3 de función linfocitaria, proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK), linfotactina, tirosina quinasa Lyn (Lck/Yes novel), lisina desmetilasas (como KDM1, KDM2, KDM4, KDM5, KDM6, A/B/C/D), receptor de lisofosfatidato-1, gen de la familia de proteínas de membrana asociadas a lisosomas (LAMP), homólogo de la lisil oxidasa 2, proteína lisil oxidasa (LOX), proteína similar a la lisil oxidasa (LOXL, como LOXL2), quinasa progenitora hematopoyética 1 (HPK1), gen del receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (MET), ligando del factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF), factor inhibidor de la migración de macrófagos, gen MAGEC1, gen MAGEC2, proteína de bóveda mayor, proteína quinasa activada por MAPK (como MK2), receptor acoplado a proteína G relacionado con Mas, metaloproteasa de matriz (MMP, como MMP2, MMP9), proteína de diferenciación Mcl-1, proteína de unión a p53 de Mdm2, proteína Mdm4, antígeno de melanoma Melan-A (MART-1), proteína de

melanocitos Pmel 17, ligando de la hormona estimulante de melanocitos, gen de la familia A3 de antígenos de melanoma (MAGEA3), antígeno asociado a melanoma (como 1, 2, 3, 6), cobre amina oxidasa de membrana, mesotelina, MET tirosina quinasa, receptor 1 de glutamato metabotrópico, metaloreductasa STEAP1 (antígeno epitelial de seis transmembranas de la próstata 1), metastina, metionina aminopeptidasa-2, Metiltransferasa, cetoacil CoA tiolasa mitocondrial 3, proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), proteína quinasa activada por mitógenos (MEK, como MEK1, MEK2), mTOR (diana mecanicista de la rapamicina (serina/treonina quinasa), complejo mTOR (como 1, 2), mucina (como 1, 5A, 16), homólogo de mut T (MTH, como MTH1), proteína de protooncogén de Myc, gen de la leucemia de células mieloides 1 (MCL1), proteína del sustrato de la proteína quinasa C rica en alanina miristoilada (MARCKS), NAD ADP ribosiltransferasa, receptor C del péptido natriurético, molécula 1 de adhesión de células neurales, receptor de neuroquinina 1 (NK1), receptor de neuroquinina, neuropilina 2, proteína activadora de NF kappa B, quinasa 9 relacionada con NIMA (NEK9), óxido nítrico sintasa, receptor de células NK, receptor de NK3, receptor de NK activador de NKG2 A B, transportador de noradrenalina, Notch (como receptor de Notch-2, receptor de Notch-3, receptor de Notch-4), factor 2 relacionado con eritroide nuclear 2, factor nuclear (NF) kappa B, nucleolina, nucleofosmina, nucleofosmina-linfoma anaplásico quinasa (NPM-ALK), 2 oxoglutarato deshidrogenasa, 2,5-oligoadenilato sintetasa, O-metilguanina ADN metiltransferasa, receptor opiode (como delta), ornitina descarboxilasa, orotato fosforibosiltransferasa, receptor de hormonas nucleares huérfanas NR4A1, osteocalcina, factor de diferenciación de osteoclastos, osteopontina, OX-40 (miembro 4 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral TNFRSF4, o CD 134), proteína P3, quinasa p38, quinasa MAP de p38, proteína supresora de tumores de p53, ligando de la hormona paratiroidea, receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR, como alfa, delta, gamma), glicoproteína P (como 1), homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), fosfoinositido-3 quinasa (PI3K, como alfa, delta, gamma), fosforilasa quinasa (PK), gen PKN3, factor de crecimiento placentario, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, como alfa, beta), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, como alfa, beta), transportador de resistencia a fármacos pleiotrópicos, plexina B1, gen de PLK1, quinasa tipo polo (PLK), quinasa tipo polo 1, Poli ADP ribosa polimerasa (PARP, como PARP1, 2 y 3), gen de antígeno expresado preferencialmente en melanoma (PRAME), proteína de unión a prenilo (PrPB), PML de factor de transcripción probable, receptor de progesterona, muerte celular programada 1 (PD-1), Inhibidor del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1), gen de la prosaposina (PSAP), Receptor prostanoide (EP4), antígeno prostático específico, fosfatasa ácida prostática, proteasoma, proteína E7, proteína famesiltransferasa, proteína quinasa (PK, como A, B, C), proteína tirosina quinasa, proteína tirosina fosfatasa beta, proto-oncogén serina/treonina-proteína quinasa (PIM, como PIM-1, PIM-2, PIM-3), P-selectina, purina nucleósido fosforilasa, canal 7 de iones activados por ligandos del receptor purinérgico P2X (P2X7), piruvato deshidrogenasa (PDH), piruvato deshidrogenasa quinasa, piruvato quinasa (PYK), 5-alfa-reductasa, proteína quinasa Raf (como 1, B), gen RAF1, gen Ras, Ras GTPasa, gen RET, receptor de tirosina quinasa Ret, proteína asociada al retinoblastoma, receptor de ácido retinoico (como el gamma), receptor X retinoide, GTPasa Rheb (Ras homóloga enriquecida en cerebro), proteína quinasa 2 asociada a Rho (homóloga de Ras), ribonucleasa, ribonucleótido reductasa (como la subunidad M2), proteína ribosómica S6 quinasa, ARN polimerasa (como I, II), tirosina quinasa Ron (Recepteur d'Origine Nantais), gen de ROS1 (ROS protooncogén 1, receptor tirosina quinasa), Ros1 tirosina quinasa, factor de transcripción 3 relacionado con Runt, Gamma-secretasa, S100 proteína de unión al calcio A9, ATPasa cálcica sarco endoplásmica, segunda proteína activadora de caspasas derivada de mitocondrias (SMAC), proteína relacionada con frizzled secretada-2, semaforina-4D, serina proteasa, serina/treonina quinasa (STK), serina/treonina proteína quinasa (TBK, como TBK1), transducción y transcripción de señales (STAT, como STAT-1, STAT-3, STAT-5), miembro 7 de la familia de moléculas de activación linfocítica de señalización (SLAM), gen del antígeno epitelial de seis membranas de la próstata (STEAP), ligando de citoquinas SL, receptor de suavizado (SMO), cotransportador de yoduro de sodio, cotransportador de fosfato de sodio 2B, receptor de somatostatina (como 1, 2, 3, 4, 5), proteína Sonic Hedgehog, Son of Sevenless (SOS), factor de transcripción de proteína específica 1 (Sp1), sintetasa de esfingomiélinea, esfingosina quinasa (como 1, 2), receptor 1 de esfingosina-1-fosfato, tirosina quinasa del bazo (SYK), gen SRC, tirosina quinasa Src, gen STAT3, esteroide sulfatasa, receptor estimulador de los genes del interferón (STING), proteína estimuladora de los genes del interferón, ligando del factor 1 derivado de células estromales, SUMO (modificador similar a ubiquitina pequeño), superóxido dismutasa, proteína Survivina, sinapsina 3, Syndecan-1, sinucleína alfa, glicoproteína CD28 de superficie de células T, quinasa de unión a tanque (TBK), gen de la subunidad B del ARN polimerasa I del factor asociado a la proteína de unión a la caja TATA (TAF1B), cadena zeta de glicoproteína de células T CD3, antígeno CD6 de diferenciación de células T, inmunoglobulina de células T y dominio de mucina que contiene 3 (TIM-3), glicoproteína CD8 de superficie de células T, proteína tirosina quinasa Tec, receptor de tirosina quinasa Tek, telomerasa, gen de la transcriptasa inversa de telomerasa (TERC), tenascina, ligando de TGF beta 2, receptor de trombopoyetina, timidina quinasa, timidina fosforilasa, timidilato sintasa, timosina (como alfa 1), receptor de la hormona tiroidea, receptor de la hormona estimulante de la tiroides, factor tisular, ligando inductor de la apoptosis relacionado con TNF, proteína del dominio de la muerte asociada a TNFR1, receptor del ligando inductor de la apoptosis relacionado con TNF (TRAIL), gen de TNFSF11, gen de TNFSF9, receptor tipo Toll (TLR, como 1-13), topoisomerasa (como I, II, III), factor de transcripción, transferasa, transferrina, quinasa del factor de crecimiento transformante (TGF, como beta), quinasa del receptor de factor de crecimiento transformante TGF- $\beta$ , transglutaminasa, proteína asociada a la translocación, glicoproteína transmembrana NMB, transductor de señales de calcio Trop-2, gen de la glicoproteína de trofoblasto (TPBG), glicoproteína de trofoblasto, receptor de quinasa del receptor de tropomiosina (Trk) (como TrkA, TrkB, TrkC), triptófano 5-hidroxilasa, tubulina, factor de necrosis tumoral (TNF, como alfa, beta), receptor del factor de necrosis tumoral 13C, locus 2 de progresión tumoral (TPL2), gen de la proteína tumoral 53 (TP53), gen del candidato a supresor tumoral 2 (TUSC2), tirosinasa, tirosina hidroxilasa, tirosina quinasa (TK), receptor de tirosina quinasa, tirosina quinasa con

receptor de dominios similares a inmunoglobulina y similares a EGF (TIE), inhibidor de tirosina proteína quinasa ABL1, ubiquitina, isoenzima L5 de ubiquitina carboxil hidrolasa, ubiquitina tioesterasa-14, enzima E2I conjugadora de ubiquitina (UBE2I, UBC9), ureasa, activador del plasminógeno uroquinasa, uteroglobina, vanilloide VR1, proteína de adhesión celular vascular 1, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), supresor de IG del dominio V de la activación de células T (VISTA), receptor de VEGF-1, receptor de VEGF-2, receptor de VEGF-3, VEGF-A, VEGF-B, Vimentina, receptor de vitamina D3, protooncogén tirosina-proteína quinasa Yes, Proteína quinasa Wee-1, antígeno 1 del tumor de Wilms, proteína del tumor de Wilms, inhibidor ligado a X de la proteína de la apoptosis, factor de transcripción de la proteína de dedos de zinc o cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos adicionales pueden clasificarse por su mecanismo de acción en, por ejemplo, los siguientes grupos:

- antimetabolitos/agentes anticancerígenos, como los análogos de pirimidina floxuridina, capecitabina, citarabina, CPX-351 (citarabina liposomal, daunorubicina) y TAS-118;
- análogos de purinas, antagonistas del folato (como el pralatrexato) e inhibidores relacionados;
- agentes antiproliferativos/antimitóticos, incluyendo productos naturales, como alcaloides de vinca (vinblastina, vincristina) y disruptores microtubulares como taxanos (paclitaxel, docetaxel), vinblastina, nocodazol, epotilonas, vinorelbina (NAVELBINE®) y epipodofilotoxinas (etopósido, tenipósido);
- agentes que dañan el ADN, como actinomicina, amsacrina, busulfán, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida (CYTOXAN®), dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, ifosfamida, melfalán, mercloretamina, mitomicina C, mitoxantrona, nitrosourea, procarbazona, taxol, Taxotere, tenipósido, etopósido y trietilenetiofosforamida;
- Agentes hipoetilantes del ADN, como la guadecitabina (SGI-110), ASTX727;
- antibióticos como dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, idarrubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina);
- enzimas como la L-asparaginasa, que metaboliza sistémicamente la L-asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina;
- antiagregantes plaquetarios;
- oligonucleótidos de ADNi dirigidos contra Bcl-2, como PNT2258;
- agentes que activan o reactivan el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) latente, como el panobinostat y la romidepsina;
- estimuladores de asparaginasa, como crisantaspasa (Erwinase®) y GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), calaspargasa pegol;
- inhibidores de pan-Trk, ROS1 y ALK, como entrectinib, TPX-0005;
- inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), como alectinib, ceritinib;
- agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos, como la mostaza nitrogenada, ciclofosfamida y análogos (melfalán, clorambucilo, hexametilmelamina, tiotepa), alquil nitrosoureas (carmustina) y análogos, estreptozocina y triazenos (dacarbazona);
- antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos, como los análogos del ácido fólico (metotrexato);
- complejos de coordinación de platino (cisplatino, oxiloplatinim y carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano y aminoglutetimida;
- hormonas, análogos hormonales (estrógenos, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida y nilutamida) e inhibidores de la aromatasas (letrozol y anastrozol);
- anticoagulantes como la heparina, las sales sintéticas de heparina y otros inhibidores de la trombina;
- agentes fibrinolíticos como el activador tisular del plasminógeno, la estreptoquinasa, la uroquinasa, la aspirina, el dipiridamol, la ticlopidina y el clopidogrel;
- agentes antimigratorios;
- agentes antiseoretos (breveldin);
- Inmunosupresores, como tacrolimus, sirolimus, azatioprina y micofenolato;
- inhibidores del factor de crecimiento e inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular;
- inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos, como FPA14;
- anticuerpos anti-VEGFR, como IMC-3C5, GNR-011, tanibirumab;
- anticuerpos anti-VEGF/DDL4, como ABT-165;
- anticuerpos anti-cadherinas, como HKT-288;
- anticuerpos anti-CD70, como AMG-172; anticuerpos anti-repetición rica en leucina que contiene 15 (LRRC15), como ABBV-085. ARGX-110;
- bloqueantes de los receptores de angiotensina, donantes de óxido nítrico;
- oligonucleótidos antisentido, como AEG35156, IONIS-KRAS-2.5Rx, EZN-3042, RX-0201, IONIS-AR-2.5Rx, BP-100 (prexigebersen), IONIS-STAT3-2.5Rx;
- oligonucleótidos de interferencia de ADN, como PNT2258, AZD-9150;
- anticuerpos anti-ANG-2, como MEDI3617, y LY3127804;
- anticuerpos anti-ANG-1/ANG-2, como AMG-780;
- anticuerpos anti-MET/EGFR, como LY3164530;
- anticuerpos anti-EGFR, como ABT-414, AMG-595, necitumumab, ABBV-221, depatuxizumab mafodotina (ABT-414), tomuzotuximab, ABT-806, vectibix, modotuximab, RM1929;

## ES 2 992 125 T3

- anticuerpos anti-CSFIR, como emactuzumab, LY3022855, AMG-820, FPA-008 (cabiralizumab);
- anticuerpos anti-CD40, como RG7876, SEA-CD40, APX-005M, ABBV-428;
- anticuerpos anti-endoglina, como TRC105 (carotuximab);
- anticuerpos anti-CD45, como 1311-BC8 (lomab-B);
- 5 - anticuerpos anti-HER3, como LJM716, GSK2849330;
- anticuerpos anti-HER2, como margetuximab, MEDI4276, BAT-8001;
- anticuerpos anti-HLA-DR, como IMMU-114;
- anticuerpos anti-IL-3, como JNJ-56022473;
- anticuerpos anti-OX40, como MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (tavolixizumab), MOXR0916, PF-04518600,
- 10 - RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR8383, ABBV-368;
- anticuerpos anti-EphA3, como KB-004;
- anticuerpos anti-CD20, como obinutuzumab, IGN-002;
- anticuerpos anti-CD20/CD3, como RG7828;
- anticuerpos anti-CD37, como AGS67E, otlertuzumab (TRU-016);
- 15 - anticuerpos anti-ENPP3, como el AGS-16C3F;
- anticuerpos anti-FGFR-3, como LY3076226, B-701;
- anticuerpos anti-FGFR-2, como GAL-F2;
- anticuerpos anti-C5, como ALXN-1210;
- anticuerpos anti-CD27, como varilumab (CDX-1127);
- 20 - anticuerpos anti-TROP-2, como IMMU-132
- anticuerpos anti-NKG2a, como monalizumab;
- anticuerpos anti-VISTA, como HMBD-002;
- anticuerpos anti-PVRIG, como COM-701;
- anticuerpos anti-EpCAM, como VB4-845;
- 25 - anticuerpos anti-BCMA, como GSK-2857916
- anticuerpos anti-CEA, como RG-7813;
- anticuerpos anti-cúmulo de diferenciación 3 (CD3), como MGD015;
- anticuerpos anti-receptor de folato alfa, como IMGN853;
- inhibidores de MCL-1, como AMG-176, S-64315, y AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037;
- 30 - inhibidores de epha2, como MM-310;
- anticuerpos anti LAG-3, como relatlimab (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767;
- inhibidores de la raf quinasa/ VEGFR, como RAF-265;
- inhibidores de la proteína polycomb (EED), como MAK683;
- anticuerpos antiproteína de activación de fibroblastos (PAF)/IL-2R, como RG7461;
- 35 - anticuerpos antiproteína de activación de fibroblastos (FAP)/TRAIL-R2, como RG7386;
- anticuerpos anti-fucosil-GM1, como BMS-986012;
- inhibidores de la p38 MAP quinasa, como ralimetinib;
- inhibidores de PRMT1, como MS203;
- inhibidores de la esfingosina quinasa 2 (SK2), como opaganib;
- 40 - inhibidores de FLT3-ITD, como BCI-332;
- estimuladores del factor 2 relacionado con el eritroide nuclear, como la omaveloxolona (RTA-408);
- inhibidores de la quinasa receptora de tropomiosina (TRK), como LOXO-195, ONO-7579;
- anticuerpos anti-ICOS, como JTX-2011, GSK3359609;
- anticuerpos anti-DR5 (TRAIL2), como DS-8273;
- 45 - anticuerpos anti-GD2, como APN-301;
- anticuerpos anti-interleucina-17 (IL-17), como CJM-112;
- Anticuerpos anti-anhidrasa carbónica IX, como TX-250;
- anti-CD38-attenukina, como TAK573;
- anticuerpos anti-Mucina 1, como gatipotuzumab;
- 50 - inhibidores de la mucina 1, como GO-203-2C;
- inhibidores de la proteína MARCKS, como BIO11006;
- antagonistas del folato, como arfolitixorina;
- inhibidores de la galectina-3, como GR-MD-02;
- inhibidores de P68 fosforilado, como RX-5902;
- 55 - moduladores de CD95/TNF, como ofranergen obadenovec;
- inhibidores de PI3K/Akt/mTOR, como ABTL-0812;
- inhibidores de la quinasa pan-PIM, como INCB-053914;
- estimuladores del gen de IL-12, como EGEN-001, tavokinogen telseplásmido;
- inhibidores de la proteína de choque térmico HSP90, como TAS-116, PEN-866;
- 60 - antagonistas de VEGF/HGF, como MP-0250;
- inhibidores de la tirosina quinasa SYK/ tirosina quinasa FLT3, como TAK-659;
- inhibidores de la tirosina quinasa SYK/ tirosina quinasa JAK, como ASN-002;
- inhibidor de la tirosina quinasa FLT3, como FF-10101;
- agonista de la tirosina quinasa FLT3, como CDX-301;
- 65 - inhibidores de FLT3/MEK1, como E-6201;

- antagonista de IL-24, como AD-IL24;
- agonistas de RIG-I, como RGT-100;
- estimuladores de la aerolisina, como topsalisina;
- inhibidores de la P-Glicoproteína 1, como HM-30181A;
- 5 - antagonistas de CSF-1, como ARRY-382, BLZ-945;
- anticuerpos antimesotelina, como SEL-403;
- estimuladores de la timidina quinasa, como aglatimagen besadenovec;
- inhibidores de la quinasa 1 tipo polo, como PCM-075;
- agonistas de TLR-7, como TMX-101 (imiquimod);
- 10 - inhibidores de NEDD8, como pevonedistat (MLN-4924), TAS-4464;
- moduladores de la vía pleiotrópica, como la avadomida (CC-122);
- Inhibidores de FoxM<sup>o</sup>, como tiostreptón;
- anticuerpos anti-MUC1, como Mab-AR-20.5;
- anticuerpos anti-CD38, como isatuximab, MOR-202;
- 15 - Inhibidores de UBA1, como TAK-243;
- inhibidores de la tirosina quinasa Src, como VAL-201;
- inhibidores de VDAC/HK, como VDA-1102;
- inhibidores de BRAF/PI3K, como ASN-003;
- inhibidores de E1f4a, como rohinitib, eFT226;
- 20 - estimuladores del gen de TP53, como ad-p53;
- inhibidores de PD-L1/EGFR, como GNS-1480;
- inhibidores del receptor alfa del ácido retinoico (RAR $\alpha$ ), como SY-1425;
- inhibidores de SIRT3, como YC8-02;
- inhibidores del ligando del factor 1 derivado de células estromales, como el pegol olaptosed (NOX-A12);
- 25 - moduladores del receptor de IL-4, como MDNA-55;
- estimuladores de la arginasa-I, como la pegzilarginasa;
- inhibidor de la topoisomerasa I/inhibidores del factor 1 alfa inducible por hipoxia, como PEGSN38 (firtecan pegol);
- inhibidores del factor-1 alfa inducible por hipoxia, como PT-2977, PT-2385;
- 30 - agonistas de CD122 como NKTR-214;
- estimuladores de la proteína supresora de tumores p53, como la kevetrina;
- inhibidores de la proteína de unión a p53 Mdm4/Mdm2, como ALRN-6924;
- inhibidores de la proteína del huso kinesina (KSP), como filanesib (ARRY-520);
- inhibidores de la proteína de fusión CD80-fc, como FPT-155;
- 35 - inhibidores de Menin ya leucemia de linaje mixto (MLL) como KO-539;
- agonistas del receptor X hepático, como RGX-104;
- agonistas de IL-10, como AM-0010;
- inhibidores de EGFR/ErbB-2, como varlitinib;
- inhibidores de VEGFR/PDGFR, como vorolanib;
- 40 - inhibidores de IRAK4, como CA-4948;
- anticuerpos anti-TLR-2, como OPN-305;
- moduladores de la calmodulina, como CBP-501;
- antagonistas de los receptores de glucocorticoides, como relacorilant (CORT-125134);
- inhibidores de la proteína activadora de caspasas derivada de la mitocondria (SMAC), como BI-891065;
- 45 - moduladores de la lactoferrina, como el LTX-315;
- antagonistas de la tirosina quinasa de Kit/receptor alfa de PDGF, como DCC-2618;
- inhibidores de KIT, como PLX-9486;
- inhibidores de la exportina 1, como eltanexor;
- inhibidores del EGFR/ErbB2/Ephb4, como el tesevatinib;
- 50 - anticuerpos anti-CD33, como IMGN-779;
- anticuerpos anti-KMA, como MDX-1097;
- anticuerpos anti-TIM-3, como TSR-022, LY-3321367, MBG-453;
- anticuerpos anti-CD55, como PAT-SC1;
- anticuerpos anti-PSMA, como ATL-101;
- 55 - anticuerpos anti-CD100, como VX-15;
- anticuerpos anti-EPHA3, como fibatuzumab;
- anticuerpos anti-ErbB, como CDX-3379, HLX-02, seribantumab;
- anticuerpos anti-APRIL, como BION-1301;
- Anticuerpos anti-Tigit, como BMS-986207, RG-6058;
- 60 - Inhibidores del gen CHST15, como STNM-01;
- inhibidores de RAS, como NEO100;
- antagonista del receptor de somatostatina, como OPS-201;
- estimuladores del gen CEBPA, como MTL-501;
- moduladores del gen DKK3, como MTG-201;
- 65 - inhibidores de p70s6k, como MSC2363318A;

