

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 973 303**

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/US2020/028237**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2020** **WO20214652**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2020** **E 20724975 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2024** **EP 3956329**

54 Título: **Formas sólidas de un modulador del receptor tipo toll**

30 Prioridad:

17.04.2019 US 201962835359 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ASSELIN, SYLVIE M. y
MORRISON, HENRY G.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 973 303 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 del receptor tipo toll.

CAMPO

[0001] Esta solicitud se refiere en general a compuestos moduladores del receptor tipo toll, incluido los compuestos de diaminopirido[3,2 D]pirimidina y composiciones farmacéuticas que, entre otras cosas, modulan los receptores tipo toll (*p. ej.*, TLR-8), y métodos para fabricarlos y utilizarlos.

ANTECEDENTES

[0002] La familia de receptores tipo toll (TLR) juega 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 por células inmunes mieloides y la activación de este receptor estimula una amplia respuesta inmunológica. Los agonistas de TLR-8 activan células dendríticas mieloides, monocitos y células dendríticas derivadas de monocitos y células de Kupffer que conducen a la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, como interleucina-18 (IL-18), interleucina-12 (IL-12), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferón gamma (IFN- γ). Estos agonistas también promueven el aumento de la expresión de moléculas coestimuladoras como las células CD8⁺, la histocompatibilidad mayor moléculas complejas (MAIT, células NK) y receptores de quimiocinas.

[0003] En conjunto, la activación de estas respuestas inmunes innatas y adaptativas induce una respuesta inmune y proporciona un beneficio terapéutico en diversas afecciones que implican autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo de injertos, enfermedad de injerto contra huésped (EICH), infección, cáncer e inmunodeficiencia. Por ejemplo, con respecto a la hepatitis B, la activación de TLR8 en las células presentadoras de antígenos profesionales (pAPC) y otras células inmunitarias intrahepáticas está asociada con inducción de IL-12 y citocinas proinflamatorias, que se espera que aumenten las respuestas de las células T específicas del VHB, activa las células NK intrahepáticas e impulsa 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., PLoSPathogens 10, e1004210 (2014) y Watashi, K. et al., J Biol Chem 288, 31715-31727 (2013).

[0004] Dado el potencial para tratar una amplia gama de enfermedades, sigue existiendo la necesidad de nuevos moduladores de receptores de tipo toll, por ejemplo TLR-8. Moduladores potentes y selectivos de TLR-8 que han reducido el potencial de responsabilidades fuera del objetivo son particularmente deseables.

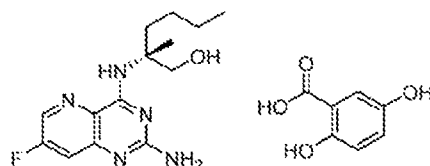
[0005] El documento WO 2017/048727 A1 divulga métodos, usos, regímenes farmacéuticos, composiciones farmacéuticas y kits que comprenden moduladores de TLR8 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, útiles en el tratamiento de infecciones por VIH.

[0006] El documento WO 2016/141092 A1 desvela compuestos moduladores del receptor tipo toll, tales como compuestos de diaminopirido[3,2D]pirimidina y composiciones farmacéuticas que, entre otras cosas, modulan los receptores tipo toll (*p. ej.*, TLR-8), y métodos para elaborarlos y utilizarlos.

[0007] El documento WO 2020/214663 A1 divulga formas cristalinas, solvatos e hidratos de (*R*)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol, y métodos de preparación.

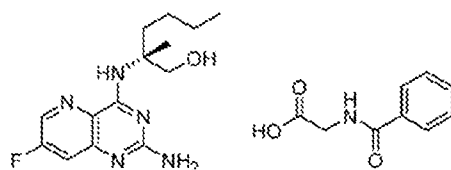
BREVE RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

[0008] La presente invención proporciona una forma cristalina de ácido de (*R*)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol genticico:



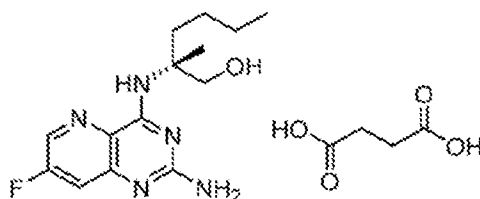
caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende tres o más picos a 4,4°, 8,7°, 12,9°, 14,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ), Compuesto I ácido genticico.