## ES 2 992 125 T3

- inhibidores de la metionina aminopeptidasa 2 (MetAP2), como M8891, APL-1202;
- inhibidores de la arginina N-metiltransferasa 5, como GSK-3326595;
- anticuerpos contra la proteína 1 de la muerte celular programada (anti-PD-1), como nivolumab (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), pembrolizumab (KEYTRUDA®, MK-3477, SCH900475, lambrolizumab, N° de Reg. CAS 1374853-91-4), pidilizumab, PF-06801591, BGB-A317, GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), MGA-012, BI-754091, REGN-2810 (cemiplimab), AGEN-2034, JS-001, JNJ-63723283, genolimzumab (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, BAT-1306, y anticuerpos anti-ligando 1 de la muerte programada (anti-PD-L1), como BMS-936559, atezolizumab (MPDL3280A), durvalumab (MEDI4736), avelumab, CK-301, (MSB0010718C), MEDI0680, CX-072, CBT-502, PDR-001 (spartalizumab), TSR-042 (dostarlimab), JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP3155, KN-035, IBI-308, FAZ-053, y MDX1105-01;
- antagonistas de PD-L1/VISTA como CA-170;
- anticuerpos anti-PD-L1/TGFβ, como M7824;
- anticuerpos antitransferrina, como CX-2029;
- anticuerpos anti-IL-8 (Interleucina-8), como HuMax-Inflam;
- inhibidores de la ATM (ataxia telangiectasia), como AZD0156;
- inhibidores de CHK1, como GDC-0575, LY2606368 (prexasertib), SRA737, RG7741 (CHK1/2);
- antagonistas de CXCR4, como BL-8040, LY2510924, burixafor (TG-0054), X4P-002, X4P-001-IO;
- inhibidores de EXH2, como GSK2816126;
- inhibidores de HER2, como neratinib, tucatinib (ONT-380);
- inhibidores de KDM1, como ORY-1001, IMG-7289, INCB-59872, GSK-2879552;
- antagonistas de CXCR2, como AZD-5069;
- anticuerpos contra GM-CSF, como el lenzilumab;
- inhibidores de la proteína quinasa dependiente del ADN, como MSC2490484A (nedisertib), VX-984, AsiDNA (DT-01);
- inhibidores de la proteína quinasa C (PKC), como LXS-196, sotrastaurina;
- Reguladores por disminución selectivos de los receptores de estrógenos (SERD), como fulvestrant (Faslodex®), RG6046, RG6047, elacestrant (RAD1901) y AZD9496;
- antagonistas covalentes selectivos de los receptores de estrógenos (SERCA), como H3B-6545;
- modulador selectivo del receptor androgénico (SARM), como GTX-024, darolutamida;
- antagonistas de la quinasa del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), como galunisertib;
- anticuerpos contra el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), como LY3022859, NIS793, XOMA 089;
- anticuerpos biespecíficos, como MM-141 (IGF-I/ErbB3), MM-111 (Erb2/Erb3), JNJ64052781 (CD19/CD3), PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/CD 16 A), JNJ-61186372 (EGFR/cMET), AMG-211 (CEA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3) vancizumab (angiopoyetinas/VEGF), PF-06671008 (cadherinas/CD3), AFM-13 (CD16/CD30), APV0436 (CD123/CD3), flotetuzumab (CD123/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), MCLA-128 (HER2/HER3), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/hemo), AMG-757 (DLL3-CD3), MGD-013 (PD-1/LAG-3), AK-104 (CTLA-4/PD-1), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), BI-836880 (VEFG/ANG2), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33), MGD-009 (CD3/B7H3);
- inhibidores selectivos de EGFR mutantes, como PF-06747775, EGF816 (nazartinib), ASP8273, ACEA-0010, BI-1482694;
- anticuerpos anti-GITR (proteína relacionada con el receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides), como MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323;
- anticuerpos anti-ligando 3 proteico tipo delta (DDL3), como rovalpituzumab tesirina;
- anticuerpos anti-clusterina, como AB-16B5;
- anticuerpos anti-Efrina-A4 (EFNA4), como PF-06647263;
- anticuerpos anti-RANKL, como denosumab;
- anticuerpos anti-mesotelina, como BMS-986148, ati-MSLN-MMAE;
- anticuerpos anti-cotransportador 2B de fosfato sódico (NaP2B), como lifastuzumab;
- anticuerpos anti-c-Met, como ABBV-399;
- antagonistas del receptor A2A de la adenosina, como CPI-444, AZD-4635, preladenante, PBF-509;
- inhibidores de la alfa-cetoglutarato deshidrogenasa (KGDH), como CPI-613;
- inhibidores de XPO1, como selinexor (KPT-330);
- inhibidores de la isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2), como enasidenib (AG-221);
- inhibidores de IDH1 como AG-120, y AG-881 (IDH1 e IDH2), IDH-305, BAY1436032;
- moduladores del receptor de la interleucina 3 (IL-3R), como SL-401;
- estimuladores de la arginina deiminasa, como la pegargiminas (ADI-PEG-20);
- conjugados anticuerpo-fármaco, como MLN0264 (anti-GCC, guanilil ciclasa C), T-DM1 (trastuzumab emtansina, Kadcycla), milatuzumab-doxorrubicina (hCD74-DOX), brentuximab vedotin, DCDT2980S, polatuzumab vedotin, SGN-CD70A, SGN-CD19A, inotuzumab ozogamicin, lorvotuzumab mertansina, SAR3419, isactuzumab govitecan, enfortumab vedotin (ASG-22ME), ASG-15ME, DS-8201 (trastuzumab deruxtecan), 225Ac-lintuzumab, U3-1402, 177Lu-tetraxetan-tetuloma, tisotumab vedotin, anetumab ravtansine, CX-2009, SAR-566658, W-0101, polatuzumab vedotin, ABBV-085;
- inhibidores de la claudina-18, como claudiximab;

## ES 2 992 125 T3

- inhibidores de la  $\beta$ -catenina, como CWP-291;
- anticuerpos anti-CD73, como MEDI-9447 (oleclumab), CPX-006, IPH-53, BMS986179;
- antagonistas de CD73, como AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425;
- antagonistas de CD39/CD73, como PBF-1662;
- 5 - inhibidores del receptor 2 de quimioquinas (CCR), como PF-04136309, CCX-872, BMS-813160 (CCR2/CCR5);
- inhibidores de la timidilato sintasa, como ONX-0801;
- inhibidores de ALK/ROSI, como lorlatinib;
- inhibidores de tanquinasa, como G007-LK;
- Inhibidores de la proteína de unión a p53 de Mdm2, como CMG-097, HDM-201;
- 10 - inhibidores de c-PIM, como PIM447;
- inhibidores de BRAF, como dabrafenib, vemurafenib, encorafenib (LGX818), PLX8394;
- inhibidores de la esfingosina quinasa-2 (SK2), como Yeliva® (ABC294640);
- inhibidores del ciclo celular, como selumetinib (MEK1/2), y sapacitabina;
- Inhibidores de AKT como MK-2206, ipatasertib, afuresertib, AZD5363, y ARQ-092, capivasertib, triciribina;
- 15 - inhibidores anti-CTLA-4 (proteína linfocitaria T citotóxica-4), como tremelimumab, AGEN-1884, BMS-986218;
- inhibidores de c-MET, como AMG-337, savolitinib, tivantinib (ARQ-197), capmatinib y tepotinib, ABT-700, AG213, AMG-208, JNJ-38877618 (OMO-1), merestinib, HQP-8361;
- inhibidores de c-Met/VEGFR, como BMS-817378, TAS-115;
- inhibidores de c-Met/ROSK, como BMS-777607;
- 20 - inhibidores de BRAF/EGFR, como BGB-283;
- inhibidores de bcr/abl, como rebastinib, asciminib;
- inhibidores de MNK1/MNK2, como eFT-508;
- inhibidores de mTOR/estimuladores del citocromo P450 3 A4, como TYME-88;
- inhibidores de la desmetilasa-1 específica de lisina (LSD1), como CC-90011;
- 25 - inhibidores de pan-RAF, como LY3009120, LXH254, TAK-580;
- inhibidores de Raf/MEK, como RG7304;
- inhibidores de CSF1R/KIT y FLT3, como pexidartinib (PLX3397);
- inhibidores de la quinasa, como vandetanib;
- antagonistas de la selectina E, como GMI-1271;
- 30 - inductores de la diferenciación, como la tretinoína;
- inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como osimertinib (AZD-9291);
- inhibidores de la topoisomerasa, como doxorubicina, daunorrubicina, dactinomicina, enipósido, epirubicina, etopósido, idarrubicina, irinotecán, mitoxantrona, pixantrona, sobuzoxano, topotecán, irinotecán, MM-398 (irinotecán liposomal), vosaroxina y GPX-150, aldoxorrubicina, AR-67, mavelertinib, AST-2818, avitinib (ACEA-0010), irofulven (MGI-114);
- 35 - corticosteroides, como cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, prednisolona;
- inhibidores de la quinasa de transducción de señales del factor de crecimiento;
- análogos de nucleósidos, como DFP-10917;
- inhibidores de Axl, como BGB-324 (bemcentinib), SLC-0211;
- 40 - inhibidores de BET, como INCB-054329, INCB057643, TEN-010, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, GSK525762 (molibresib), NHWD-870, ODM-207, GSK-2820151, GSK-1210151A, ZBC246, ZBC260, ZEN3694, FT-1101, RG-6146, CC-90010, mivebresib, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610, GS-5829;
- inhibidores de PARP, como olaparib, rucaparib, veliparib, talazoparib, ABT-767, BGB-290;
- inhibidores del proteasoma, como ixazomib, carfilzomib (Kyprolis®), marizomib;
- 45 - inhibidores de la glutaminasa, como el CB-839;
- Vacunas, como la vacuna peptídica TG-01 (RAS), GALE-301, GALE-302, nelipepimut-s, SurVaxM, DSP-7888, TPIV-200, PVX-410, VXL-100, DPX-E7, ISA-101, 6MHP, OSE-2101, galinpepimut-S, SVN53-67/M57-KLH, IMU-131; vacunas vectoriales bacterianas como CRS-207/GVAX, axalimogene filolisbac (ADXS11-001); vacunas vectoriales de adenovirus, como nadofaragene firadenovec; vacuna autóloga Gp96; vacunas de células dendríticas, como CVactm, stapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01TM, rocapuldencel-T (AGS-003), DCVAC, CVac™, stapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01™, ADXS31-142; vacunas oncolíticas como, talimogene laherparepvec, pexastimogene devacirepvec, GL-ONC1, MG1MA3, parvovirus H-1, ProstAtak, enadenotucirev, MG1MA3, ASN-002 (TG-1042); vacunas terapéuticas, como CVAC-301, CMP-001, PF-06753512, VBI-1901, TG-4010, Proscavax™; vacunas de células tumorales, como Vigil® (IND14205),
- 50 - vacuna Oncoquest-L; vacunas vivas atenuadas, recombinantes, de poliovirus de serotipo 1, como PVS-RIPO; Adagloxad somolenin; MEDI0457; DPV-001 una vacuna contra el cáncer derivada de tumor y enriquecida en autofagosomas; vacunas de ARN, como CV-9209, LV-305; vacunas de ADN, como MEDI-0457, MVI-816, INO-5401; vacuna Ankara de virus vaccinia modificada que expresa p53, como MVA-p53; DPX-Survivac; BriaVax™; GI-6301; GI-6207; GI-4000;
- 55 - anticuerpos anti-DLL4 (ligando 4 similar a delta), como el demcizumab;
- inhibidores de STAT-3, como napabucasina (BBI-608);
- inhibidores de la ATPasa p97, como CB-5083;
- inhibidores del receptor de smoothened (SMO), como Odomzo® (sonidegib, anteriormente LDE225), LEQ506, vismodegib (GDC-0449), BMS-833923, glasdegib (PF-04449913), LY2940680 e itraconazol;
- 60
- 65

- moduladores del ligando de interferón alfa, como interferón alfa-2b, biosimilar de interferón alfa-2a (Biogenomics), ropeginterferón alfa-2b (AOP-2014, P-1101, PEG IFN alfa-2b), Multiferon (Alfanative, Viragen), interferón alfa 1b, Roferon-A (Canferon, Ro-25-3036), producto biológico de continuación de interferón alfa-2a (Biosidus)(Inmutag, Inter 2A), producto biológico de continuación de interferón alfa-2b (Biosidus Bioferon, Citopheron, Ganapar, Beijing Kawin Technology Kaferon), alfaferona, interferón alfa-1b pegilado, producto biológico de continuación de interferón alfa-2b pegilado (Amega), interferón alfa-1b humano recombinante, interferón alfa-2a humano recombinante, interferón alfa-2b humano recombinante, conjugado veltuzumab-IFN alfa 2b, Dynavax (SD-101), e interferón alfa-n1 (Humoferon, SM-10500, Sumiferon);
- moduladores del ligando del interferón gamma, como el interferón gamma (OH-6000, Ogamma 100);
- moduladores del receptor de IL-6, como tocilizumab, siltuximab, AS-101 (CB-06-02, IVX-Q-101);
- moduladores de la telomerasa, como tercomotida (GV-1001, HR-2802, Riavax) e imetelstat (GRN-163, JNJ-63935937);
- inhibidores de las ADN metiltransferasas, como temozolomida (CCRG-81045), decitabina, guadecitabina (S-110, SGI-110), KRX-0402, RX-3117, RRx-001 y azacitidina;
- inhibidores de la ADN girasa, como la pixantrona y el sobuzoxano;
- inhibidores de la proteína de la familia Bcl-2, como ABT-263, venetoclax (ABT-199), ABT-737 y AT-101;
- inhibidores de Notch, como LY3039478 (crenigacestat), tarextumab (anti-Notch2/3), BMS906024;
- inhibidores anti-miostatina, como landogrozumab;
- estimuladores de la hialuronidasa, como PEGPH-20;
- inhibidores de la vía Wnt, como SM-04755, PRI-724, WNT-974;
- inhibidores de la gamma-secretasa, como PF-03084014, MK-0752, RO-4929097;
- inhibidores de Grb-2 (proteína-2 unida al receptor del factor de crecimiento), como BP 1001;
- compuestos inductores de la vía TRAIL, como ONC201, ABBV-621;
- inhibidores de la quinasa de adhesión focal, como VS-4718, defactinib, GSK2256098;
- inhibidores de hedgehog, como saridegib, sonidegib (LDE225), glasdegib y vismodegib;
- inhibidores de la quinasa Aurora, como alisertib (MLN-8237), y AZD-2811, AMG-900, barasertib, ENMD-2076;
- moduladores de HSPB1 (proteína de choque térmico 27, HSP27), como brivudina, apatorsen;
- inhibidores de ATR, como BAY-937, AZD6738, AZD6783, VX-803, VX-970 (berzosertib) y VX-970;
- inhibidores de mTOR, como sapanisertib y vistusertib (AZD2014), ME-344;
- inhibidores de mTOR/PI3K, como gedatolisib, GSK2141795, omipalisib, RG6114;
- inhibidores de Hsp90, como AU922, onalespib (AT 13387), SNX-2112, SNX5422;
- inhibidores del oncogén doble minuto murino (mdm2), como DS-3032b, RG7775, AMG232, HDM201 e idasanutlina (RG7388);
- agonistas de CD137, como urelumab, utomilumab (PF-05082566);
- agonistas de STING, como ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291;
- inhibidores de FGFR, como FGF-401, INCB-054828, BAY-1163877, AZD4547, JNJ-42756493, LY2874455, Debio-1347;
- inhibidores de la sintasa de ácidos grasos (FASN), como TVB-2640;
- anticuerpos monoclonales anti -KIR, como lirilumab (IPH-2102), IPH-4102;
- inhibidores del antígeno de CD19, como MOR208, MEDI-551, AFM-11, inebilizumab;
- aglutinantes de CD44, como A6;
- inhibidores de la proteína fosfatasa 2 A (PP2A), como LB100;
- Inhibidores de CYP17, como seviteronel (VT-464), ASN-001, ODM-204, CFG920, acetato de abiraterona;
- agonistas de RXR, como IRX4204;
- antagonistas de hedgehog/smoothened (hh/Smo), como taladegib, patidegib;
- moduladores del complemento C3, como Imprime PGG;
- agonistas de IL-15, como ALT-803, NKTR-255 y hetIL-15;
- inhibidores de EZH2 (potenciador del homólogo 2 de zeste), como tazemetostat, CPI-1205, GSK2816126;
- virus oncolíticos, como pelareorep, CG-0070, terapia MV-NIS, HSV-1716, DS-1647, VCN-01, ONCOS-102, TBI-1401, tasadenoturev (DNX-2401), vocimagene amiretrorepevec, RP1, CVA21, Celyvir, LO Ad-703, OBP-301;
- inhibidores de DOT1L (histona metiltransferasa), como pinometostat (EPZ-5676);
- toxinas como la toxina del cólera, la ricina, la exotoxina de Pseudomonas, la toxina adenilato ciclasa de Bordetella pertussis, la toxina diftérica y los activadores de caspasas;
- plásmidos de ADN, como BC-819;
- inhibidores de PLK 1, 2 y 3, como volasertib (PLK1);
- inhibidores de WEE1, como AZD1775 (adavosertib);
- inhibidores de Rho quinasa (ROCK), como AT13148, KD025;
- inhibidores de ERK, como GDC-0994, LY3214996, MK-8353;
- inhibidores de IAP, como ASTX660, debio1143, birinapant, APG-1387, LCL-161;
- Inhibidores de la ARN polimerasa, como lurbinctedina (PM-1183), CX-5461;
- inhibidores de la tubulina, como PM-184, BAL-101553 (lisavanbulina) y OX1-4503, fluorapacina (AC-0001), plinabulina;
- agonistas del receptor tipo Toll 4 (TL4), como G100, GSK1795091 y PEPA-10;

- inhibidores del factor de elongación 1 alfa 2, como la plitidepsina;
- inhibidores de CD95, como APG-101, APO-010, asunercept;
- inhibidores de WT1, como DSP-7888;
- inhibidores de la subunidad 1 del factor 3B de corte y empalme (SF3B1), como H3B-8800;
- 5 - inhibidores específicos de la mutación PDGFR alfa/KIT, como BLU-285;
- inhibidores de SHP-2, como TN0155 (SHP-099), RMC-4550; y
- agonistas del receptor retinoide Z gamma (ROR $\gamma$ ), como LYC-55716.

10 En algunas realizaciones, en la presente se proporciona la Forma I del Compuesto I para su uso en métodos para tratar o prevenir un trastorno hiperproliferativo o cáncer en un humano o animal que tiene o está en riesgo de tener el trastorno hiperproliferativo o el cáncer, que comprenden administrar al humano o animal una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del Compuesto I en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la quinasa reguladora de la señal de apoptosis (ASK); Inhibidores de la

15 tirosina quinasa de Bruton (BTK); inhibidores del cúmulo de diferenciación 47 (CD47); inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (CDK); inhibidores del receptor del dominio de la discoidina (DDR); inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC); inhibidores de la indoleamina-pirrol-2,3-dioxigenasa (IDO1); inhibidores de las Janus quinasas (JAK); inhibidores de la proteína similar a la lisil oxidasa (LOXL); inhibidores de la metaloproteasa de la matriz (MMP); inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK); inhibidores de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K);

20 inhibidores de la tirosina quinasa del bazo (SYK); inhibidores del receptor tipo Toll 8 (TLR8); inhibidores del receptor tipo Toll 9 (TLR9); inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), y cualquier combinación de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los ejemplos no limitativos incluyen:

- 25 - *Inhibidores de la quinasa reguladora de la señal de apoptosis (ASK)*: Los inhibidores de ASK incluyen los inhibidores de ASK1. Los ejemplos de inhibidores de ASK1 incluyen, entre otros, los descritos en la WO 2011/008709 (Gilead Sciences) y la WO 2013/112741 (Gilead Sciences);
- *Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK)*: Los ejemplos de inhibidores de BTK incluyen, pero no se limitan a, (S)-6-amino-9-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-3-il)-7-(4-fenoxifenil)-7H-purin-8(9H)-ona, acalabrutinib (ACP-196), BGB-3111, CB988, HM71224, ibrutinib, M-2951 (evobrutinib), M7583, tirabrutinib (ONO-4059), PRN-1008, spebrutinib (CC-292), TAK-020, vecabrutinib, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12, TAS-5315;
- 30 - *Inhibidores del Cúmulo de Diferenciación 47 (CD47)*: Los ejemplos de inhibidores de CD47 incluyen, pero no se limitan a mAbs anti-CD47 (Vx-1004), mAbs anti-CD47 humano (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, anticuerpo humanizado anti-CD47 (Hu5F9-G4), NI-1701, NI-1801, RCT-1938, y TTI-621;
- 35 - *Inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (CDK)*: Los inhibidores de CDK incluyen inhibidores de CDK 1, 2, 3, 4, 6, 7 y 9, como abemaciclib, alvocidib (HMR-1275, flavopiridol), AT-7519, dinaciclib, ibrance, FLX-925, LEE001, palbociclib, ribociclib, rigosertib, selinexor, UCN-01, SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, milciclib, trilaciclib y TG-02;
- 40 - *Inhibidores del Receptor del Dominio de la Discoidina (DDR)*: Los inhibidores de DDR incluyen inhibidores de DDR1 y/o DDR2. Los ejemplos de inhibidores de DDR incluyen, pero no se limitan a, los divulgados en la WO 2014/047624 (Gilead Sciences), la US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), la US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), la WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical) y la WO 2013/034933 (Imperial Innovations);
- 45 - *Inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC)*: Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen, pero no se limitan a, abexinostat, ACY-241, AR-42, BEBT-908, belinostat, CKD-581, CS-055 (HBI- 8000), CUDC-907 (fimepinostat), entinostat, givinostat, mocetinostat, panobinostat, pracinostat, quisinostat (JNJ-26481585), resminostat, ricolinostat, SHP-141, ácido valproico (VAL-001), vorinostat, tinstamustina, remetinostat, entinostat;
- 50 - *Inhibidores de la indoleamina-pirrol-2,3-dioxigenasa (IDO1)*: Los ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen, pero no se limitan a, BLV-0801, epacadostat, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, indoximod, NKTR-218, vacuna basada en NLG-919, PF-06840003, derivados de piranoantiquinona (SN-35837), resminostat, SBLK-200802, BMS-986205, y shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916;
- 55 - *Inhibidores de la quinasa Janus (JAK)*: Los inhibidores de JAK inhiben JAK1, JAK2 y/o JAK3. Los ejemplos de inhibidores de JAK incluyen, pero no se limitan a, AT9283, AZD1480, baricitinib, BMS-911543, fedratinib, filgotinib (GLPG0634), gandotinib (LY2784544), INCB039110 (itacitinib), lestaurtinib, momelotinib (CYT0387), NS-018, pacritinib (SB 1518), peficitinib (ASP015K), ruxolitinib, tofacitinib (anteriormente tasocitinib), INCB052793 y XL019;
- 60

65

- 5 - *Inhibidores de proteína similar a la lisil oxidasa (LOXL)*: Los inhibidores de LOXL incluyen inhibidores de LOXL1, LOXL2, LOXL3, LOXL4 y/o LOXL5. Los ejemplos de inhibidores de LOXL incluyen, pero no se limitan a, los anticuerpos descritos en la WO 2009/017833 (Arresto Biosciences). Los ejemplos de inhibidores de LOXL2 incluyen, pero no se limitan a, los anticuerpos descritos en la WO 2009/017833 (Arresto Biosciences), ña WO 2009/035791 (Arresto Biosciences), y la WO 2011/097513 (Gilead Biologies);
- 10 - *Inhibidores de la metaloproteasa de la matriz (MMP)*: Los inhibidores de MMP incluyen inhibidores de MMP1 a 10. Los ejemplos de inhibidores de MMP9 incluyen, pero no se limitan a, marimastat (BB-2516), cipemastat (RO 32-3555), GS-5745 (andecaliximab) y los descritos en la WO 2012/027721 (Gilead Biologies);
- 15 - *Inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK)*: Los inhibidores de MEK incluyen antroquinonol, binimetinib, cobimetinib (GDC-0973, XL-518), MT-144, selumetinib (AZD6244), sorafenib, trametinib (GSK1120212), uprosertib + trametinib, PD-0325901, pimasertib, LTT462, AS703988, CC-90003, refametinib;
- 20 - *Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)*: Los inhibidores de PI3K incluyen inhibidores de PI3K $\gamma$ , PI3K $\delta$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\alpha$ , y/o pan-PI3K. Ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen, pero no se limitan a, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, buparlisib (BKM120), BYL719 (alpelisib), CH5132799, copanlisib (BAY 80-6946), duvelisib, GDC-0032, GDC-0077, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, idelalisib (Zydelig®), INCB50465, IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, rigosertib, RP5090, RP6530, SRX3177, taselisib, TG100115, TGR-1202 (umbralisib), TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147 (SAR245408), XL499, XL756, wortmannin, ZSTK474, y los compuestos descritos en la WO 2005/113556 (ICOS), la WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), la WO 2013/116562 (Gilead Calistoga), la WO 2014/100765 (Gilead Calistoga), la WO 2014/100767 (Gilead Calistoga) y la WO 2014/201409 (Gilead Sciences);
- 25 - *Inhibidores de la tirosina quinasa del bazo (SYK)*: Los ejemplos de inhibidores de SYK incluyen, pero no se limitan a, 6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, BAY-61-3606, cerdulatinib (PRT-062607), entospletinib, fostamatinib (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, taminib (R406), y los descritos en la US 8450321 (Gilead Connecticut) y los descritos en la U.S. 2015/0175616;
- 30 - *Inhibidores del receptor tipo Toll 8 (TLR8)*: Los ejemplos de inhibidores de TLR8 incluyen, pero no se limitan a, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, motolimod, resiquimod, VTX-1463 y VTX-763;
- 35 - *Inhibidores del receptor tipo Toll 9 (TLR9)*: Los ejemplos de inhibidores de TLR9 incluyen, pero no se limitan a, AST-008, IMO-2055, IMO-2125, lefitolimod, litemimod, MGN-1601, y PUL-042; y
- 40 - *Inhibidores de Tirosina-Kinasa (TKI)*: Los TKI pueden dirigirse a los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y a los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Los Ejemplos de los TKI incluyen, pero no se limitan a, afatinib, ARQ-087 (derazantinib), asp5878, AZD3759, AZD4547, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, dacomitinib, dasatinib, dovitinib, E-6201, erdafitinib, erlotinib, gefitinib, gilteritinib (ASP-2215), FP-1039, HM61713, icotinib, imatinib, KX2-391 (Src), lapatinib, lestaurtinib, lenvatinib, midostaurina, nintedanib, ODM-203, osimertinib (AZD-9291), ponatinib, poziotinib, quizartinib, radotinib, rociletinib, sulfatinib (HMPL-012), sunitinib, tivoanib, y TH-4000, MEDI-575 (anticuerpo anti-PDGFR).
- 45

Como se usa en la presente, se entiende que el término "agente quimioterapéutico" o "quimioterapéutico" (o "quimioterapia" en el caso del tratamiento con un agente quimioterapéutico) abarca cualquier compuesto químico no proteínico (es decir, no peptídico) útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen pero no se limitan a: agentes alquilantes como la tiotepa y la ciclofosfamida (CYTOXAN®); alquilsulfonatos como el busulfán, el improsulfán y el piposulfán; aziridinas como la benzodepa, la carboquona, la meturedepa y la uredepa; etileniminas y metilamelaminas, incluyendo la altretamina y la trietilenemelamina, la trietilenofosforamida, la trietilenotiofosforamida y la trimemilolomelamina; acetogeninas, especialmente la bullatacina y la bullatacinona; una camptotecina, incluyendo el análogo sintético topotecán; briostatina, calilistatina; CC-1065, incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina; criptoficinas, en particular criptoficina 1 y criptoficina 8; dolastatina; duocarmicina, incluyendo los análogos sintéticos KW-2189 y CBI-TMI; eleuterobina; 5-azacitidina; pancratistatina; sarcodictina; espongistatina; mostazas nitrogenadas como clorambucilo, clorafanfazina, ciclofosfamida, glufosfamida, evofosfamida, bendamustina, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida y mostaza uracilo; nitrosoureas, como carmustina, clorozotocina, foremustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos como los antibióticos de enedina (por ejemplo, calicheamicina, especialmente calicheamicina gamma II y calicheamicina phill), dinemicina incluyendo la dinemicina A, bifosfonatos como el clodronato, una esperamicina, cromóforo neocarzinostatina y cromóforos antibióticos de enediyne relacionados, aclacinomicinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-

5 diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina (incluyendo morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-  
 pirrolino-doxorubicina y deoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas  
 como la mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina,  
 10 quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina y zorubicina;  
 antimetabolitos como el metotrexato y el 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico como demopterina,  
 metotrexato, pteropterina y trimetrexato; análogos de purinas como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina y  
 tioguanina; análogos de pirimidinas como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina,  
 doxifluridina, enocitabina y floxuridina; andrógenos como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano,  
 15 mepitiostano y testolactona; antiadrenales como la aminoglutetimida, el mitotano y el trilostano; reconstituyentes del  
 ácido fólico, como el ácido frolínico; agentes radioterapéuticos, como el radio -223; tricotecenos, especialmente la  
 toxina T-2, la verracurina A, la roridina A y la anguidina; taxoides, como el paclitaxel (TAXOL®), el abraxano, el  
 docetaxel (TAXOTERE®), el cabazitaxel, el BIND-014, el tesetaxel; análogos del platino como cisplatino y  
 carboplatino, nanoplatino NC-6004; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo;  
 20 amsacrina; hestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformtina; acetato de eliptinio;  
 una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxíurea; lentinan; leucovorina; lonidamina; maytansinoides como la  
 maytansina y las ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet;  
 pirarubicina; losoxantrona; fluoropirimidina; ácido folínico; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona;  
 polisacárido-K (PSK); razoxano; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; trabectedina, triaziquona;  
 2,2',2"-triclorotriemilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano;  
 25 gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiopeta; clorambucilo; gemcitabina (GEMZAR®); 6-tioguanina;  
 mercaptopurina; metotrexato; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitroxantrona; vancristina;  
 vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeoloda; ibandronato;  
 CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DFMO); retinoides como el ácido retinoico;  
 capecitabina; NUC-1031; FOLFIRI (fluorouracilo, leucovorina e irinotecán); y sales, ácidos o derivados  
 30 farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En la definición de "agente quimioterapéutico" también se incluyen los agentes antihormonales como los  
 antiestrógenos y los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), los inhibidores de la enzima  
 35 aromatas, los antiandrógenos y las sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los  
 anteriores que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre los tumores.

#### Agentes antihormonales

Los ejemplos de antiestrógenos y SERM incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo el NOLVADEX™),  
 35 raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno  
 (FARESTON®).

Los inhibidores de la enzima aromatas regulan la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales.  
 Los ejemplos incluyen los 4(5)-imidazoles, la aminoglutetimida, el acetato de megestrol (MEGACE®), el exemestano,  
 40 el formestano, el fadrozol, el vorozol (RIVISOR®), el letrozol (FEMARA®) y el anastrozol (ARIMIDEX®).

Los ejemplos de antiandrógenos incluyen apalutamida, abiraterona, enzalutamida, flutamida, galeterona,  
 nilutamida, bicalutamida, leuprolida, goserelina, ODM-201, APC-100, ODM-204.

45 Los ejemplos de antagonistas del receptor de progesterona incluyen la onapristona.

#### Agentes antiangiogénicos

Los agentes antiangiogénicos incluyen, pero no se limitan a, el ácido retinoico y derivados del mismo, el 2-  
 50 metoxiestradiol, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, el regorafenib, el necuparanib, la suramina, la escualamina, el  
 inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1, el inhibidor tisular de la metaloproteinasa-2, el inhibidor 2 del activador del  
 plasminógeno, el inhibidor 2 del activador del plasminógeno, el inhibidor derivado del cartílago, paclitaxel (nab-  
 paclitaxel), factor plaquetario 4, sulfato de protamina (clupeína), derivados sulfatados de la quitina (preparados a partir  
 de caparazones de cangrejo reina), complejo de polisacárido peptidoglicano sulfatado (sp-pg), estaurosporina,  
 55 moduladores del metabolismo de la matriz, incluyendo análogos de la prolina como el ácido 1-azetidina-2-carboxílico  
 (LACA), cishidroxiprolina, d,l-3,4-dehidroprolina, tiaprolina,  $\alpha,\alpha'$ -dipiridilo, beta-aminopropionitrilo fumarato, 4-propil-5-  
 (4-piridinil)-2(3h)-oxazolona, metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2 macroglobulina-suero, inhibidor del  
 pollo de la metaloproteinasa-3 (ChIMP-3), quimostatina, beta-ciclodextrina tetradecasulfato, eponemicinan, fumagilina,  
 tiomalato sódico de oro, d-penicilamina, beta-1-anticolagenasa-suero, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit  
 60 disódico, ácido n-2-carboxifenil-4-cloroantrónilico disódico o "CCA", talidomida, esteroide angiostático, carboxi  
 aminoimidazol, inhibidores de metaloproteinasas como BB-94, inhibidores de S100A9 como tasquinimod. Otros  
 agentes antiangiogénicos incluyen anticuerpos, preferiblemente anticuerpos monoclonales contra estos factores de  
 crecimiento angiogénicos: beta-FGF, alfa-FGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF/SF y Ang-1/Ang-2.

#### 65 Agentes antifibróticos

Los agentes antifibróticos incluyen, pero no se limitan a, los compuestos como la beta-aminopropionitrilo (BAPN), así como los compuestos divulgados en la US 4965288 referente a inhibidores de lisil oxidasa y su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con el depósito anormal de colágeno y la US 4997854 referente a compuestos que inhiben LOX para el tratamiento de varios estados fibróticos patológicos. Inhibidores ejemplares adicionales se describen en la US 4943593 referente a compuestos como 2-isobutil-3-fluoro-, cloro-, o bromo-alilamina, la US 5021456, la US 5059714, la US 5120764, la US 5182297, la US 5252608 referente a 2-(1-naftiloximemil)-3-fluoroalilamina, y la US 2004-0248871.

Los agentes antifibróticos ejemplares también incluyen las aminas primarias que reaccionan con el grupo carbonilo del sitio activo de las lisil oxidasas, y más particularmente aquellas que producen, después de unirse con el carbonilo, un producto estabilizado por resonancia, como las siguientes aminas primarias: emilenemamina, hidrazina, fenilhidrazina y sus derivados; semicarbazida y derivados de urea; aminonitrilos como BAPN o 2-nitroetilamina; haloaminas insaturadas o saturadas como la 2-bromo-etilamina, la 2-cloroetilamina, la 2-trifluoroetilamina, la 3-bromopropilamina y las p-halobencilaminas; y la selenohomocisteína lactona.

Otros agentes antifibróticos son agentes quelantes de cobre que penetran o no penetran en las células. Los compuestos ejemplares incluyen inhibidores indirectos que bloquean los derivados aldehídicos que se originan de la desaminación oxidativa de los residuos lisil e hidroxilisil por las lisil oxidasas. Los ejemplos incluyen las tiolaminas, en particular la D-penicilamina, y sus análogos como el ácido 2-amino-5-mercapto-5-metilhexanoico, el ácido D-2-amino-3-metil-3-((2-acetamidoetil)ditio)butanoico, el ácido p-2-amino-3-metil-3-((2-aminoetil)ditio)butanoico, el sulfurato de sodio-4-((p-1-dimetil-2-amino-2-carboxietil)ditio)butano, el sulfanato de 2-acetamidoetil-2-acetamidoetanol y el trihidrato de sodio-4-mercaptobutanofosfato.

## Agentes inmunoterapéuticos

Los agentes inmunoterapéuticos incluyen y no se limitan a anticuerpos terapéuticos adecuados para tratar a sujetos. Algunos ejemplos de anticuerpos terapéuticos incluyen abagovomab, ABP-980, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, bavituximab, bectumomab, bevacizumab, bivatumumab, blinatumomab, brentuximab, cantuzumab, catumaxomab, CC49, cetuximab, citatumumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, dacetuzumab, dalotuzumab, daratumumab, detumomab, dinutuximab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, ecromeximab, elotuzumab, emibetuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flinvotumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibritumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016 y MDX-101), iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatumumab, minretumomab, mitumomab, mogamulizumab, moxetumomab, naptumomab, nartatumab, necitumumab, nimotuzumab, nofetumomab, OBI-833, obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatumumab, pasudotox, patritumab, pentumomab, pertuzumab, pintumomab, primumab, racotumomab, radretumab, ramucirumab (Cyramza®), rilatumumab, rituximab, robatumumab, samalizumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, solitomab, simtuzumab, tacatumumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatuzumab, tositumomab, trastuzumab, tucotuzumab, ublituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumomab, zalutumumab y 3F8. El rituximab puede usarse para el tratamiento de cánceres indolentes de células B, incluyendo el linfoma de la zona marginal, el WM, la LLC y el linfoma linfocítico pequeño. Es especialmente eficaz una combinación de rituximab y agentes quimioterápicos.

Los anticuerpos terapéuticos ejemplificados pueden marcarse o combinarse adicionalmente con una partícula radioisotópica como indio-111, itrio-90 (90Y-clivatuzumab), o yodo-131.

## Terapia génica y celular contra el cáncer

La terapia génica y la terapia celular contra el cáncer incluye la inserción de un gen normal en las células cancerosas para reemplazar un gen mutado o alterado; la modificación genética para silenciar un gen mutado; enfoques genéticos para matar directamente las células cancerosas; incluyendo la infusión de células inmunitarias diseñadas para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmunitario del sujeto para mejorar la respuesta inmunitaria a las células cancerosas, o activar el propio sistema inmunitario del sujeto (células T o células asesinas naturales) para matar las células cancerosas, o encontrar y matar las células cancerosas; enfoques genéticos para modificar la actividad celular para alterar aún más la respuesta inmunitaria endógena contra el cáncer.

## Editores de genes

Los ejemplos de sistemas de edición del genoma incluyen un sistema CRISPR/Cas9, un sistema de nucleasas de dedos de zinc, un sistema TALEN, un sistema de endonucleasas homing y un sistema de meganucleasas.

**Terapia celular CAR-T y terapia celular TCR-T**

La terapia celular CAR-T incluye una población de células efectoras inmunitarias diseñadas para que expresen un receptor de antígeno quimérico (CAR), en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno tumoral. La célula efectora inmunitaria es una célula T o una célula NK. La terapia con células TCR-T incluye células TCR-T manipuladas para que se dirijan a péptidos derivados de tumores presentes en la superficie de las células tumorales. Las células pueden ser autólogas o alogénicas.

En algunas realizaciones, el CAR comprende un dominio de unión a antígeno, un dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular.

En algunas realizaciones, el dominio intracelular comprende un dominio de señalización primario, un dominio costimulador, o ambos de un dominio de señalización primario y un dominio costimulador.

En algunas realizaciones, el dominio de señalización primario comprende un dominio de señalización funcional de una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en CD3 zeta, CD3 gamma, CD3 delta, CD3 épsilon, FcR gamma común (FCERIG), FcR beta (Fc Epsilon Rib), CD79a, CD79b, Fc gamma RIIa, DAP10 y DAP12.

En algunas realizaciones, el dominio costimulador comprende un dominio funcional de una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, antígeno-1 asociado a la función linfocitaria (LFA-I), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, un ligando que se une específicamente con CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRFI), CD160, CD19, CD4, CD8alfa, CD b eta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alfa, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD 1 Id, ITGAE, CD103, ITGAL, CD 1 la, LFA-1, IT GAM, CD1 Ib, ITGAX, CD1 Ic, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactil), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD 162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, y NKG2D.

En algunas realizaciones, el dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana de una proteína seleccionada del grupo que consiste en la cadena alfa, beta o zeta del receptor de células T, CD28, CD3 épsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD1 la, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRFI), CD160, CD19, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R u, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1 Id, ITGAE, CD 103, IT GAL, CD1 la, LFA-1, IT GAM, CD1 Ib, ITGAX, CD1 Ic, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactil), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D y NKG2C.

En algunas realizaciones, el dominio de unión a antígeno se une a un antígeno tumoral.

En algunas realizaciones, el antígeno tumoral se selecciona del grupo que consiste en: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (también denominado subconjunto 1 de CD2, CRACC, SLAMF7, CD319 y 19A24); molécula 1 similar a lectina de tipo C (CLL-1 o CLECLI); CD33; receptor del factor de crecimiento epidérmico variante III (EGFRvIII); gangliósido G2 (GD2); gangliósido GD3 (aNeuSAc(2-8)aNeuSAc(2-3)bDGalp(1-4)bDGlc(1-1)Cer); maduración de células B del miembro de la familia de receptores de TNF (BCMA); antígeno Tn ((Tn Ag) o (GalNAc-Ser/Thr)); antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA); receptor huérfano 1 similar a la tirosina quinasa (ROR1); tirosina quinasa 3 similar a Fms (FLT3); glicoproteína 72 asociada a tumores (TAG72); CD38; CD44v6; antígeno carcinoembrionario (CEA); molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); Subunidad alfa-2 del receptor de la interleucina 13 (IL-13Ra2 o CD213A2); mesotelina; receptor alfa de la interleucina 11 (IL-11Ra); antígeno de células madre prostáticas (PSCA); proteasa serina 21 (Testisina o PRSS21); receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2); antígeno de Lewis(Y); CD24; receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-beta); antígeno 4 embrionario específico de la etapa (SSEA-4); CD20; similar a delta 3 (DLL3); receptor alfa del folato; tirosina-proteína quinasa del receptor, ERBB2 (Her2/neu); mucina 1, asociada a la superficie celular (MUC1); receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); molécula de adhesión de células neurales (NCAM); Prostasa; fosfatasa ácida prostática (PAP); factor de elongación 2 mutado (ELF2M); Efrina B2; proteína de activación de fibroblastos alfa (FAP); receptor del factor 1 de crecimiento similar a la insulina (receptor de IGF-I), anhidrasa carbónica IX (CAIX); subunidad del proteasoma (prosoma, macropaina), tipo beta, 9 (LMP2); glicoproteína 100 (gp100); proteína de fusión oncogénica formada por la región del cluster de puntos de ruptura (BCR) y el homólogo 1 del oncogén vírico de la leucemia murina de Abelson (Abl) (bcr-abl); tirosinasa; receptor 2 de efrina tipo A (EphA2); fucosil GM1; molécula de adhesión sialil de Lewis (sLe); gangliósido GM3 (aNeuSAc(2-3)bDGalp(1-4)bDGlc(1-1)Cer); transglutaminasa 5 (TGS5); antígeno asociado al melanoma de alto peso molecular (HMWMAA); gangliósido o-acetil-GD2 (OAcGD2); receptor beta del folato; marcador endotelial tumoral 1 (TEM1/CD248); marcador endotelial tumoral 7-relacionado (TEM7R); antígeno epitelial transmembrana seis de la

próstata I (STEAP1); claudina 6 (CLDN6); receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSHR); receptor acoplado a proteína G clase C grupo 5, miembro D (GPRCSD); marco abierto de lectura 61 del cromosoma X (CXORF61); CD97; CD179a; quinasa de linfoma anaplásico (ALK); ácido polisialico; placenta-específico 1 (PLAC1); porción hexasacárida de la glicoceramida globoH (GloboH); antígeno de diferenciación de la glándula mamaria (NY-BR-1); uroplakina 2 (UPK2); receptor celular 1 del virus de la hepatitis A (HAVCR1); adrenoceptor beta 3 (ADRB3); pannexina 3 (PANX3); receptor 20 acoplado a proteína G (GPR20); complejo antígeno linfocitario 6, locus K 9 (LY6K); receptor olfativo 51E2 (ORS IE2); proteína de marco de lectura alterno de TCR gamma (TARP); proteína del tumor de Wilms (WT1); antígeno 1 del cáncer de testículo (NY-ESO-1); antígeno 2 del cáncer de testículo (LAGE-1a); antígeno 1 asociado al melanoma (MAGE-A1); gen 6 de la translocación-variante ETS, localizado en el cromosoma 12p (ETV6-AML); proteína 17 del esperma (SPA17); familia del antígeno X, miembro 1A (XAGE1); receptor 2 de la superficie celular de unión a la angiopoyetina (Tie 2); antígeno 1 del melanoma del cáncer de testículo (MADCT-1); antígeno 2 testicular del cáncer de melanoma (MAD-CT-2); antígeno relacionado con Fos 1; proteína tumoral de p53, (p53); mutante de p53; prosteína; survivina; telomerasa; antígeno 1 tumoral del carcinoma de próstata (PCTA-1 o Galectina 8); antígeno del melanoma reconocido por células T 1 (MelanA o MART1); mutante de sarcoma de rata (Ras); transcriptasa inversa de la telomerasa humana (hTERC); puntos de ruptura de translocación del sarcoma; inhibidor de la apoptosis del melanoma (ML-IAP); ERG (proteasa transmembrana, gen de fusión ETS de serina 2 (TMPRSS2)); N-acetil glucosaminil-transferasa V (NA17); proteína de caja emparejada Pax-3 (PAX3); receptor de andrógenos; ciclina B1; homólogo derivado de neuroblastoma de oncogén vírico de la mielocitomatosis aviar v-myc (MYCN); miembro C de la familia del homólogo de Ras (RhoC); proteína 2 relacionada con la tirosinasa (TRP-2); citocromo P450 1B1(CYP1B1); factor de unión a CCCTC (proteína de dedos de zinc)-similar (BORIS o Hermano del Regulador de Sitios Impresos), antígeno del carcinoma de células escamosas reconocido por las células T 3 (SART3); proteína de caja emparejada Pax-5 (PAX5); proteína de unión a proacrosina sp32 (OY-TES I); proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK); una proteína de anclaje de quinasa 4 (AKAP-4); sarcoma sinovial, punto de rotura de X 2 (SSX2); receptor de productos finales de glicación avanzada (RAGE-I); ubicuo renal 1 (RUI1); ubicuo renal 2 (RUI2); leguminina; virus del papiloma humano E6 (VPH E6); virus del papiloma humano E7 (VPH E7); carboxilesterasa intestinal; proteína de choque térmico 70-2 mutada (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; receptor 1 similar a la inmunoglobulina asociada a leucocitos (LAIR1); fragmento Fc del receptor de IgA (FCAR o CD89); miembro 2 de la subfamilia A de receptores similares a inmunoglobulina leucocitaria (LILRA2); miembro f de la familia similar a la molécula CD300 (CD300LF); miembro A- de la familia 12 del dominio de lectina tipo C (CLEC12A); antígeno 2 de células estromales de médula ósea (BST2); módulo similar a EGF que contiene receptor de hormona similar a mucina tipo 2 (EMR2); antígeno linfocitario 75 (LY75); Glipicano-3 (GPC3); receptor de Fc similar a 5 (FCRL5); y polipéptido 1 similar a inmunoglobulina (IGLL1).

En algunas realizaciones, el antígeno tumoral se selecciona de CD150, 5T4, ActRIIA, B7, BMCA, CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, ED-B fibronectina, EGFR, EGFRVIII, EGP-2, EGP-4, EPHA2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, GD2, GD3, HER1-HER2 en combinación, HER2-HER3 en combinación, HERV-K, glicoproteína de la envoltura del VIH-1 gp120, glicoproteína de la envoltura del VIH-1 gp41, HLA-DR, HM1.24, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1R, IL-11Ralpha, IL-13R-alpha2, IL-2, IL-22R-alfa, IL-6, IL-6R, la, li, LI-CAM, molécula de adhesión celular L1, Lewis Y, LI-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, ligandos NKG2C, ligandos NKG2D, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-1, un receptor acoplado a proteína G, alfafetoproteína (AFP), un factor de angiogénesis, una molécula de unión exógena cognada (ExoCBM), producto oncogénico, receptor antifolato, c-Met, antígeno carcinoembrionario (CEA), ciclina (D 1), efrinaB2, antígeno tumoral epitelial, receptor de estrógenos, receptor fetal de acetilcolina, proteína de unión al folato, gp100, antígeno de superficie de la hepatitis B, cadena kappa, cadena ligera kappa, kdr, cadena lambda, livina, antígeno asociado al melanoma, mesotelina, homólogo 2 de doble minuto de ratón (MDM2), mucina 16 (MUC16), p53 mutado, ras mutado, antígenos de necrosis, antígeno oncofetal, ROR2, receptor de progesterona, antígeno prostático específico, tEGFR, tenascina, P2-microglobulina, Receptor de Fc-tipo 5 (FcRL5).

Ejemplos no limitativos de terapias celulares incluyen Algenpantucel-L, Sipuleucel-T, (BPX- 501) rivogenlecleucel US9089520, WO2016100236, AU-105, ACTR-087, células asesinas naturales alogénicas activadas CNDO-109-AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, LFU- 835 células madre hematopoyéticas, Imilecleucel-T, baltaleucel-T, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, terapia con células madre de médula ósea tratadas con FT-1050, células CD4CARNK-92, CryoStim, AlloStim, células huCART-meso transducidas con lentivirales, células CART-22, células T CAR EGFRT/19-28z/4-1BBL, célula T autóloga 4H11-28z/fIL-12/EFGRt, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOC259T, Ad-RTS-IL-12, IMA-101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD- 502,CMD-601,CMD-602, CSG-005.

En algunas realizaciones, el antígeno diana tumoral incluye: Alfa-fetoproteína, como ET-1402, y AFP-TCR; receptor 1 de toxina de ántrax, como terapia de células T CAR anti-TEM8; antígenos de maduración de células B (BCMA), como bb-2121, UCART-BCMA, ET-140, KITE-585, MCM-998, LCAR-B38M, CART-BCMA, SEA-BCMA, BB212, UCART-BCMA, ET-140, P-BCMA-101, AUTO-2 (APRIL-CAR); anticuerpos anti-CLL-1, como KITE-796; B7

homólogo 6, como CAR-NKp30 y CAR-B7H6; antígeno de linfocitos B CD19, como TBI-1501, células T CTL-119 huCART-19, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), axicabtagene ciloleucel (KTE-C19), US7741465, US6319494, UCART-19, EBV-CTL, T tisagenlecleucel-T (CTL019), WO2012079000, WO2017049166, células T que expresan CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt, terapia de células T  
 5 CAR armadas con CD19/4-1BBL, C-CAR-011, CIK-CAR.CD19, células T CD19CAR-28-zeta, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01, IM19 CAR-T; antígeno de linfocitos B CD20, como ATTCK- 20; adhesión celular de linfocitos B, como UCART-22, JCAR-018 WO2016090190; NY-ESO-1, como GSK-3377794, TBI-1301; anhidrasa carbónica, como DC-Ad-GMCAIX; gen suicida de la caspasa 9, como CaspaCI De DLI, BPX-501; CCR5, como SB-728; CDw123, como MB-102, UCART-123; CD20m, como CBM-C20.1; CD4, como ICG-122; CD30, como CART30 (CBM-C30.1); CD33, como  
 10 CIK-CAR.CD33; CD38, como T-007, UCART-38; ligando de CD40, como BPX-201; moduladores de la proteína 4 CEACAM, como MG7-CART; claudina 6, como CSG-002; dirigido al VEB, como CMD-003; EGFR, como célula T autóloga 4H11- 28z/fIL-12/EGFRt; endonucleasa, como PGN-514, PGN-201; linfocitos T específicos del virus de Epstein-Barr, como TT-10; Erbb2, como CST-102, CIDeCAR; gangliósido (GD2), como 4SCAR-GD2; Glutamato carboxipeptidasa II, como CIK-CAR.PSMA, CART- PSMA-TGFβRDN, P-PSMA-101; Glipicano-3(GPC3), como TT-16,  
 15 GLYCAR; Hemoglobina, como PGN-236; Receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos, como anti-cMet RNA CAR T; Proteína E7 del virus del papiloma humano, como KITE-439; Receptor de Fc III de inmunoglobulina gamma, como ACTR087; IL-12, como DC-RTS-IL-12; agonista de IL-12/mucina 16, como JCAR-020; IL-13 alfa 2, como MB-101; IL-2, como CST-101; K-Ras GTPasa, como terapia celular anti-KRAS GUV mTCR; Molécula de adhesión de células neurales L1 LICAM (CD171), como JCAR-023; Proteína de membrana latente 1/Proteína de membrana latente  
 20 2, como células dendríticas autólogas transducidas con Ad5f35-LMPdI-2; antígeno 10 asociado a melanoma, como MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR; antígeno 3 asociado a melanoma/antígeno 6 asociado a melanoma (MAGE A3/A6), como KITE-718; mesotelina, como CSG-MESO, TC-210; NKG2D, como NKR-2; receptor de tirosina quinasa Ntrkr1, como JCAR-024; receptores de células T, como BPX-701, IMCgp100; linfocitos T, como TT-12; linfocitos infiltrantes de tumores, como LN-144, LN-145; y proteína del tumor de Wilms, como JTCR-016, WT1-CTL.

25

#### Terapia combinada para linfoma o leucemia

En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el linfoma o la leucemia. Estos agentes incluyen aldesleucina, alvocidib, trihidrato de amifostina, aminocamptotecina, antineoplastón  
 30 A10, antineoplastón AS2-1, globulina antitumoral, trióxido de arsénico, inhibidor de proteína de la familia Bcl-2 ABT-263, betaetina, BMS-345541, bortezomib (VELCADE®), bortezomib (VELCADE®, PS-341), briostatina 1, bulsulfán, campath-1H, carboplatino, carfilzomib (Kyprolis®), carmustina, acetato de caspofungina, CC-5103, clorambucilo, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona), cisplatino, cladribina, clofarabina, curcumina, CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, denileucina diftotox, dexametasona,  
 35 docetaxel, dolastatina 10, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, DT-PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido), enzastaurina, epoetina alfa, etopósido, everolimus (RAD001), FCM (fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona), FCR (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab), fenretinida, filgrastim, flavopiridol, fludarabina, FR (fludarabina y rituximab), geldanamicina (17-AAG), hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato y citarabina), ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido), ifosfamida, clorhidrato de irinotecán, interferón alfa-2b, ixabepilona, lenalidomida (REVLIMID® CC-5013), células asesinas activadas por linfocinas, MCP (mitoxantrona, clorambucil y prednisolona), melfalán, mesna, metotrexato, clorhidrato de mitoxantrona, motexafm gadolinio, micofenolato mofetilo, nelarabina, obatoclax (GX15-070), oblimersen, acetato de octeotida, ácidos grasos omega-3, Omr-IgG-am (WNIG, Omrix), oxalipatino, paclitaxel, palbociclib (PD0332991), pegfilgrastim, clorhidrato de doxorubicina liposomal PEGilado, perifosina, prednisolona,  
 45 prednisona, ligando flt3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante, interferón alfa recombinante, interleucina-11 recombinante, interleucina-12 recombinante, rituximab, R-CHOP (rituximab y CHOP), R-CVP (rituximab y CVP), R-FCM (rituximab y FCM), R-ICE (rituximab e ICE), y R-MCP (rituximab y MCP), R-roscovitina (seliciclib, CYC202), sargramostim, citrato de sildenafil, simvastatina, sirolimus, esterilsulfonas, tacrolimus, tanespimicina, temsirolimus (CCI-779), talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifamib, vincristina, sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, SAHA (ácido suberanilohidroxámico, o suberoil, anilida y ácido hidroxámico), vemurafenib (Zelboraf®), venetoclax (ABT-199).

Un enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en donde un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, como indio-111, itrio-90 y yodo-131. Los ejemplos de terapias de combinación incluyen, pero  
 55 no se limitan a, yodo-131 tositumomab (BEXXAR®), itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®), y BEXXAR® con CHOP.

Las terapias mencionadas anteriormente pueden suplementarse o combinarse con trasplante o tratamiento de células madre. Los procedimientos terapéuticos incluyen trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, trasplante autólogo de médula ósea, terapia con anticuerpos,  
 60 terapia biológica, terapia con inhibidores enzimáticos, irradiación corporal total, infusión de células madre, ablación de médula ósea con apoyo de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratadas in vitro, trasplante de sangre de cordón umbilical, técnica inmunoenzimática, terapia con rayos gamma cobalto-60 de baja LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante alogénico no mieloablativo de células madre hematopoyéticas.  
 65

### Terapia combinada de linfomas no Hodgkin

5 En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar linfomas no Hodgkin (NHL), especialmente los de origen de células B, que incluyen anticuerpos monoclonales, enfoques de quimioterapia estándar (por ejemplo, CHOP, CVP, FCM, MCP y similares), radioinmunoterapia y combinaciones de los mismos, especialmente la integración de una terapia de anticuerpos con quimioterapia.

10 Los ejemplos de anticuerpos monoclonales no conjugados para el tratamiento de NHL/cánceres de células B incluyen rituximab, alemtuzumab, anticuerpos anti-CD20 humanos o humanizados, lumiliximab, ligando inductor de apoptosis relacionado con anti-TNF (anti-TRATL), bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40, y anti-CD74.

15 Los ejemplos de agentes anticuerpos experimentales usados en el tratamiento de NHL/cánceres de células B incluyen ofatumumab, ha20, PR0131921, alemtuzumab, galiximab, SGN-40, CHIR-12.12, epratuzumab, lumiliximab, apolizumab, milatuzumab, y bevacizumab.

Los ejemplos de regímenes estándar de quimioterapia para cánceres de NHL/células B incluyen CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP, R-FCM, R-CVP y R-MCP.

20 Los ejemplos de radioinmunoterapia para NHL/cánceres de células B incluyen itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) y yodo-131 tositumomab (BEXXAR®).

### Terapia combinada para linfoma de células del manto

25 En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el linfoma de células del manto (MCL), que incluyen quimioterapias de combinación como CHOP, hiperCVAD y FCM. Estos regímenes también pueden suplementarse con el anticuerpo monoclonal rituximab para formar terapias de combinación R-CHOP, hiperCVAD-R y R-FCM. Cualquiera de las terapias mencionadas anteriormente puede combinarse con trasplante de células madre o ICE para tratar el MCL.

30 Otros ejemplos de agentes terapéuticos adecuados para tratar el MCL incluyen:

- 35 - inmunoterapia, como anticuerpos monoclonales (como rituximab) y vacunas contra el cáncer, como GTOP-99, que se basan en la composición genética del tumor de un sujeto individual;
- radioinmunoterapia, en donde un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula radioisotópica, como tositumomab yodo-131 (BEXXAR®), ibritumomab tiuxetan itrio-90 (ZEVALIN®) y BEXXAR® en tratamiento secuencial con CHOP;
- 40 - trasplante autólogo de células madre combinado con quimioterapia a dosis altas, administración de inhibidores del proteasoma como bortezomib (VELCADE® o PS-341), o administración de agentes antiangiogénicos como talidomida, especialmente en combinación con rituximab;
- 45 - fármacos que llevan a la degradación de la proteína Bcl-2 y aumentan la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, como oblimersen, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos;
- inhibidores de mTOR, que pueden llevar a la inhibición del crecimiento celular e incluso a la muerte celular. Ejemplos no limitativos son sirolimus, temsirolimus (TORISEL®, CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309 (bimiralisib), voxtalisib, GSK-2126458, y temsirolimus en combinación con RITUXAN®, VELCADE®, u
- 50 - otros agentes como flavopiridol, palbociclib (PD0332991), R-roscovitina (seliciclib, CYC202), estirilsulfonas, obatoclastax (GX15-070), TRAIL, anticuerpos de DR4 y DR5 contra los receptores de muerte anti-TRAIL, temsirolimus (TORISEL®, CCI-779), everolimus (RAD001), BMS-345541, curcumina, SAHA, talidomida, lenalidomida (REVLIMID®, CC-5013) y geldanamicina (17-AAG).

### Terapia combinada para la macroglobulinemia de Waldenstrom

60 En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar la macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), que incluyen aldesleukina, alemtuzumab, alvocidib, trihidrato de amifostina, aminocampototequina, antineoplastón A10, antineoplastón AS2-1, globulina antitímocítica, trióxido de arsénico, HSPPC-96 autólogo derivado de tumor humano, inhibidor ABT-263 de la proteína de la familia Bcl-2, betaetina, bortezomib (VELCADE®), briostatina 1, busulfán, campath-11, carboplatino, carmustina, acetato de caspofungina, CC-5103, cisplatino, clofarabina, ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, denileukina difitox, dexametasona, docetaxel, dolastatina 10, clorhidrato de doxorubicina, DT-PACE, enzastaurina, epoetina alfa, epratuzumab (hLL2-anticuerpo

humanizado anti-CD22), etopósido, everolimus, fenretinida, filgrastim, fludarabina, ifosfamida, anticuerpo monoclonal MN-14 de indio-111, tositumomab de yodo-131, clorhidrato de irinotecán, ixabepilona, células asesinas activadas por linfocinas, melfalán, mesna, metotrexato, clorhidrato de mitoxantrona, anticuerpo monoclonal CD19 (como tisagenlecleucel-T, CART-19, CTL-019), anticuerpo monoclonal CD20, motexafin gadolinio, micofenolato mofetil, nelarabina, oblimersen, acetato de octreotida, ácidos grasos omega-3, oxaliplatino, paclitaxel, pegfilgrastim, clorhidrato de doxorrubicina liposomal PEGilado, pentostatina, perifosina, prednisona, ligando fit3 recombinante, trombopoyetina recombinante humana, interferón alfa recombinante, interleucina-11 recombinante, interleucina-12 recombinante, rituximab, sargramostim, citrato de sildenafilo (VIAGRA®), simvastatina, sirolimus, tacrolimus, tanespimicina, talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, tositumomab, veltuzumab, sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, vorinostat, vacuna peptídica de WT1 126-134, vacuna peptídica análoga de WT-1, ibritumomab tiuxetan de itrio-90, epratuzumab humanizado de itrio-90, y cualquier combinación de los mismos.

Otros ejemplos de procedimientos terapéuticos usados para tratar la WM incluyen el trasplante de células madre de sangre periférica, el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, el trasplante autólogo de médula ósea, la terapia con anticuerpos, la terapia biológica, la terapia con inhibidores enzimáticos, la irradiación corporal total, la infusión de células madre, ablación de médula ósea con apoyo de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratadas in vitro, trasplante de sangre de cordón umbilical, técnicas inmunoenzimáticas, terapia con rayos gamma cobalto-60 de baja LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante alogénico no mieloablativo de células madre hematopoyéticas.

#### **Tratamiento de combinación para el linfoma difuso de células B grandes**

En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), que incluyen ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona, anticuerpos monoclonales anti-CD20, etopósido, bleomicina, muchos de los agentes enumerados para WM, y cualquier combinación de los mismos, como ICE y R-ICE.

#### **Terapia combinada para la leucemia linfocítica crónica**

En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL), que incluyen clorambucil, ciclofosfamida, fludarabina, pentostatina, cladribina, doxorrubicina, vincristina, prednisona, prednisolona, alemtuzumab, muchos de los agentes enumerados para WM, y quimioterapia y quimioinmunoterapia en combinación, incluidos los siguientes regímenes de combinación comunes: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR y FR.

#### **Terapia combinada para la mielofibrosis**

En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar la mielofibrosis, que incluyen inhibidores de hedgehog, inhibidores de histona deacetilasa (HDAC) e inhibidores de tirosina quinasa. Los ejemplos no limitativos de inhibidores de hedgehog son saridegib y vismodegib.

Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen, pero no se limitan a, pracinostat y panobinostat.

Los ejemplos no limitativos de inhibidores de tirosina quinasa son lestaurtinib, bosutinib, imatinib, gilteritinib, radotinib y cabozantinib.

#### **Terapia combinada para enfermedades hiperproliferativas**

En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar una enfermedad hiperproliferativa, que incluyen gemcitabina, nab-paclitaxel y gemcitabina/nab-paclitaxel con un inhibidor de JAK y/o un inhibidor de PI3K.

#### **Terapia combinada para el cáncer de vejiga**

En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el cáncer de vejiga, que incluyen atezolizumab, carboplatino, cisplatino, docetaxel, doxorrubicina, fluorouracilo (5-FU), gemcitabina, idosfamida, Interferón alfa-2b, metotrexato, mitomicina, nab-paclitaxel, paclitaxel, pemetrexed, tiotepa, vinblastina, y cualquier combinación de los mismos.

#### **Terapia combinada contra el cáncer de mama**

En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el cáncer de mama, que incluyen paclitaxel unido a albúmina, anastrozol, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorrubicina, epirubicina, everolimus, exemestano, fluorouracilo, fulvestrant, gemcitabina, ixabepilona, lapatinib, letrozol, metotrexato, mitoxantrona, paclitaxel, doxorrubicina liposomal pegilada, pertuzumab, tamoxifeno, toremifeno,

trastuzumab, vinorelbina y cualquier combinación de los mismos.

#### **Terapia combinada para el cáncer de mama triple negativo**

5 En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el cáncer de mama triple negativo, que incluyen ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, fluorouracilo, paclitaxel y combinaciones de los mismos.

#### **Terapia combinada para el cáncer colorrectal**

10 En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el cáncer colorrectal, que incluyen bevacizumab, capecitabina, cetuximab, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino, panitumumab, ziv-aflibercept, y cualquier combinación de los mismos.

#### **Terapia combinada para el cáncer de próstata resistente a la castración**

15 En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el cáncer de próstata resistente a la castración, que incluyen abiraterona, cabazitaxel, docetaxel, enzalutamida, prednisona, sipuleucel-T, y cualquier combinación de los mismos.

#### **Terapia combinada para el cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica**

20 En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica, que incluyen capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, epirubicina, fluoropirimidina, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab y cualquier combinación de los mismos.

#### **Terapia combinada para el cáncer gástrico**

30 En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el cáncer gástrico, que incluyen capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, epirubicina, fluoropirimidina, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, mitomicina, oxaliplatino, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab y cualquier combinación de los mismos.

#### **Terapia combinada para el cáncer de cabeza y cuello**

35 En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el cáncer de cabeza y cuello, que incluyen afatinib, bleomicina, capecitabina, carboplatino, cetuximab, cisplatino, docetaxel, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, metotrexato, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, vinorelbina y cualquier combinación de los mismos.

#### **Terapia combinada para el cáncer hepatobiliar**

40 En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el cáncer hepatobiliar, que incluyen capecitabina, cisplatino, fluoropirimidina, 5-fluorouracil, gemcitabina, oxaliplatino, sorafenib, y cualquier combinación de los mismos.

#### **Terapia combinada para el carcinoma hepatocelular**

50 En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el carcinoma hepatocelular, que incluyen capecitabina, doxorubicina, gemcitabina, sorafenib y cualquier combinación de los mismos.

#### **Terapia combinada para el cáncer de pulmón de células no pequeñas**

55 En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), que incluyen afatinib, paclitaxel unido a albúmina, alectinib, bevacizumab, bevacizumab, cabozantinib, carboplatino, cisplatino, crizotinib, dabrafenib, docetaxel, erlotinib, etopósido, gemcitabina, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, pemetrexed, ramucirumab, trametinib, trastuzumab, vandetanib, vemurafenib, vinblastina, vinorelbina y cualquier combinación de los mismos.

#### **Terapia combinada para el cáncer de pulmón de células pequeñas**

60 En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), que incluyen bendamustina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, etopósido, gemcitabina, ipilimumab, irinotecán, nivolumab, paclitaxel, temozolomida, topotecán,

65

vincristina, vinorelbina y cualquier combinación de los mismos.

**Terapia combinada para el melanoma**

5 En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el melanoma, que incluyen paclitaxel unido a albúmina, carboplatino, cisplatino, cobimetinib, dabrafenib, dacarbazina, IL-2, imatinib, interferón alfa-2b, ipilimumab, nitrosourea, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, ipilimumab, temozolomida, trametinib, vemurafenib, vinblastina, y cualquier combinación de los mismos.

10 **Terapia combinada para el cáncer de ovario**

15 En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el cáncer de ovario, que incluyen 5-fluorouracilo, paclitaxel unido a albúmina, altretamina, anastrozol, bevacizumab, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, etopósido, exemestano, gemcitabina, ifosfamida, irinotecán, letrozol, acetato de leuprolida, doxorubicina liposomal, acetato de megestrol, melfalán, olaparib, oxaliplatino, paclitaxel, Pazopanib, pemetrexed, tamoxifeno, topotecán, vinorelbina y cualquier combinación de los mismos.

20 **Terapia combinada para el cáncer de páncreas**

En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el cáncer de páncreas, que incluyen 5-fluorouracil, paclitaxel unido a albúmina, capecitabina, cisplatino, docetaxel, erlotinib, fluoropirimidina, gemcitabina, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino, paclitaxel, y cualquier combinación de los mismos.

25 **Terapia combinada para el carcinoma de células renales**

En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el carcinoma de células renales, que incluyen axitinib, bevacizumab, cabozantinib, erlotinib, everolimus, lenvatinib, nivolumab, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus y cualquier combinación de los mismos.

30 **VIII. EJEMPLOS**

Las abreviaturas usadas en la presente tienen el significado que se indica a continuación:

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 992 125 T3

	Ac	Acetato
	ACN	Acetonitrilo
5	BippyPhos	5-(di-terc-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol
	Bn	Bencilo
	br.s	Singlete amplio
10	Bu	Butilo
	dba	Dibencilidenoacetona
	DCM	Diclorometano
15	dd	Doblete de dobletes
	ddd	Doblete de doblete de dobletes
	DIPE	éter diisopropílico
20	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	dr	Relación diastereomérica
25	DSC	Calorimetría diferencial de barrido
	DVS	Sorción dinámica de vapor
	ee	Exceso enantiomérico
30	equiv	Equivalentes
	Et	Etilo
	AcOEt	Acetato de etilo
35	EtOH	Etanol
	ft	Pie (longitud)
	g	Gramo
40	GC	Cromatografía de gases
	h	Hora
	VHB	virus de la hepatitis B
45	VHC	Virus de la hepatitis C
	HFIPA	hexafluoroisopropanol
	VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
50	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
	IPA	Alcohol isopropílico
	IPAc	Acetato de isopropilo
55	IPr	Isopropilo
	iPrOAc o IPAc	acetato de isopropilo
	kg	Kilogramo
60	L	Litro
	m	Multiplete
65	M	Molar

(continuación)

	Me	Metilo
5	MEK	metiletilcetona
	MeOH	metanol
	AMe-THF	2-metiltetrahidrofurano
10	mg	Miligramo
	MHz	Megahercio
	MIBK	Metilisobutilcetona
15	mín.	Minuto
	mL	Mililitro
	mmol	Milimol
20	mol	Moles
	MTBE	Metil-terc-butil éter
	N	Normal
25	NLT	No menos de
	NMR	Resonancia magnética nuclear
	Ph	Fenilo
30	RH	Humedad relativa
	s	Singlete
	t-Bu	terc-butilo
35	td	Triplete de dobletes
	Tf	Trifluorometanosulfonato
	TFE	trifluoroetanol
40	TGA	Análisis termogravimétrico
	THF	Tetrahidrofurano
	TMS	Trimetilsililo
45	vol	Volumen
	p	Peso
	XRPD	Difracción de rayos X en polvo
50	δ	Cambio químico
	μL	Microlitro

55 Las formas sólidas (polimorfos, solvatos e hidratos) del Compuesto I se caracterizaron por una variedad de los siguientes métodos.

Los patrones XRPD se recogieron con un difractoro PANalytical X'Pert PRO MPD usando un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$  producido usando una fuente larga de enfoque fino y un filtro de níquel. El difractoro se configuró usando la geometría simétrica de Bragg-Brentano. Antes del análisis, se analizó un espécimen de silicio (NIST SRM 640e) para verificar que la posición observada del pico Si 111 fuese consistente con la posición certificada por el NIST. Se preparó un espécimen de la muestra como una capa circular delgada centrada en un sustrato de silicio de fondo cero. Se usaron rendijas antidispersión (SS) para minimizar el fondo generado por el aire. Se usaron rendijas Soller para los haces incidentes y difractados con el fin de minimizar el ensanchamiento por divergencia axial. Los patrones de difracción se recogieron usando un detector sensible a la posición de barrido (X'Celerator) situado a 240

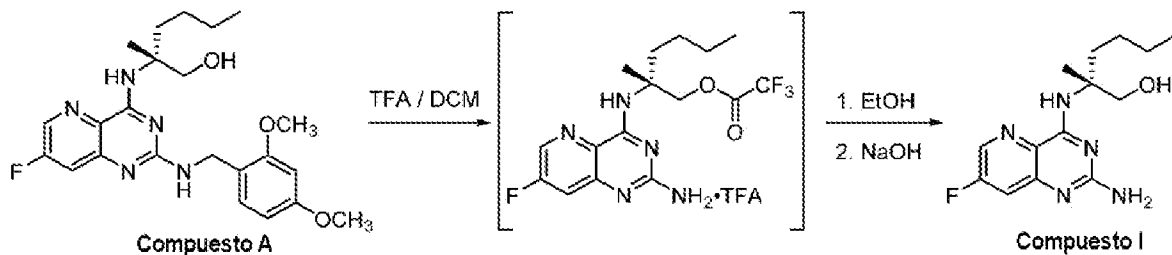
mm de la muestra y el software Data Collector v. 2.2b.

Los datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se recogieron usando un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments 2920 y Q2000. La calibración de la temperatura se realizó usando indio metálico trazable al NIST. La muestra se colocó en una bandeja DSC de aluminio cero T, se cubrió con una tapa y se engarzó. A continuación se registró con precisión el peso. En el lado de referencia de la célula se colocó una bandeja de aluminio pesada configurada como bandeja de muestra. La muestra se calentó de -30°C a 250°C a 10°C/minuto.

Los datos del análisis termogravimétrico (TGA) se recogieron usando un analizador termogravimétrico TA Instruments Discovery. La calibración de la temperatura se realizó usando níquel y Alumel™. Cada muestra se colocó en una bandeja de aluminio y se introdujo en el horno TG. El horno se calentó bajo una purga de nitrógeno. La muestra se calentó desde temperatura ambiente hasta 350°C a 10°C/minuto.

Los datos de sorción/desorción de humedad se recogieron en un analizador de sorción de vapor VTI SGA-100. Como estándares de calibración se usaron NaCl y PVP. Las muestras no se secaron antes del análisis. Los datos de sorción y desorción se recogieron en un intervalo del 5% al 95% de RH con incrementos del 10% de RH bajo una purga de nitrógeno. El criterio de equilibrio usado para el análisis fue de menos del 0,0100% de cambio de peso en 5 minutos con un tiempo máximo de equilibrio de 3 horas. Los porcentajes de peso indicados en la sección de datos son relativos a la masa total de la muestra introducida antes del equilibrio al 5% de RH medida en el instrumento.

### Ejemplo 1. Preparación del Compuesto I



En un reactor con camisa de 50 l enjuagado con nitrógeno se cargó el Compuesto A (2,69 kg, 6,07 moles, 1,0 equiv). A esto le siguió la adición de diclorometano (10,13 l, 13,44 kg). La agitación se ajustó a 175 RPM y el contenido se agitó hasta que se observó una solución. Se cargó ácido trifluoroacético (4,53 l, 6,75 kg) a una velocidad tal que la temperatura interna no superase los 35°C (alrededor de 30 min.). Después de la adición de ácido trifluoroacético, la camisa se ajustó a 46°C (para mantener un reflujo suave). El contenido se agitó a esta temperatura durante 3 h y, a continuación, la camisa se ajustó a 15°C. Una vez que la temperatura interna alcanzó los 20°C, se cargó el etanol (desnaturalizado a partir de n-heptano) (8,56 l, 6,75 kg) y se dejó agitar el contenido a 20°C durante 14 h. Transcurrido este tiempo, el contenido heterogéneo se filtró a través de un poli-filtro de sobremesa a un reactor con camisa de 100 l enjuagado con nitrógeno.

Se cargó diclorometano (5,21 l, 6,91 kg) en el reactor de 50 l y la solución se enjuagó a través del filtro en el reactor de 100 l. El reactor de 100 l se cargó luego con agua (15,5 l, 15,5 kg) y acetato de etilo (19,0 l, 17,0 kg). La agitación se ajustó a 175 RPM y la camisa se ajustó a 87°C. Se dejó que el contenido se calentara a reflujo durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, la camisa se ajustó a 20°C. Se descargó la capa acuosa. En el reactor se cargó agua (18,4 l, 18,4 kg), y la agitación se ajustó a 200 RPM. Se cargó NaOH al 30% en peso (8,61 kg) y el contenido se agitó durante 30 min. a 30°C (la camisa se ajustó a 40°C). Luego se cargó acetato de etilo (45,0 l, 40,4 kg) y la camisa se ajustó a 55°C. Una vez que la temperatura interna hubo alcanzado los 45°C, se agitó el contenido a 200 RPM durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se detuvo la agitación y se dejó que se separaran las fases y se descargó la capa acuosa. Se cargó una solución acuosa de bicarbonato sódico al 4,5% en peso (preparada a partir de 605 g de bicarbonato sódico y 12,8 kg de agua) y el contenido se agitó a 200 RPM a una temperatura interna de 45°C durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se detuvo la agitación y se dejó que se separaran las capas. Se descargó la capa acuosa y se ajustó la camisa a 20°C. El contenido se envejeció a esta temperatura bajo nitrógeno durante 14 h. A continuación, la camisa se ajustó a 55°C. Una vez que la temperatura interna hubo alcanzado los 45°C, se cargó bicarbonato sódico acuoso al 4,5% en peso (preparado a partir de 605 g de bicarbonato sódico y 12,8 kg de agua) y se agitó el contenido (200 RPM) a 45°C durante 30 min. A continuación se detuvo la agitación, se dejó que las fases se separaran y se descargó la capa acuosa. Bicarbonato sódico acuoso al 4,5% en peso (preparado a partir de 605 g de bicarbonato sódico y 12,8 kg de agua). El contenido se agitó (200 RPM) a 45°C durante 30 min. A continuación se detuvo la agitación, se dejó que las fases se separaran y se descargó la capa acuosa. Se añadió agua (13,6 l, 13,6 kg) y el contenido se agitó (150 RPM) a 45°C durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se detuvo la agitación, se dejó que las fases se separaran y se descargó la capa acuosa.

Alternativamente, en un recipiente de reacción enjuagado con nitrógeno se cargó el Compuesto A (factor de

escala, 1,0 parte). A esto le siguió la adición de diclorometano (2,5 partes). El contenido se agitó hasta que se observó una solución homogénea. Se cargó ácido trifluoroacético (2,0 partes) a una velocidad tal que la temperatura interna no excediese los 35°C (alrededor de 30 min.). Después de la adición de ácido trifluoroacético, se ajustó la camisa para mantener una temperatura interna de alrededor de 30°C. El contenido se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 10 h y, a continuación, la camisa se ajustó a 22°C. Una vez que la temperatura interna hubo alcanzado los 22°C, se cargó etanol (2,0 partes) y se dejó agitar el contenido a 22°C durante 14 h. Transcurrido este tiempo, se filtró el contenido. El filtro se enjuagó con etanol (2,0 partes) y el contenido se destiló hasta obtener aproximadamente 3 l/kg. El contenido se enfrió a 22°C y en el contenido se cargó etanol (1 parte) y agua (1 parte). A esto se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% en peso (alrededor de 0,7 partes) hasta alcanzar un pH de 12-14. La temperatura interna se ajustó a 22°C y se cargó agua (3,0 partes) durante 30 minutos. El contenido se enfrió a aproximadamente 0°C durante 2 h y se mantuvo a esta temperatura durante 2 h. La lechada se filtró y la torta se enjuagó con una proporción de 1:1 en peso de agua y etanol (2 partes). El contenido se secó a 45°C hasta que se alcanzó un peso constante. El Compuesto I (Forma I) se descargó y se envasó.

## 15 **Ejemplo 2. Forma I (Acetato de etilo)**

El reactor se configuró para destilación al vacío, la camisa se ajustó a 70°C y la agitación se ajustó a 150 RPM. El solvente se eliminó mediante destilación al vacío hasta alrededor de 30 l. La camisa se ajustó a 35°C y el reactor se llenó con nitrógeno. Se cargó acetato de etilo (45 l, 40,4 kg) y el reactor se calentó a 70°C, la agitación se ajustó a 150 RPM y se redujo la presión. El solvente se eliminó por destilación al vacío hasta alrededor de 30 l. La camisa se ajustó a 35°C y el reactor se llenó con nitrógeno. La secuencia de destilación del acetato de etilo se repitió como se ha descrito 5 veces. Los volúmenes finales para las cinco destilaciones fueron de alrededor de 30 l después de cargar 45 l de acetato de etilo para cada secuencia. Se tomaron muestras del contenido para determinar el contenido de agua (objetivo < 0,5% de H<sub>2</sub>O). Después de superar los criterios de contenido de agua, la camisa se calentó a 70°C, la agitación se ajustó a 150 RPM, se redujo la presión y se continuó la destilación hasta alrededor de 22 l. La camisa se ajustó a 35°C y el reactor se llenó con nitrógeno. Se cargó acetato de etilo (15 l, 13,5 kg) y el contenido se filtró con un filtro de 1,0 µm en el cristalizador. La camisa del cristalizador se ajustó a 70°C y la agitación a 150 RPM. Se redujo la presión del recipiente y se continuó la destilación hasta alrededor de 18 l. Una vez alcanzado este volumen objetivo, se llenó el cristalizador con nitrógeno y la camisa se ajustó a 87°C. Se cargó acetato de etilo (9,5 l, 8,5 kg) y se agitó el contenido hasta que se observó una solución homogénea. Una vez se hubieron disuelto todos los sólidos, se inició una rampa de enfriamiento de 85°C a 20°C durante 8 h.

Los sólidos se filtraron y la torta húmeda se lavó con acetato de etilo (6,1 l, 5,5 kg). La camisa en el filtro se ajustó a 46°C y el contenido se secó durante 24 h a presión reducida con purga de nitrógeno. El Compuesto I (Forma I) se aisló con buena pureza (99,6% Ensayo, 99,7% AN).

Opcionalmente, el Compuesto I (1,2 kg, 4,0 mol) se cargó en un reactor con camisa de 50 l seguido de acetato de etilo (25 l, 22 kg). La camisa del reactor se ajustó a 87°C y la agitación se ajustó a 150 RPM. El contenido se agitó hasta que se observó una solución. Una vez disueltos todos los sólidos, se inició una rampa de enfriamiento de 85°C a 20°C durante 8 h. Los sólidos se filtraron y la torta húmeda se lavó con acetato de etilo (6,1 l, 5,5 kg). La camisa en el filtro se ajustó a 46°C y el contenido se secó durante 24 h a presión reducida con purga de nitrógeno. Se aisló la Forma I del Compuesto I.

La Forma I es una fase no solvatada. Su patrón XRPD se muestra en la FIG. 1.

Tabla 1. Datos cristalinos y parámetros de obtención de datos para la Forma I del Compuesto I

5	Formula empírica	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>5</sub> O	
	Peso de la fórmula	293.35	
	Temperatura	100(2) K	
10	Longitud de onda	1,54178 Å	
	Sistema cristalino	Tetragonal	
	Grupo espacial	P4 <sub>1</sub>	
15	Dimensiones de la celda unitaria	a = 8,0344(2) Å b = 8,0344(2) Å c = 23,7871(7) Å	α = 90° β = 90° γ = 90°
20	Volumen	1535.49(9) Å <sup>3</sup>	
	Z	4	
	Densidad (calculada)	1,269 mg/m <sup>3</sup>	
25	Coefficiente de absorción	0,766 mm <sup>-1</sup>	
	F(000)	624	
	Tamaño del cristal	0,450 × 0,320 × 0,290 mm <sup>3</sup>	
30	Rango theta para la recopilación de datos	5.506 a 71.991°	
	Intervalos de índice	-9 ≤ h ≤ 9, -9 ≤ k ≤ 9, -27 ≤ l ≤ 28	
	Reflexiones recopiladas	36463	
35	Reflexiones independientes	2954 [R(int) = 0,0397]	
	Complejidad a theta = 67,679°	99,4%	
	Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>	
40	Datos/restricciones/parámetros	2954/1/203	
	Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1.219	
	Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0339, wR2 = 0,0824	
45	Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0341, wR2 = 0,0827	
	Parámetro de estructura absoluta	Parámetro Flack: 0,12(4) Parámetro Hooft: 0,10(4)	
50	Coefficiente de extinción	0,0098(8)	
	Mayor diferencia entre pico y agujero	0,146 y -0,147 e.Å <sup>-3</sup>	

55

60

65

Tabla 2. Tabla de picos para la Forma I

	Pos. [°2 $\theta$ ]	Rel. Int. [%]
5	10.9	42,72
	11.5	17,57
	13.2	47,27
10	14.7	38,18
	15.5	53,84
	15.6	39,90
15	18.4	2,21
	19.0	8,77
	21.4	66,66
20	21.9	100,00
	22.3	5,33
	23.2	30,44
25	24.2	4,77
	24.6	6,37
	24.9	26,03
30	25.7	8,09
	26.5	4,13
	27.0	11,23
35	28.8	2,99
	29.7	3,56
	30.4	3,53
40	30.9	1,12
	31.8	3,44
	33.2	4,08
45	34.0	4,63
	34.7	4,13
	35.4	3,16
50	36.1	4,79
	38.2	3,29
55	39.1	3,36

La curva DSC se muestra en la FIG. 2 y muestra una transición endotérmica a 164°C aproximadamente. La curva TGA se muestra en la FIG. 3 e indica que la fase no está solvatada. La curva dinámica de sorción de vapor se muestra en la FIG. 4 y los datos indican que la forma absorbe aproximadamente un 0,89% de agua hasta un 95% de RH a 25°C. Se comprobó que el material no había cambiado de forma tras el experimento.

Se recogieron datos de cristales individuales sobre la Forma I y los datos se resumen en la Tabla 1. El cristal se hizo disolviendo la Forma I en tetrahidrofurano. La solución se filtró a través de un filtro de nylon de 0,2  $\mu\text{m}$  en un matraz Erlenmeyer. Se añadió agua para una proporción de tetrahidrofurano/agua de 4/1 (v/v). El matraz se tapó con papel de aluminio perforado y la solución se dejó evaporar hasta la sequedad en condiciones ambientales. Los parámetros de la celda tetragonal y el volumen calculado son:  $a = b = 8,0344(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 23,7871(7) \text{ \AA}$  ( $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ),

$V = 1535,49(9) \text{ \AA}^3$ . El peso molecular de la unidad asimétrica en la estructura cristalina de la Forma I del Compuesto es de  $293,35 \text{ g mol}^{-1}$  con  $Z = 4$ , lo que resulta en una densidad calculada de  $1,269 \text{ g cm}^{-3}$ . Se determinó que el grupo espacial era  $P4_1$  (Nº 76).

### 5 **Ejemplo 3. Forma I (etanol)**

En un recipiente de reacción inerte se cargó el Compuesto I (1 parte, factor de ampliación a escala) seguido de etanol absoluto (12 partes). El contenido se calentó hasta que se disolvieron todos los sólidos (alrededor de  $75^\circ\text{C}$ ). Una vez se hubieron disuelto todos los sólidos, se ajustó la temperatura interna a aproximadamente  $65^\circ\text{C}$  y se filtró el contenido. Se usó etanol (1 parte) para enjuagar el filtro. El contenido se destiló hasta aproximadamente  $8 \text{ l/kg}$ . Se ajusta la temperatura interna a  $75^\circ\text{C}$  y se disolvió cualquier sólido. El contenido se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  durante 8 h y se mantuvo a esta temperatura durante 6 h adicionales. Transcurrido este tiempo, el contenido se filtró y la torta se lavó con etanol absoluto frío (alrededor de  $0^\circ\text{C}$ ) (2 partes) y la torta se secó a  $45^\circ\text{C}$  hasta que se logró un peso constante. El Compuesto I (Forma I) se descargó y envasó.

### 15 **Ejemplo 4. Forma I (etanol/agua)**

En un recipiente de reacción inerte se cargó el Compuesto I (1 parte, factor de ampliación a escala) seguido de etanol absoluto (12 partes). El contenido se calentó hasta que se disolvieron todos los sólidos (alrededor de  $75^\circ\text{C}$ ). Una vez se hubieron disuelto todos los sólidos, se ajustó la temperatura interna a aproximadamente  $65^\circ\text{C}$  y se filtró con pulido el contenido. Se usó etanol (1 parte) para enjuagar el filtro. El contenido se destiló hasta aproximadamente  $7 \text{ l/kg}$ . La temperatura interna se ajustó a  $75^\circ\text{C}$  y se disolvió cualquier sólido. A esta solución se le añadió agua (5 partes) durante 1 hora. El contenido se enfrió a  $22^\circ\text{C}$  durante 3 h y se mantuvo a esta temperatura durante 2 h adicionales. Transcurrido este tiempo, se filtró la suspensión y la torta se enjuagó con una proporción 1:1 de agua y etanol (2 partes). El contenido se secó a  $45^\circ\text{C}$  hasta que se logró un peso constante. El Compuesto I (Forma I) se descargó y envasó.

### 25 **Ejemplo 5. Sal de HCl, Forma I (compuesto de referencia)**

En un sistema de reactor múltiple Avantium Crystal 16® se calentaron a aproximadamente  $50^\circ\text{C}$  la Forma I del Compuesto I (35,18 mg), aproximadamente un equivalente molar de ácido clorhídrico (96 ml, 1,25 M en EtOH) y metiletilcetona (300  $\mu\text{l}$ ). Después de aproximadamente 15 minutos, se apagó el sistema de reactor para enfriarlo rápidamente a temperatura ambiente. Después de alcanzar la temperatura ambiente, las muestras se volvieron a calentar a aproximadamente  $50^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 4 horas y, a continuación, se enfriaron a aproximadamente  $10^\circ\text{C}$  a  $0,1^\circ\text{C/min}$ . Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se analizaron.

En otro experimento, se disolvieron en metiletilcetona (500 ml) a temperatura ambiente el Compuesto I (43,8 mg) y aproximadamente un equivalente molar de ácido clorhídrico (120  $\mu\text{l}$ , 1,25 M en EtOH). Tras añadir el ácido clorhídrico, la solución se volvió rosa, pero cambió a amarillo después del mezclado. Se tapó el vial con papel de aluminio perforado y se evaporó la solución. Al secarse se formó un gel y se intentó la trituración con acetato de etilo y luego con éter dietílico. Se observó cierta precipitación después de la adición de éter dietílico, y la mezcla se sembró con la Forma I de la sal de HCl cristalina. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 día, se aislaron los sólidos por filtración al vacío y se analizaron.

45 La Forma I de HCl del Compuesto I es una fase no disuelta. Su patrón XRPD se muestra en la FIG. 5.

**Tabla 3. Tabla de picos para la Forma I de sal de HCl**

Pos. [ $2\theta$ .]	Rel. Int. [%]
6.1	100.00
9.0	8.83
10.0	8.74
11.7	4.17

## ES 2 992 125 T3

(continuación)

	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
5	12.2	30.63
	14.0	13.15
	15.0	43.44
10	16.4	8.97
	17.3	17.32
	17.8	93.00
15	18.2	7.53
	18.9	35.59
	20.3	13.57
20	21.2	4.22
	22.1	2.47
	23.2	13.88
25	23.7	5.56
	24.1	36.76
	24.5	4.93
30	26.1	9.41
	26.3	8.04
	27.4	3.56
35	28.1	5.96
	28.8	11.13
	29.6	8.05
40	30.3	4.74
	30.9	11.67
	31.2	13.80
45	32.1	5.19
	33.3	3.38
	34.1	3.43
50	35.0	3.52
	36.2	2.62
	36.8	1.81
55	38.3	1.64
	38.9	2.56

60 La curva DSC se muestra en la FIG. 6 y muestra una transición endotérmica a aproximadamente 135°C. La  
 curva TGA se muestra en la FIG. 7 e indica que la fase no está solvatada. La curva dinámica de sorción de vapor se  
 muestra en la FIG. 8 e indica que el material es higroscópico. La curva de sorción-desorción mostró dos mesetas  
 distintas. Durante el ciclo de sorción, la muestra mostró un aumento relativamente estable entre el 5% y el 55% de  
 65 RH, mostrando sólo aproximadamente un 0,6% de aumento de peso. Después del 65% de RH, se observó una fuerte  
 absorción de agua, aproximadamente un 28,1% de aumento de peso entre el 65% y el 95% de RH. La curva de

desorción mostró una pérdida de peso de aproximadamente el 11,2% entre el 95% y el 85% de RH, y una pérdida de peso lenta constante del 1,8% entre el 85% y el 65% de RH. No se observó ninguna otra pérdida de peso hasta el 5% de RH. El análisis XRPD posterior a la DVS indicó que la muestra estaba compuesta por un nuevo material cristalino, designado Forma II de clorhidrato del Compuesto I.

#### **Ejemplo 6. Sal de HCl, Forma II (Compuesto de Referencia)**

La Forma II de la sal de HCl se preparó como resultado de llevar la Forma I de la sal de HCl en un equilibrio de humedad en un intervalo del 5% al 95% de RH con incrementos de 10% de RH bajo una purga de nitrógeno.

La Forma II de HCl del Compuesto I HCl es una fase hidratada/solvatada. Su patrón XRPD se muestra en la FIG. 9.

**Tabla 4. Tabla de picos para la Forma II de HCl**

Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
7.1	99.65
9.7	35.87
10.4	9.55
14.3	63.55
15.3	81.42
16.1	58.99
16.4	19.08
16.8	18.88
18.5	10.75
19.1	24.59
20.9	23.31
21.5	18.10
21.8	20.49
22.5	63.88
24.0	100.00
24.8	21.94
25.6	16.17
26.0	37.87
26.5	19.67
27.0	10.18
27.9	9.96
29.8	19.84
31.0	12.57
31.7	13.33
32.1	8.93
32.8	10.76
34.1	3.15
38.0	6.20

La curva DSC se muestra en la FIG. 10 y muestra una transición endotérmica a aproximadamente 58°C. La curva TGA se muestra en la FIG. 11 e indica que la fase está probablemente hidratada/solvatada. La curva dinámica de sorción de vapor se muestra en la FIG. 12 y los datos indican que durante el ciclo de sorción, el material mostró un aumento de peso de aproximadamente el 19,8% del 5% al 95% de RH. Se descubrió que el material no había cambiado de forma después del experimento.

#### **Ejemplo 7. Ácido tartárico (compuesto de referencia)**

En un sistema de reactor múltiple Avantium Crystal16® se calentaron a aproximadamente 50°C la Forma I del Compuesto I (37,53 mg), aproximadamente un equivalente molar de ácido L-(+)-tartárico (19,3 mg) y acetato de etilo (300 µl). Después de aproximadamente 15 minutos, se apagó el sistema de reactor para enfriarlo rápidamente a temperatura ambiente. Después de alcanzar la temperatura ambiente, las muestras se volvieron a calentar a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 4 horas y, a continuación, se enfriaron a aproximadamente 10°C a 0,1°C/min. Se obtuvo una mezcla de sólidos y gel. Se añadió heptano (600 µl) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 días. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se añadieron a acetona (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 5 horas, los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se analizaron.

El ácido tartárico del Compuesto I es una posible fase hidratada/solvatada. Su patrón XRPD se muestra en la FIG. 13.

**Tabla 5. Tabla de picos para el ácido tartárico**

Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
6.3	100.00
9.4	4.60
9.9	12.85
11.3	4.73
12.5	12.08
13.4	0.80
14.6	3.75
15.7	4.05
16.2	6.43
17.7	13.40
18.3	14.31
19.2	8.42
19.7	4.39
20.5	1.29
21.1	4.18
21.4	3.39
21.7	2.86
22.3	1.74
23.0	3.25
23.4	16.64
24.0	2.05

(continuación)

Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
25.2	3.42
25.7	11.00
28.1	7.69
29.4	1.16
30.7	2.57
31.2	2.15
33.4	0.75
34.0	1.00
34.4	1.18
37.1	0.63

La curva DSC se muestra en la FIG. 14 y muestra una transición endotérmica a aproximadamente 157°C. La curva TGA se muestra en la FIG. 15 e indica que la fase está posiblemente hidratada/solvatada. La curva dinámica de sorción de vapor se muestra en la FIG. 16 y los datos indican que la forma absorbe aproximadamente un 1,5% de agua hasta un 95% de RH a 25°C. Se descubrió que el material no había cambiado de forma tras el experimento.

#### **Ejemplo 8. Ácido maleico (compuesto de referencia)**

En un sistema de reactor múltiple Avantium Crystal16® se calentaron a aproximadamente 50°C la Forma I del Compuesto I (36,49 mg), aproximadamente un equivalente molar de ácido maleico (15,7 mg) y acetato de etilo (300 µl). Después de aproximadamente 15 minutos, se apagó el sistema de reactor para enfriarlo rápidamente a temperatura ambiente. Después de alcanzar la temperatura ambiente, las muestras se volvieron a calentar a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 4 horas y, a continuación, se enfriaron a unos 10°C a 0,1°C/min. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se analizaron.

El ácido maleico del Compuesto I es una fase no solvatada. En la FIG. 17 se muestra su patrón XRPD.

**Tabla 6. Tabla de picos para el ácido maleico**

Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
7.3	100.00
8.4	20.37
8.8	29.38
12.4	12.06
13.0	19.97
13.9	50.72
15.4	18.06
15.6	37.79
16.4	6.94
17.4	13.69
17.7	66.93
18.5	5.17
20.7	21.80

(continuación)

	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
5	20.9	8.65
	21.5	3.02
	22.0	11.14
10	22.8	13.30
	23.2	7.06
	23.7	4.59
15	24.7	86.71
	25.0	11.17
	25.7	24.53
20	25.9	16.83
	27.4	39.84
	28.3	3.32
25	29.5	5.56
	29.8	8.30
	31.5	2.78
30	33.0	2.97
	33.8	3.79
	35.6	1.30
35	37.4	4.70
	39.4	3.74

40 La curva DSC se muestra en la FIG. 18 y muestra una transición endotérmica a aproximadamente 143°C. La curva TGA se muestra en la FIG. 19 e indica que la fase no está solvatada. La curva dinámica de sorción de vapor se muestra en la FIG. 20 y los datos indican que la forma absorbe aproximadamente un 0,11 % de agua hasta un 95% de RH a 25°C. Se descubrió que el material no había cambiado de forma tras el experimento.

#### 45 **Ejemplo 9. Ácido fumárico (compuesto de referencia)**

En un sistema de reactor múltiple Avantium Crystal16® se calentaron a 50°C la Forma I del Compuesto I (32,53 mg), aproximadamente un equivalente molar de ácido fumárico (13,2 mg) y acetona (300 µl). Después de aproximadamente 15 minutos, se apagó el sistema de reactor para enfriarlo rápidamente a temperatura ambiente. Después de alcanzar la temperatura ambiente, las muestras se volvieron a calentar a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 4 horas y, a continuación, se enfriaron a aproximadamente 10°C a 0,1°C/min. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se analizaron.

55 El ácido fumárico del Compuesto I es una fase solvatada/hidratada. En la FIG. 21 se muestra su patrón XRPD.

**Tabla 7. Tabla de picos para el ácido fumárico**

	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
60	6.7	78.94
	6.8	73.75

65

(continuación)

Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
8.3	100.00
8.6	35.60
10.1	9.50
12.6	15.95
16.1	16.94
18.5	21.05
20.6	26.45
22.8	9.63
25.2	78.37
25.7	64.90
26.4	17.11
27.6	19.76

La curva DSC se muestra en la FIG. 22 y muestra dos transiciones endotérmicas a aproximadamente 70 y 167°C. La curva TGA se muestra en la FIG. 23 e indica que la fase está solvatada. La curva dinámica de absorción de vapor se muestra en la FIG. 24 y los datos indican que la forma absorbe aproximadamente un 2,3% de agua hasta un 95% de RH a 25°C. Se descubrió que el material no había cambiado de forma tras el experimento.

#### Ejemplo 10. Ácido metanosulfónico (compuesto de referencia)

En un sistema de reactor múltiple Avantium Crystal16® se calentaron a 50°C la Forma I del Compuesto I (34,21 mg), aproximadamente un equivalente molar de ácido metanosulfónico (10 µl) y acetato de etilo (300 µl). Después de aproximadamente 15 minutos, se apagó el sistema de reactor para enfriarlo rápidamente a temperatura ambiente. Después de alcanzar la temperatura ambiente, las muestras se volvieron a calentar a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 4 horas y, a continuación, se enfriaron a aproximadamente 10°C a 0,1°C/min. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se analizaron.

El ácido metanosulfónico del Compuesto I es una fase potencial hidratada/solvatada. En la FIG. 25 se muestra su patrón XRPD.

**Tabla 8. Tabla de picos para el ácido metanosulfónico**

Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
5.4	100.00
8.7	10.19
10.4	18.09
10.8	16.50
14.0	5.47
15.8	41.54
16.3	6.12
17.3	26.10

(continuación)

	Pos. [°2 $\theta$ .]	Rel. Int. [%]
5	18.1	77.71
	18.6	11.25
	20.5	56.63
10	20.8	27.10
	21.2	4.57
	21.8	7.34
15	22.2	12.25
	23.2	4.82
	23.9	37.55
20	28.0	10.59
	28.6	5.41
	29.0	3.27
25	30.7	9.74
	31.2	9.12
	32.7	3.21
30	35.5	3.04
	39.1	4.07

35 La curva DSC se muestra en la FIG. 26 y muestra dos transiciones endotérmicas a aproximadamente 30 y 147°C. La curva TGA se muestra en la FIG. 27 e indica que la fase está potencialmente hidratada/solvatada. La curva dinámica de sorción de vapor se muestra en la FIG. 28 y los datos indican que la forma absorbe aproximadamente un 38% de agua hasta un 95% de RH a 25°C. Se descubrió que el material no había cambiado de forma tras el experimento.

40

#### **Ejemplo 11. Compuesto I amorfo (compuesto de referencia)**

45 El Compuesto I amorfo se aisló cuando se disolvieron 208 mg de la Forma I en t-BuOH (13 ml) a 50°C. La solución se filtró a través de un filtro de celulosa de 0,2  $\mu$ m para eliminar cualquier semilla. La muestra se congeló en hielo seco/acetona y se secó por congelación durante 3,25 horas. Su patrón XRPD se muestra en la FIG. 29 y se caracteriza por una protuberancia amplia. La curva DSC se muestra en la FIG. 30 indicando una transición vítrea alrededor de los 24°C.

50

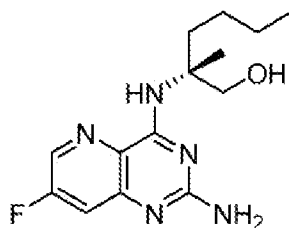
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (Compuesto I):



**caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende tres o más picos a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2°, o 24,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ), Forma I.

2. La forma cristalina de la reivindicación 1, **caracterizada**

(a) **por** un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2°, o 24,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ), o

(b) por un patrón XRPD que comprende picos a 15,5°, 21,4° y 21,9° ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ), opcionalmente en donde

(i) el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 23,2° o 24,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ), o

(ii) el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 23,2° o 24,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ).

3. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, **caracterizada por** un patrón XRPD que comprende picos a 10,9°, 13,2° y 14,7° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ), opcionalmente

en donde el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 11,5°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2° o 24,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ), o

en donde el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 11,5°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2° o 24,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ).

4. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizada por** un patrón XRPD que comprende picos a 10,9°, 11,5°, 13,2°, 14,7°, 15,5°, 21,4°, 21,9°, 23,2° y 24,9° 2 $\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$  2 $\theta$ ).

5. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizada por** una celda unitaria según se determina por cristalografía de rayos X de cristal único de las siguientes dimensiones: a = 8,0344 (2) Å; b = 8,0344 (2) Å; c = 23,7871 (7) Å;  $\alpha = 90^\circ$ ;  $\beta = 90^\circ$ ; y  $\gamma = 90^\circ$ .

6. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, **caracterizada por** un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1, y/o

**caracterizada por** un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma con un inicio de aproximadamente 164°C, y/o

**caracterizada por** un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 2.

7. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

8. Una forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una composición farmacéutica de la reivindicación 7 para su uso en un método de tratamiento o prevención de una infección por VHB.

9. La forma cristalina o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

10. La forma cristalina o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-9, en donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran simultáneamente con la forma cristalina o la composición farmacéutica.

11. La forma cristalina o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en: fármacos de combinación contra el VHB, vacunas contra el VHB, inhibidores de la ADN polimerasa del VHB, inmunomoduladores,

moduladores del receptor tipo Toll (TLR), ligandos del receptor de interferón alfa, inhibidores de la hialuronidasa, inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis b (HBsAg), inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (ipi4), inhibidores de la ciclofilina, inhibidores de la entrada vírica del VHB, oligonucleótidos antisentido dirigidos al ARNm vírico, ARN de interferencia corta (ARNip) y moduladores de endonucleasas ddARNi, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores del antígeno E del VHB, inhibidores del ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc), agonistas del receptor X farnesoide, anticuerpos contra el VHB, antagonistas de la quimiocina CCR2, agonistas de la timosina, citoquinas, moduladores de nucleoproteínas, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), inhibidores de la vía de la indoleamina-2,3-dioxigenasa (IDO), inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, agonistas de la timosina alfa-1 recombinante, inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), inhibidores de KDM, inhibidores de la replicación del VHB, inhibidores de la arginasa y otros fármacos contra el VHB.

12. La forma cristalina o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en: adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina (Truvada®), tenofovir disoproxil fumarato (Viread®), entecavir (Baraclude®), lamivudina (Epivir-HBV®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, telbivudina (Tyzeka®), Clevidine®, emtricitabina (Emtriva®), peginterferón alfa-2b (PEG-Intron®), Multiferon®, interferón alfa 1b (Hapgen®), interferón alfa-2b (Intron A®), interferón pegilado alfa-2a (Pegasys®), interferón alfa-n1 (Humoferon®), ribavirina, interferón beta-1a (Avonex®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, interferón alfa-2b (Axxo), Alfaferone, interferón alfa-2b, Feron, interferón alfa 2 (CJ), Bevac, Laferonum, Vipeg, Blaufferon-B, Blaufferon-A, Intermax Alfa, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, peginterferon alfa-2b, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferon alfa-2b, Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleucina-2 (IL-2), interleucina-2 humana recombinante (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, Intefen, Sinogen, Fukangtai, Alloferon y celmoleucina.

13. La forma cristalina o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-12, en donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en: entecavir, adefovir, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, telbivudina y lamivudina.

14. La forma cristalina o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-13, en donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato y tenofovir alafenamida hemifumarato.

15. Una forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una composición farmacéutica de la reivindicación 7 para su uso en terapia médica.

FIG. 1. Patron XRPD de la Forma I del Compuesto I

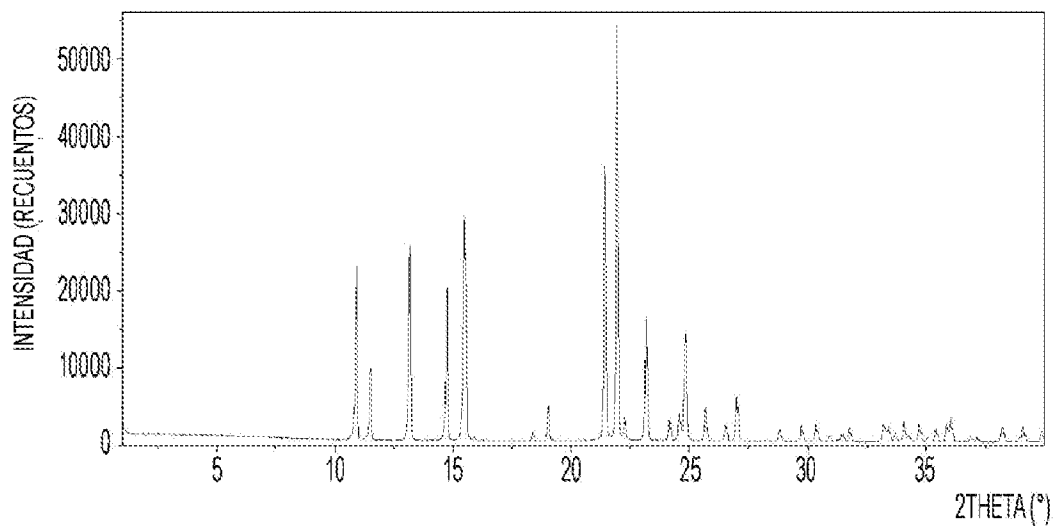


FIG. 2. DSC de la Forma I del Compuesto I

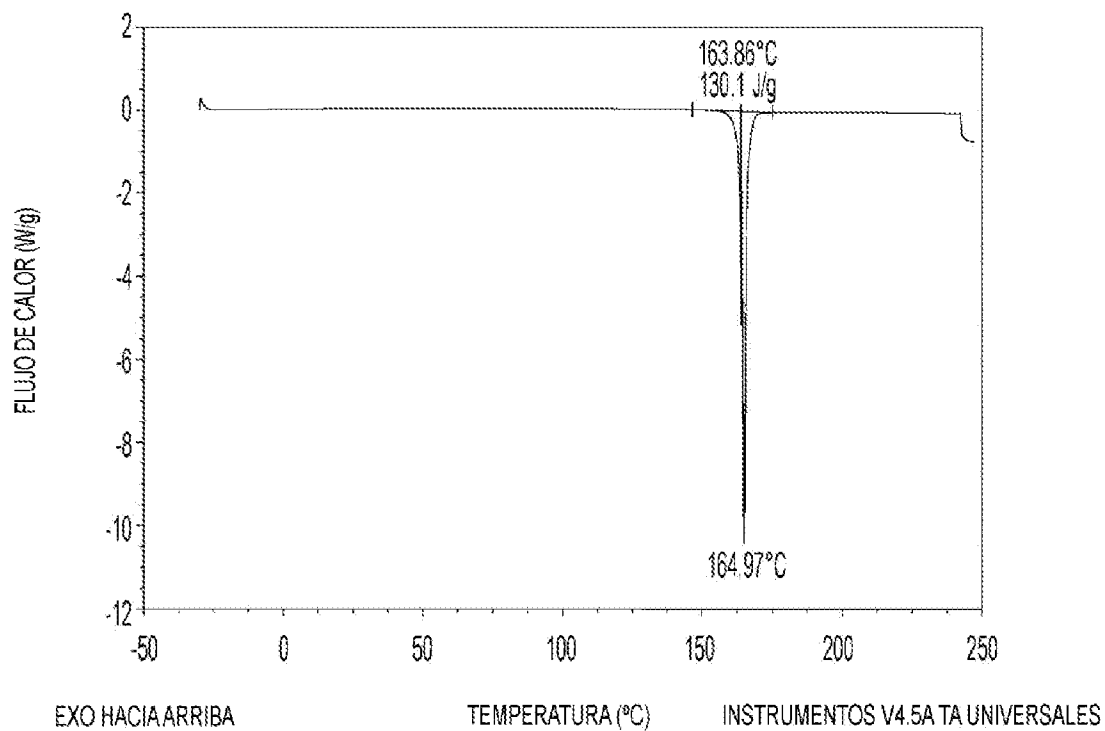


FIG. 3. Curva TGA para la Forma I del Compuesto I

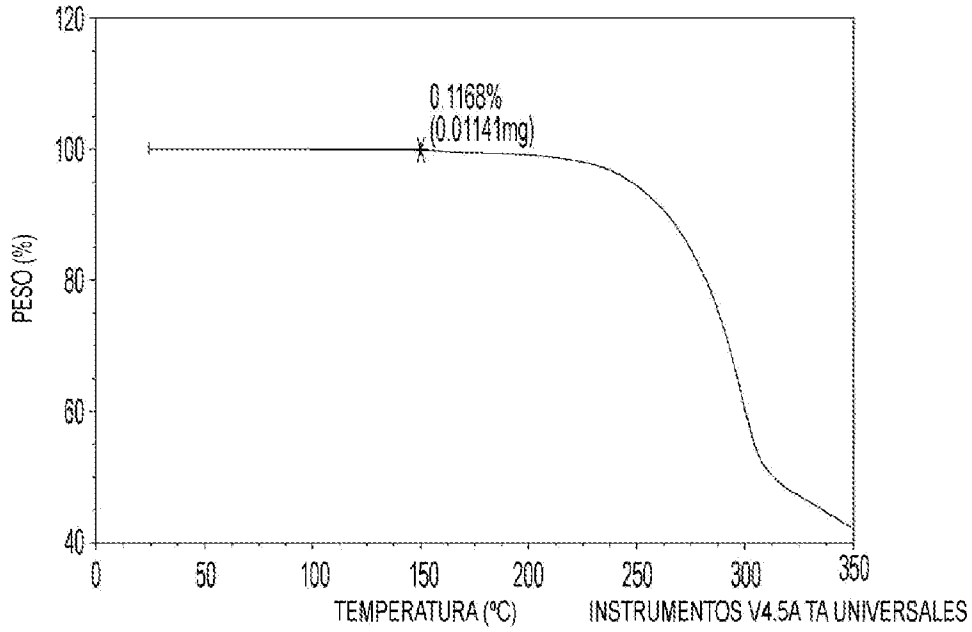


FIG. 4. Curva DVS para la Forma I del Compuesto I

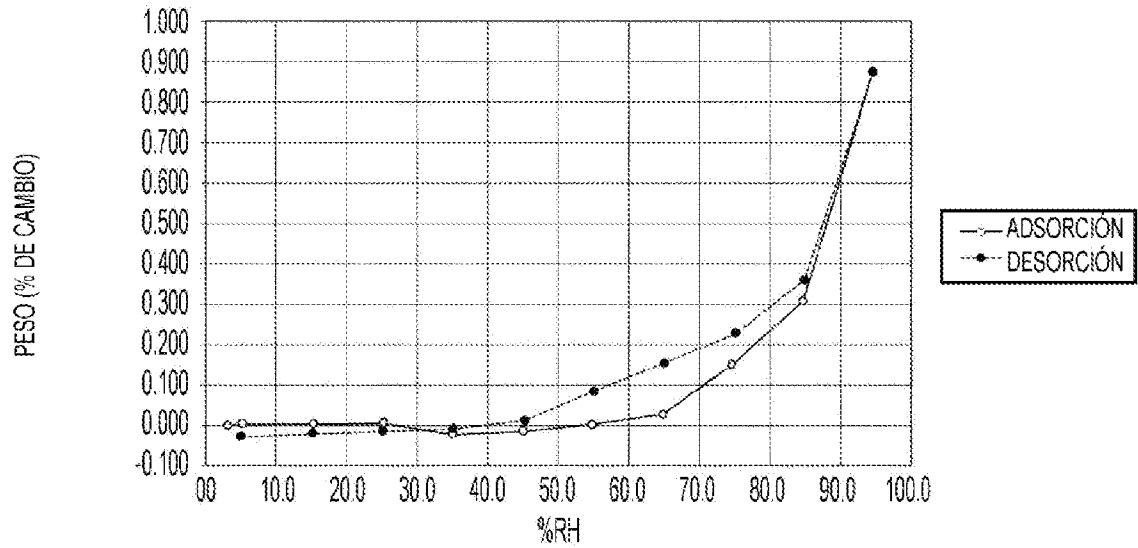


FIG. 5. Patrón XRPD de la Forma I de HCl del Compuesto I

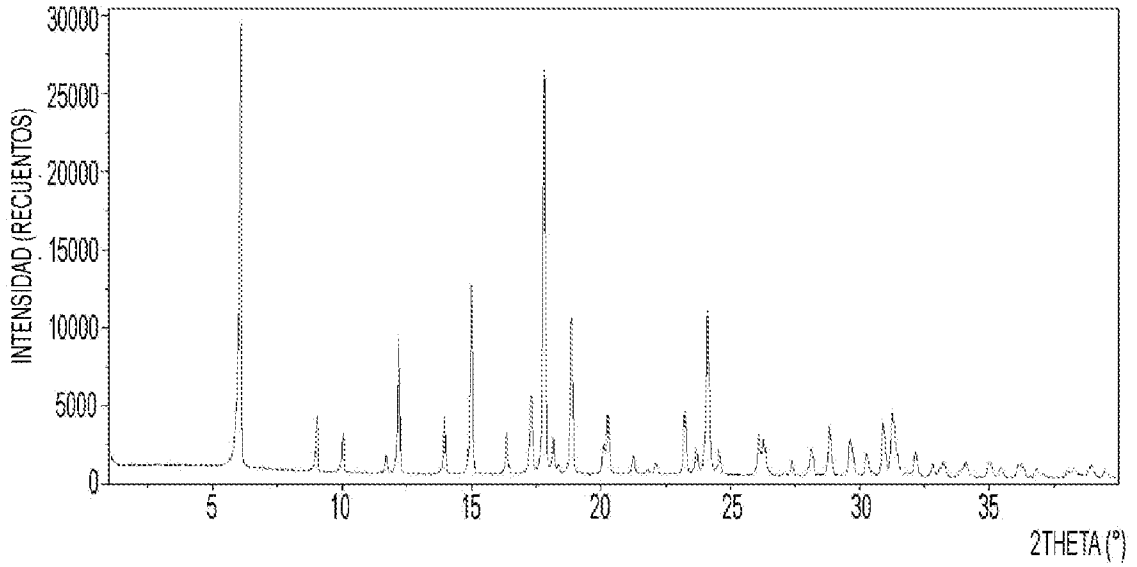


FIG. 6. DSC de la Forma I de HCl del Compuesto I

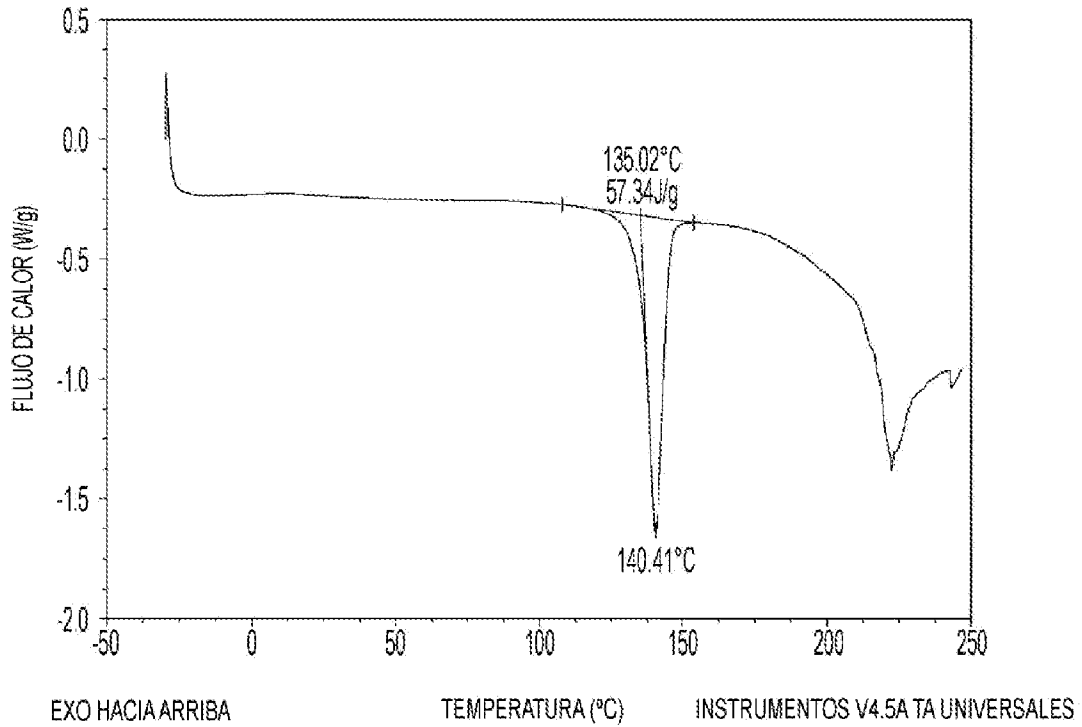


FIG. 7. TGA de la Forma I de HCl del Compuesto I

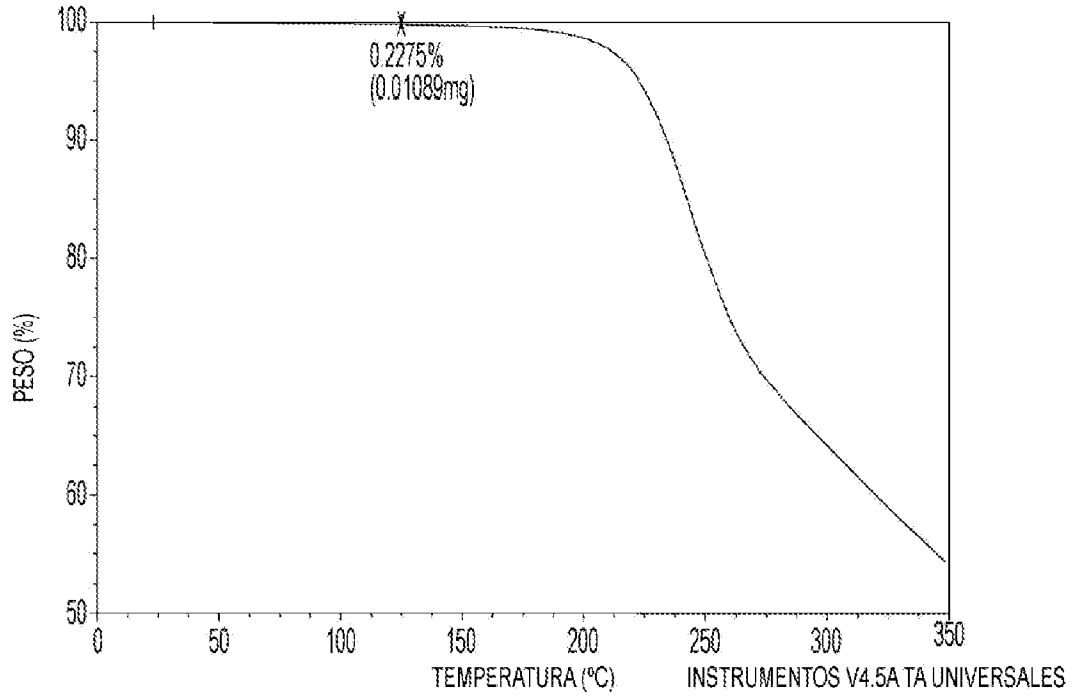


FIG. 8. DVS de la Forma I de HCl del Compuesto I

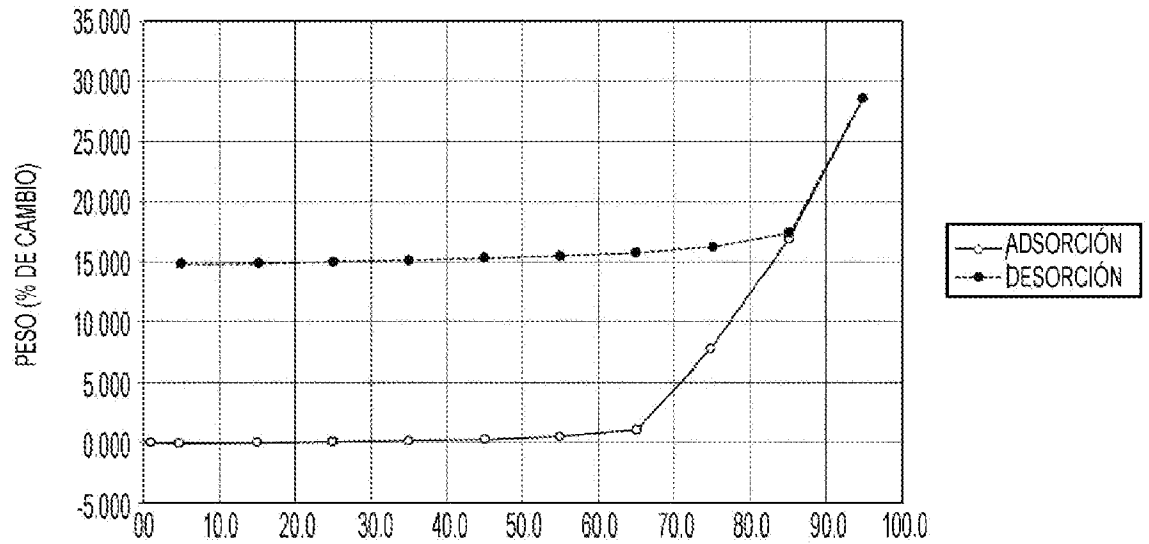


FIG. 9. Patrón XRPD de la Forma II de HCl del Compuesto I

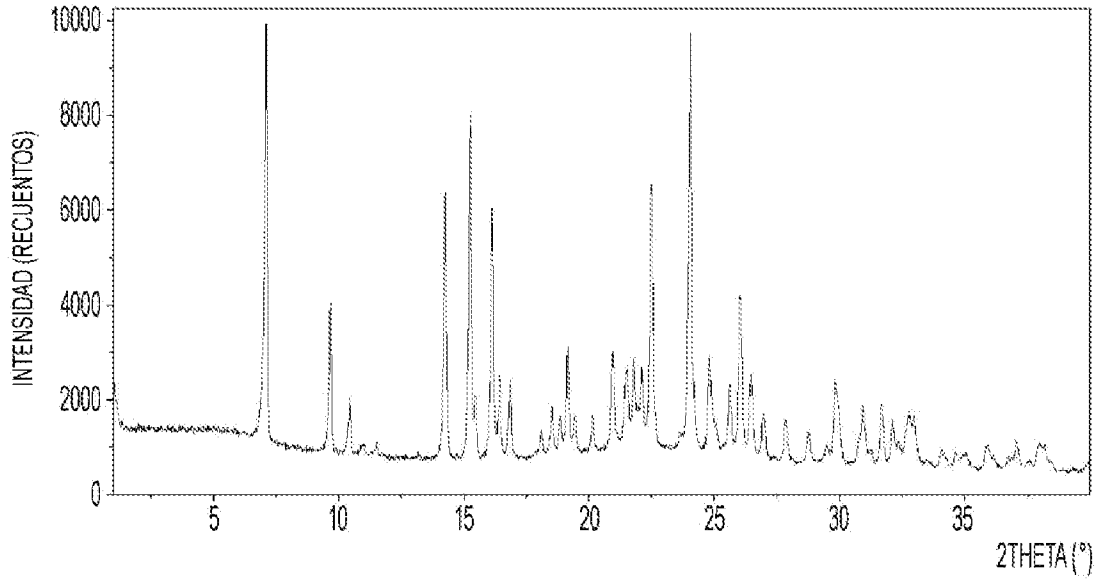


FIG. 10. DSC de la Forma II de HCl del Compuesto I

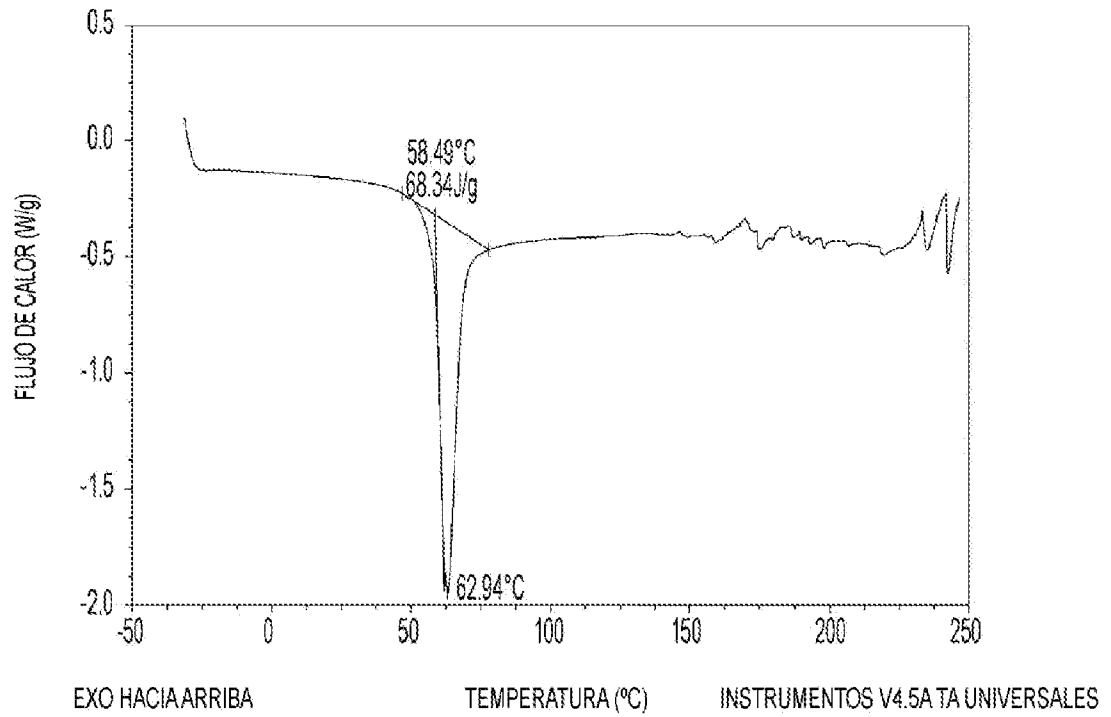


FIG. 11. TGA de la Forma II de HCl del Compuesto I

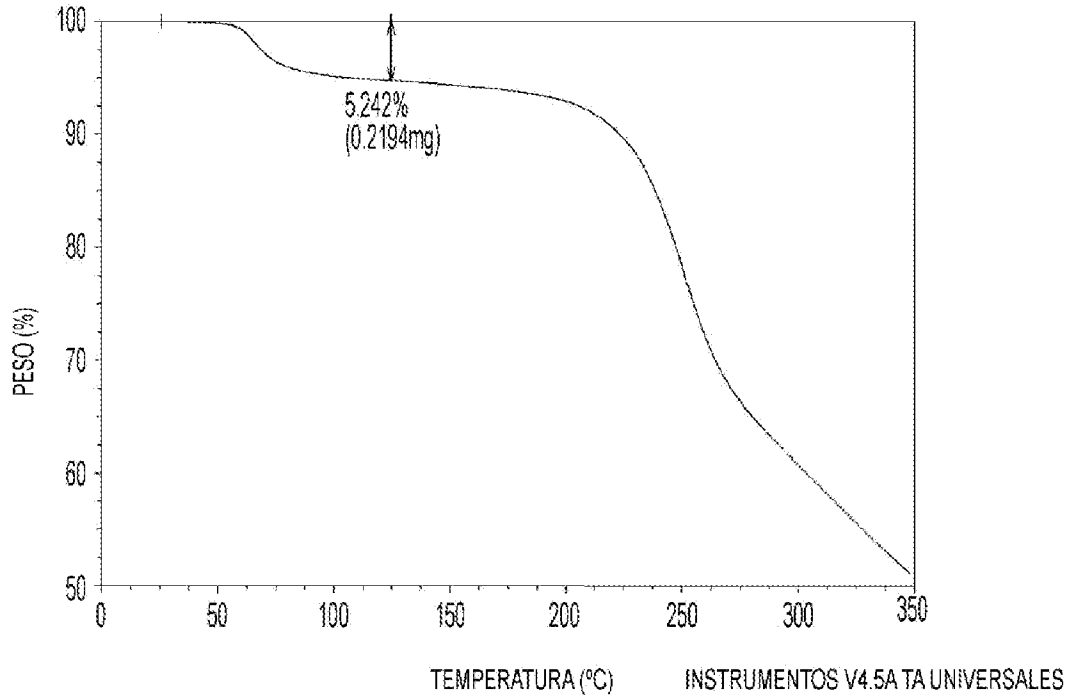


FIG. 12. DVS de la Forma II de HCl del Compuesto I

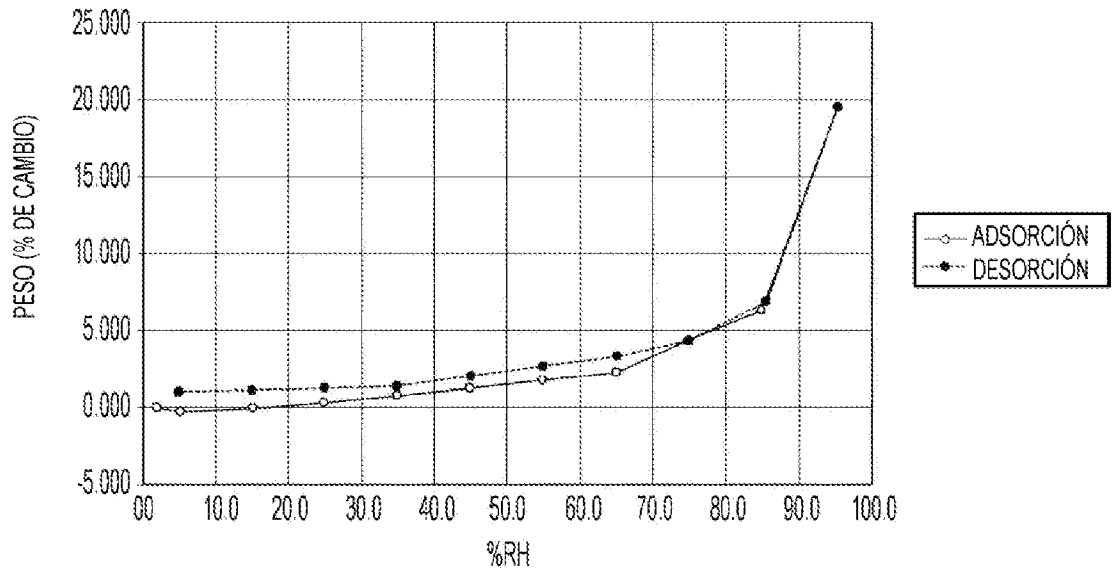


FIG. 13. Patrón XRPD del Acido Tartárico del Compuesto I

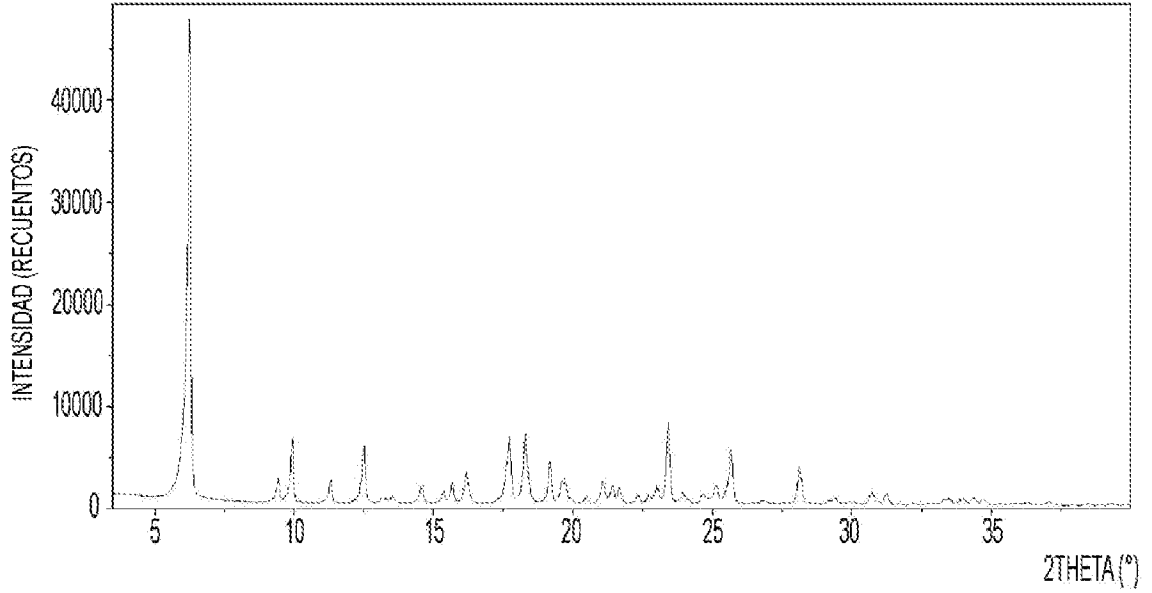


FIG. 14. DSC del Acido Tartárico del Compuesto I

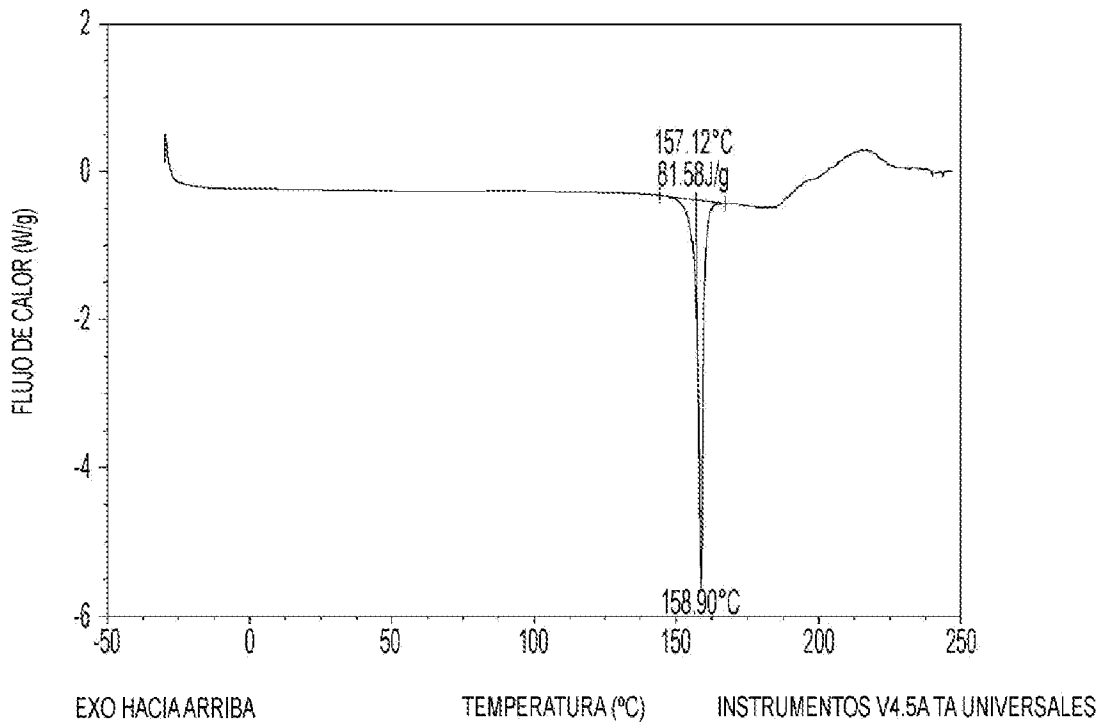


FIG. 15. TGA del Acido Tartárico del Compuesto I

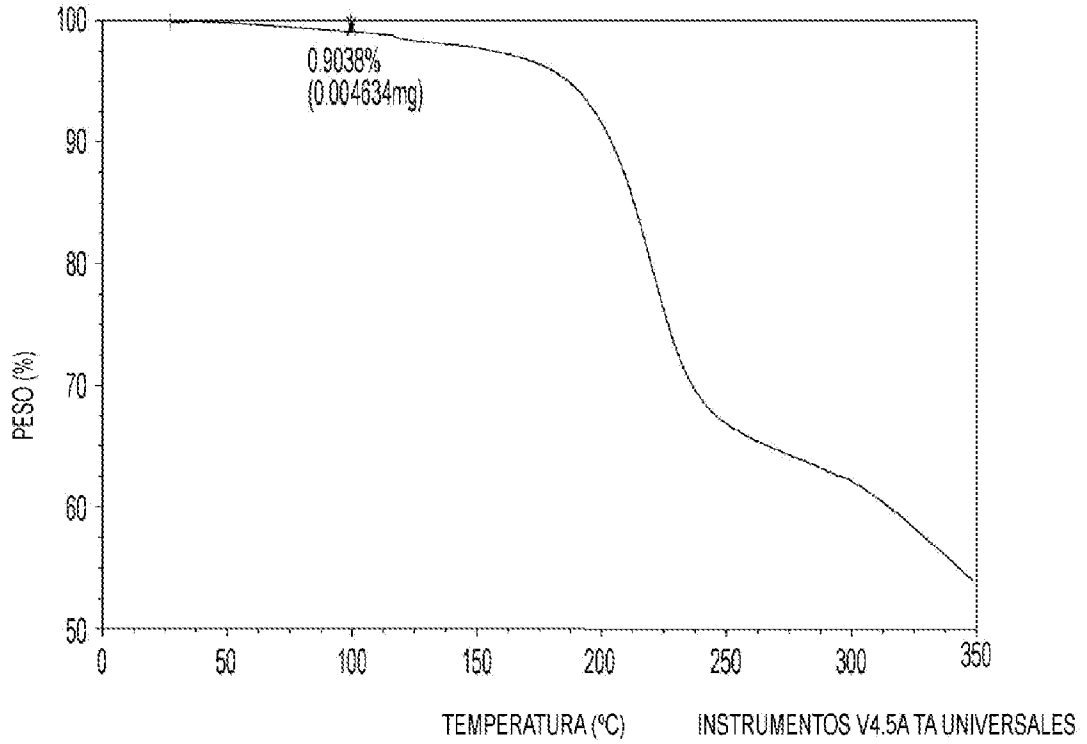


FIG. 16. DVS del Acido Tartárico del Compuesto I

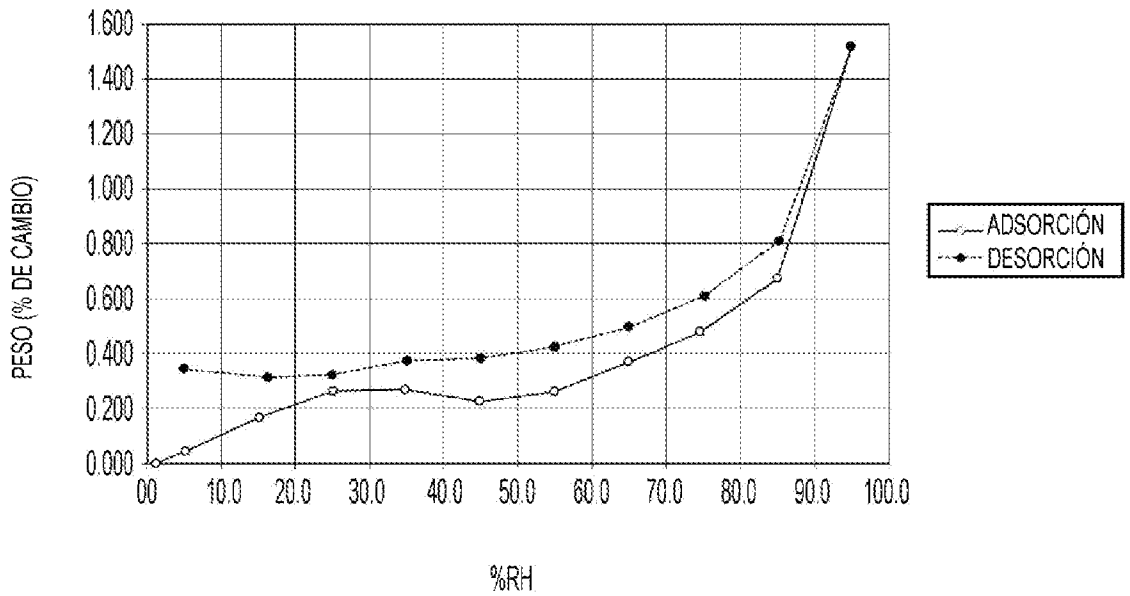


FIG. 17. Patrón XRPD del Acido Maleico del Compuesto I

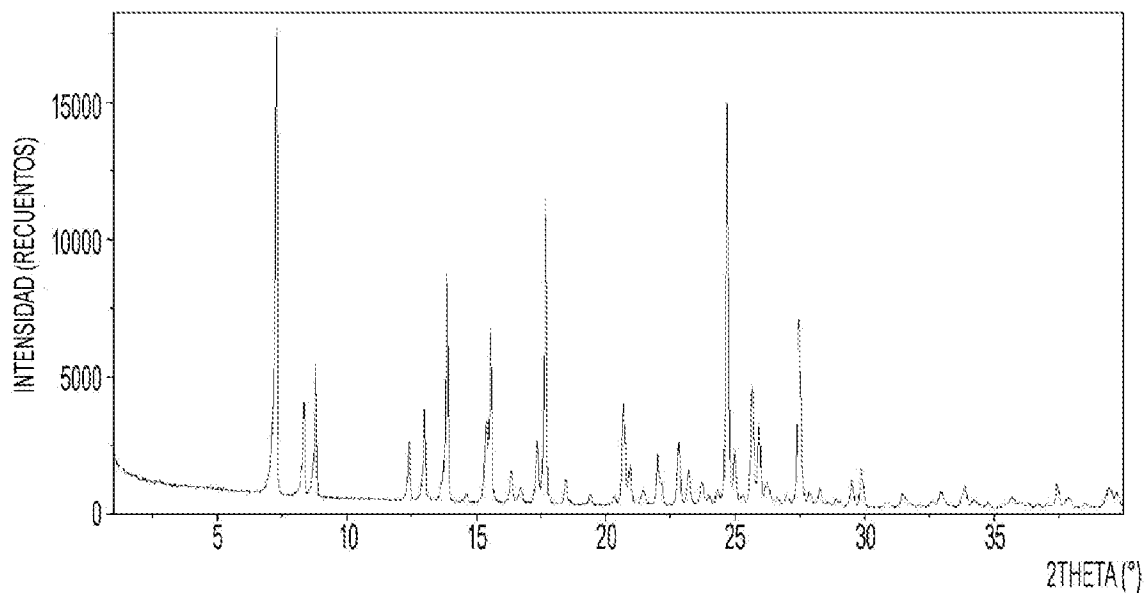


FIG. 18. DSC del Acido Maleico del Compuesto I

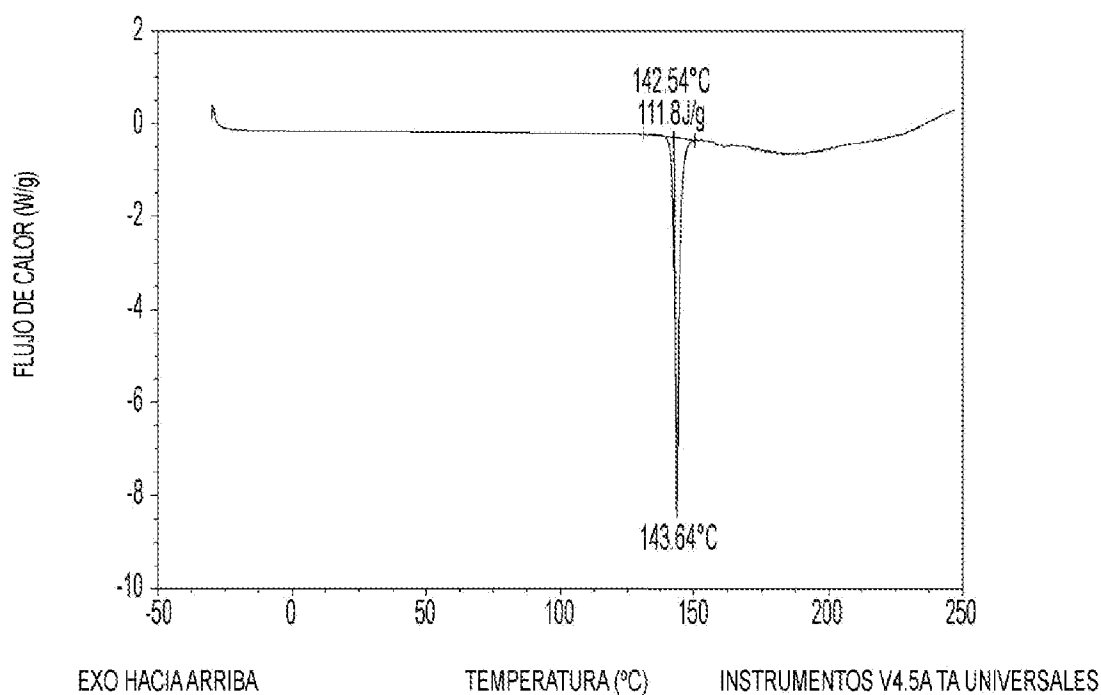


FIG. 19. TGA del Acido Maleico del Compuesto I

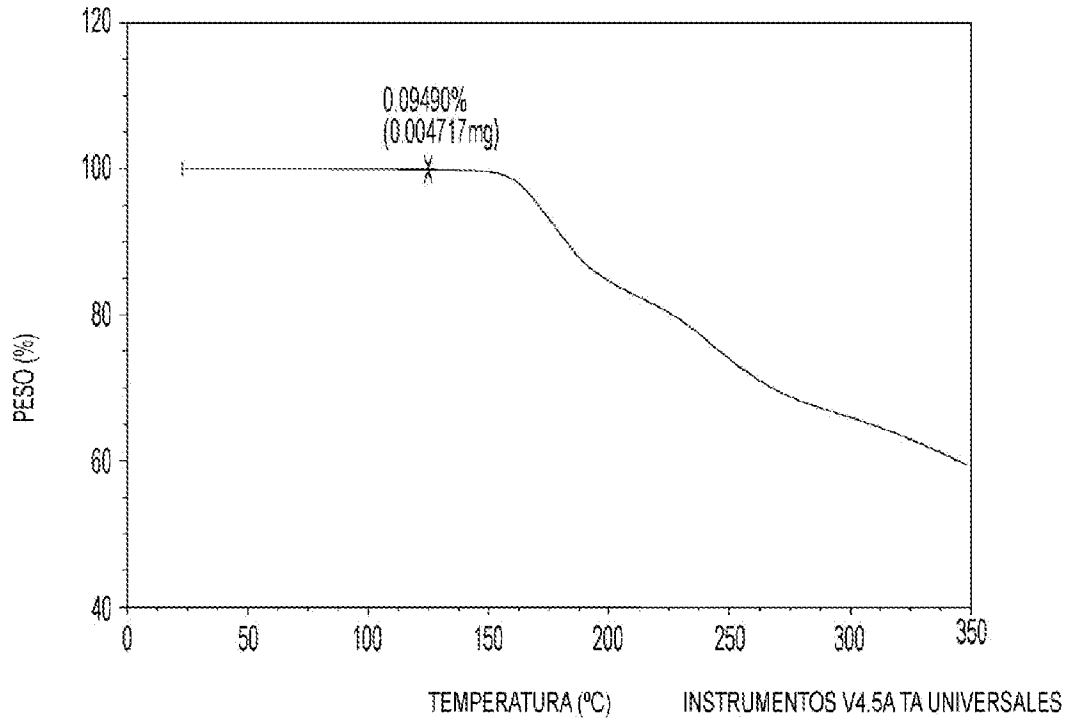


FIG. 20. DVS del Acido Maleico del Compuesto I

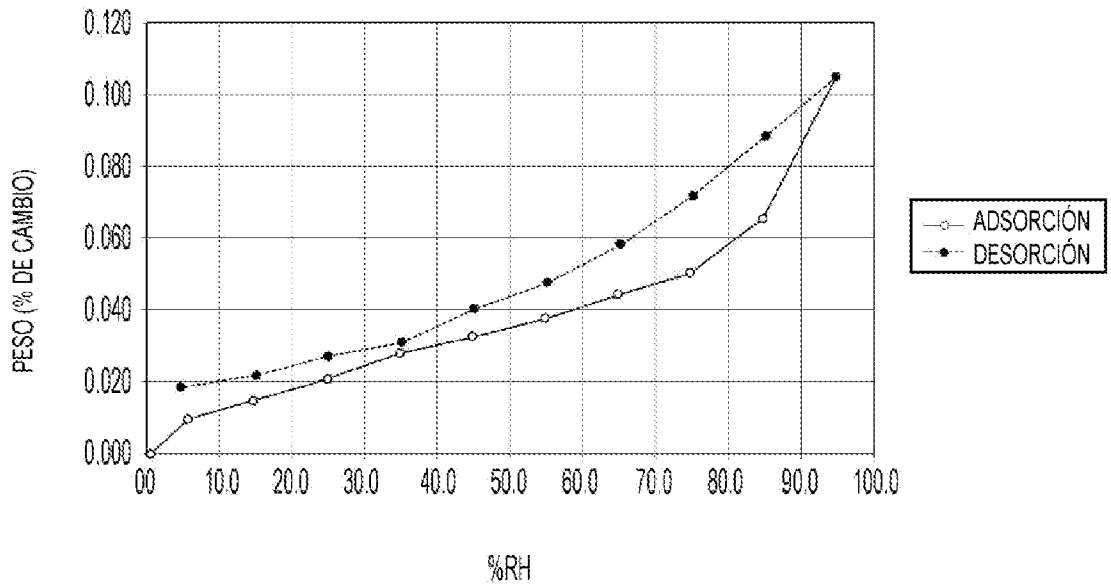


FIG. 21. Patrón XRPD del Acido Fumárico del Compuesto I

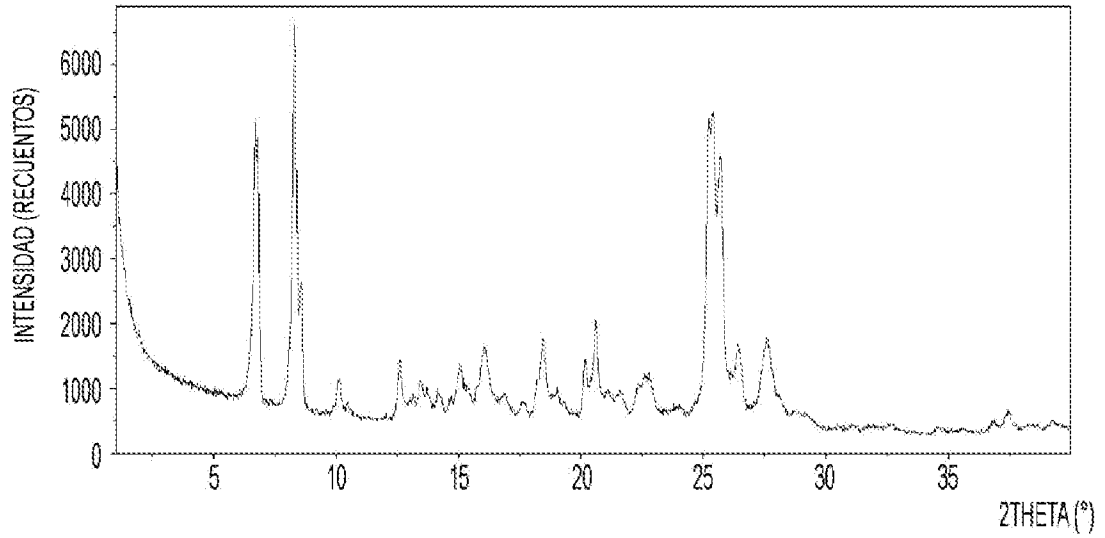


FIG. 22. DSC del Acido Fumárico del Compuesto I

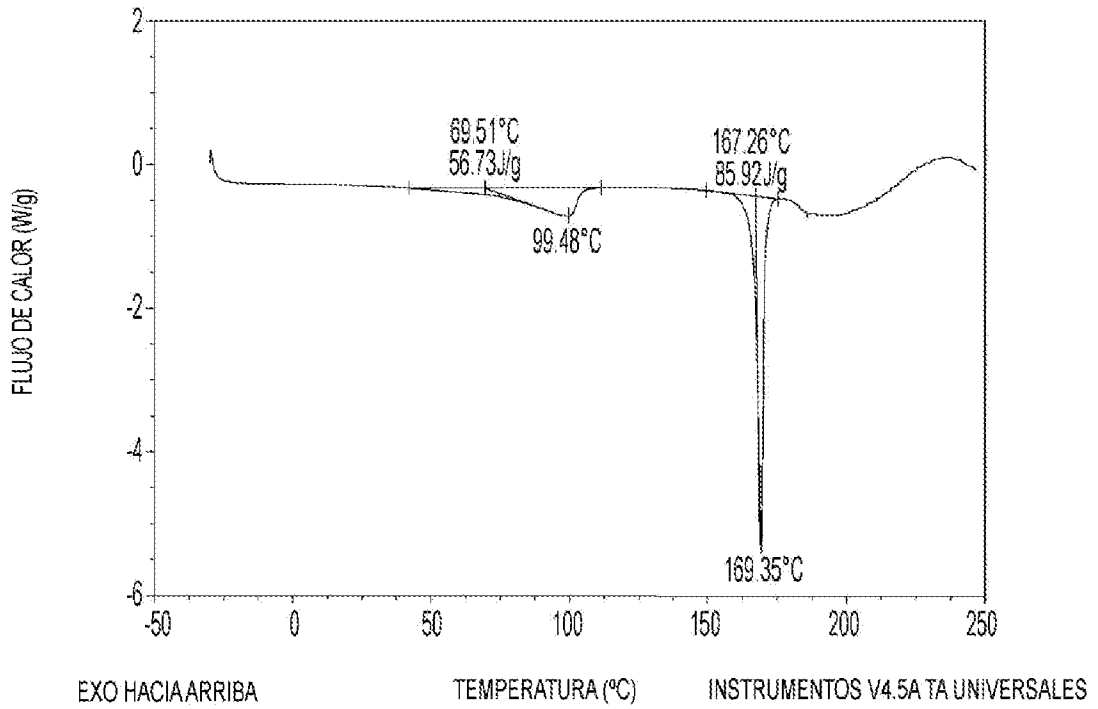


FIG. 23. TGA del Acido Fumárico del Compuesto I

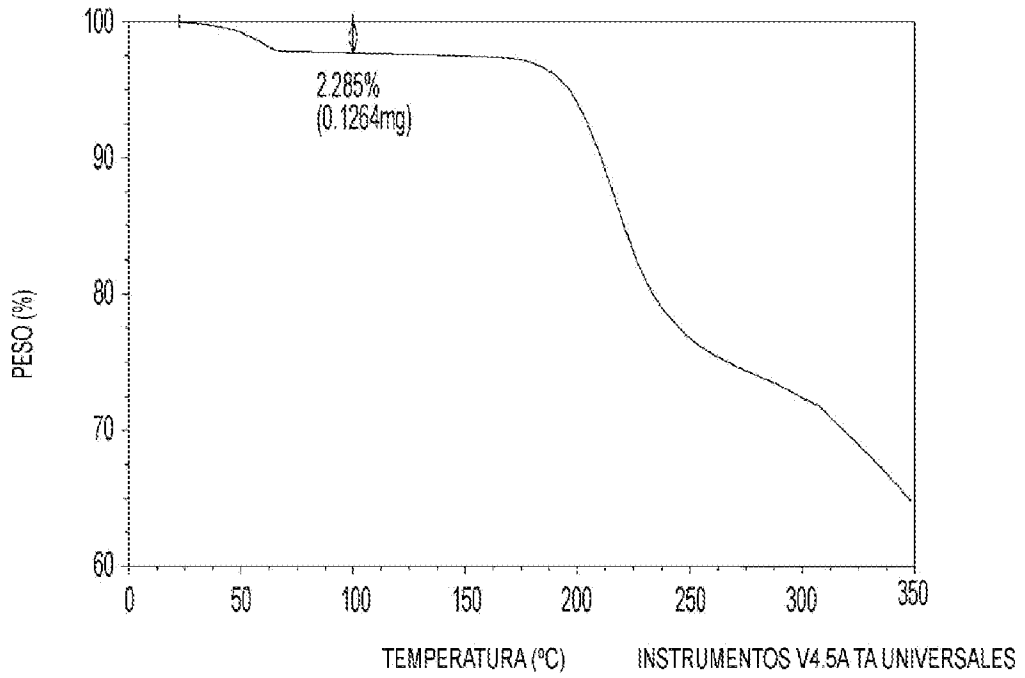


FIG. 24. DVS del Acido Fumárico del Compuesto I

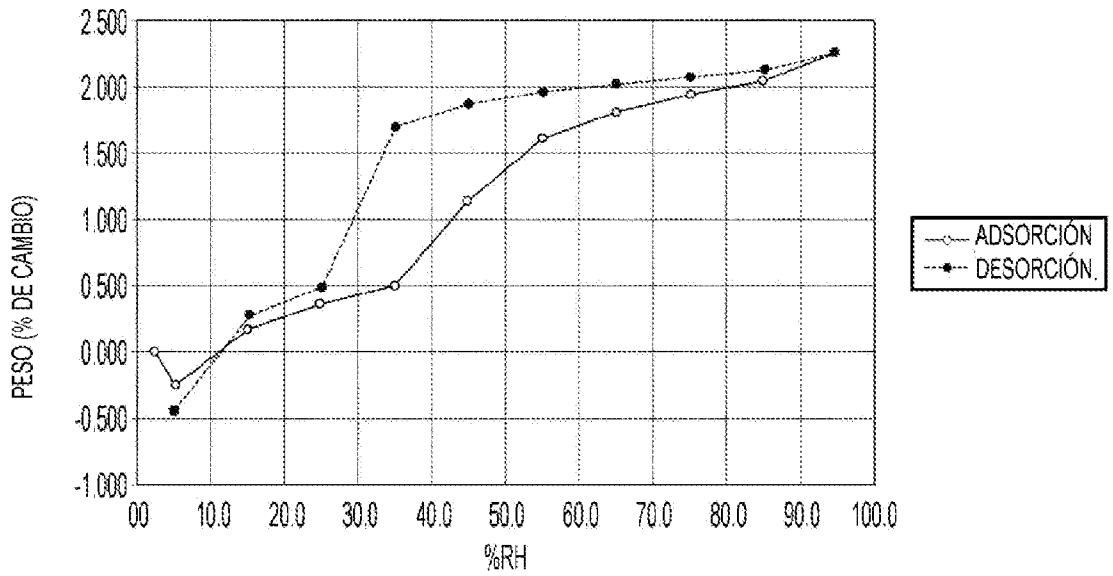


FIG. 25. Patrón XRPD del Acido Metanosulfónico del Compuesto I

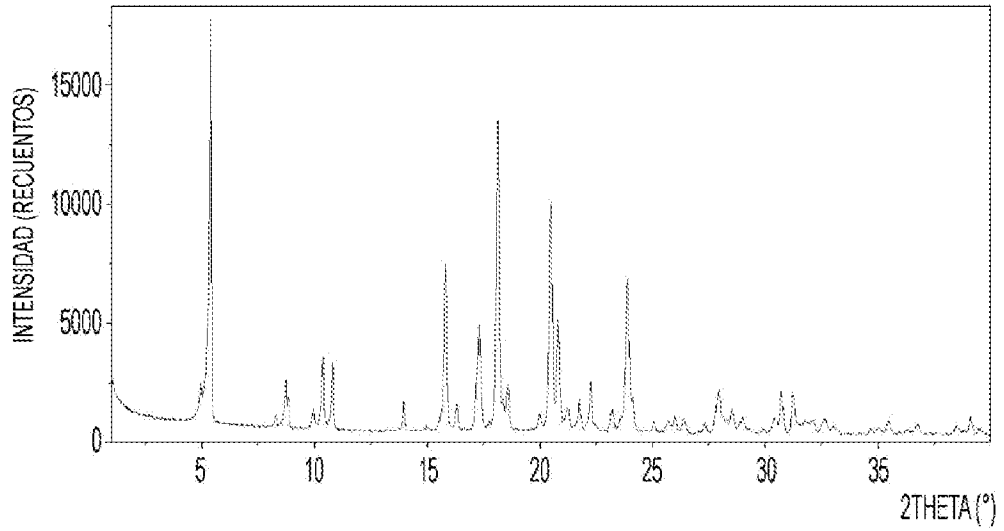


FIG. 26. DSC del Acido Metanosulfónico del Compuesto I

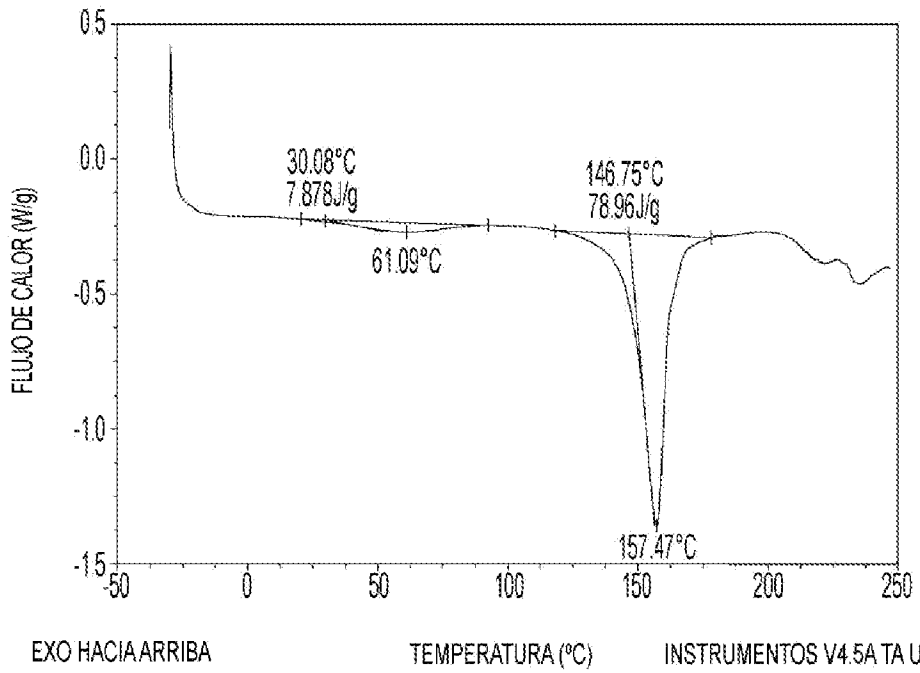


FIG. 27. TGA del Acido Metanosulfónico del Compuesto I

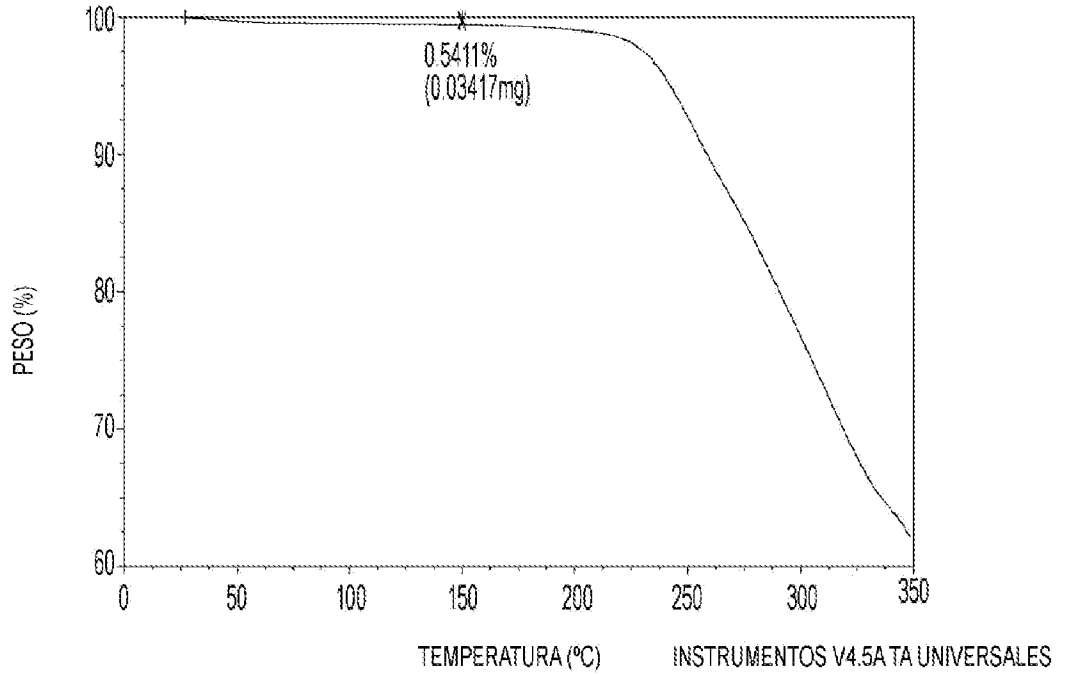


FIG. 28. DVS del Acido Metanosulfónico del Compuesto I

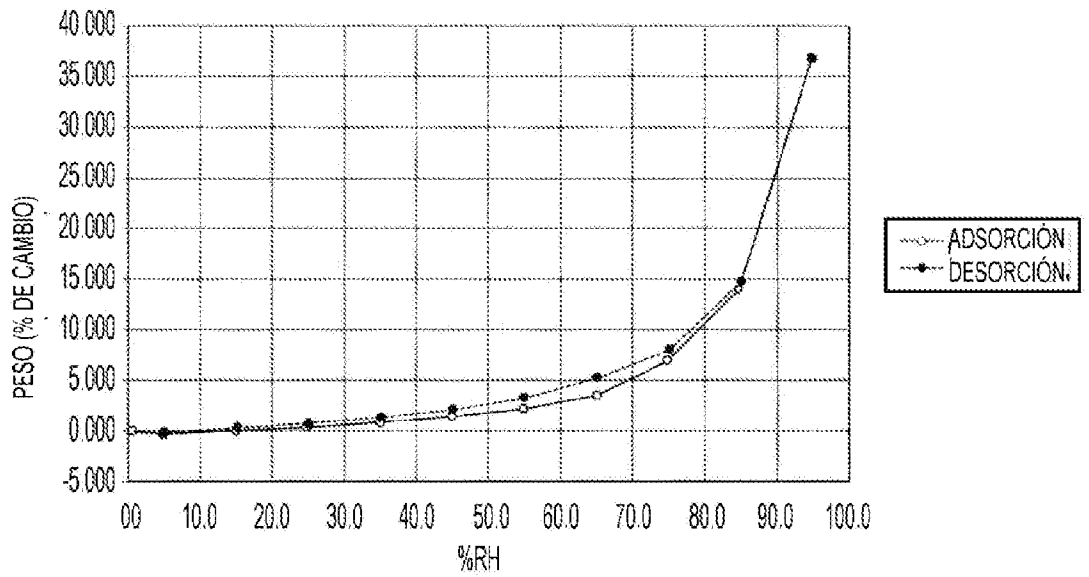


FIG. 29. Patrón XRPD del Compuesto I Amorfo

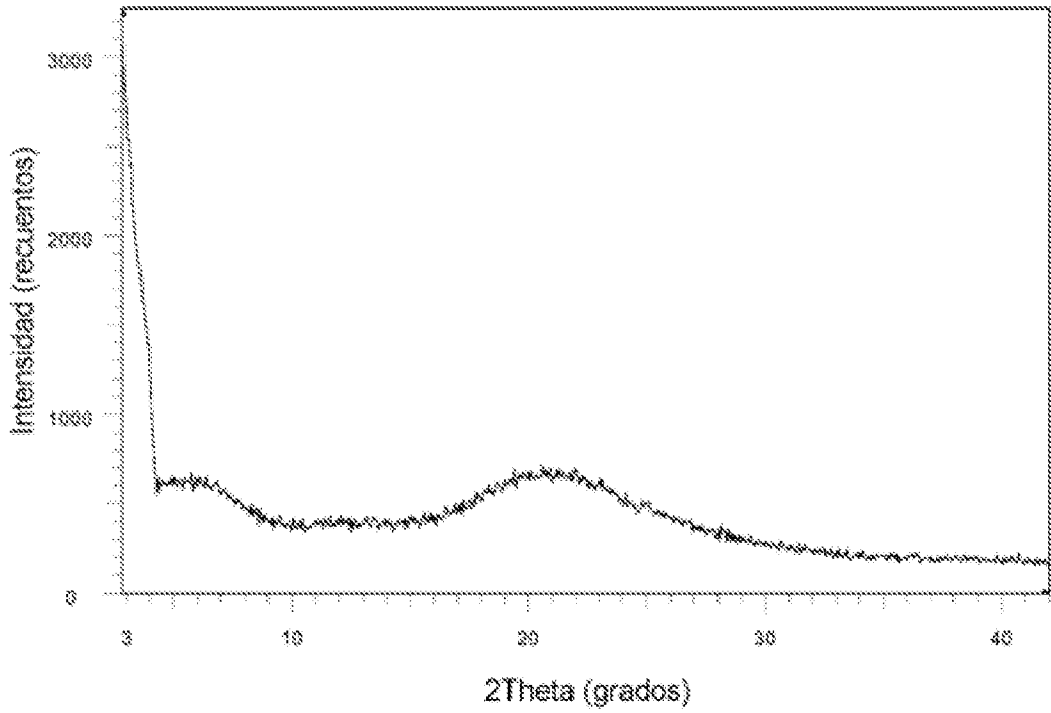


FIG. 30. Curva DSC para el Compuesto I Amorfo