[0009] La presente invención proporciona una forma cristalina de ácido (*R*)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol hipúrico:



caracterizado por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a 2,9°, 5,0°, 7,6°, 10,4°, 12,6°, 17,6°, 19,0°, 25,2°, o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ), Compuesto I ácido hipúrico.

[0010] La presente invención proporciona una forma cristalina de ácido (*R*)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol succínico:



caracterizado por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a 4,6°, 6,8°, 9,3°, 13,2°, 17,5°, 18,7°, 19,0°, 25,7°, o 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ), ácido succínico del Compuesto I.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0011]

FIG. 1. muestra el patrón XRPD para el Compuesto I Forma I.

FIG. 2 muestra el patrón XRPD para el ácido gentísico del Compuesto I.

FIG. 3 muestra el termógrafo DSC para el ácido gentísico del Compuesto I.

FIG. 4 muestra la curva TGA para el ácido gentísico del Compuesto I.

FIG. 5 muestra la curva DVS para el ácido gentísico del Compuesto I.

FIG. 6 muestra el patrón XRPD para el ácido hipúrico del Compuesto I.

FIG. 7 muestra el termógrafo DSC para el ácido hipúrico del Compuesto I.

FIG. 8 muestra la curva TGA para el ácido hipúrico del Compuesto I.

FIG. 9 muestra la curva DVS para el ácido hipúrico del Compuesto I.

FIG. 10 muestra el patrón XRPD para el ácido succínico del Compuesto I.

FIG. 11 muestra el termógrafo DSC para el ácido succínico del Compuesto I.

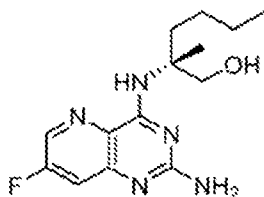
FIG. 12 muestra la curva TGA para el ácido succínico del Compuesto I.

FIG. 13 muestra la curva DVS para el ácido succínico del Compuesto I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

I. GENERAL

[0012] La presente invención es el resultado 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):



5

10 y sales, solvatos o cocristales de los mismos. El Compuesto I puede adoptar una variedad de formas cristalinas, que incluyen, entre otras, a, ácido gentísico del Compuesto I cristalino, ácido hipúrico del Compuesto I cristalino y ácido succínico del Compuesto I CRISTALINO. 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.

15 **[0013]** Los patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD) proporcionados en este documento 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 α .

20 II. DEFINICIONES

[0014] Tal como se utilizan en la presente especificación, las siguientes palabras y frases generalmente pretenden tener los significados que se establecen a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilizan indique lo contrario.

25 **[0015]** "Hidrato" se refiere a un complejo formado por la combinación del Compuesto I y agua. El término incluye estequiométrico, así como hidratos no estequiométricos.

[0016] "Solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación del Compuesto I y un disolvente.

30 **[0017]** "Desolvatado" se refiere a una forma del Compuesto I que es un solvato como se describe en el presente documento, y de la cual se han eliminado total o parcialmente moléculas de disolvente. Las técnicas de desolvatación para producir formas desolvatadas incluyen, sin limitación, exposición de una forma del Compuesto I (solvato) al vacío, sometiendo el solvato a temperatura elevada, exponiendo el solvato a una corriente de gas, tal como aire o nitrógeno, o cualquier combinación de los mismos. Por tanto, se forma un compuesto desolvatado I puede ser anhidro, es decir, completamente sin moléculas de disolvente, o parcialmente solvatado en el que están presentes moléculas de disolvente en cantidades estequiométricas o no estequiométricas.

35 **[0018]** "Alcohol" se refiere a un disolvente que tiene un grupo hidroxilo. Los alcoholes representativos pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tales como C₁-C₆, y cualquier número adecuado de grupos hidroxilo, tales como 1-3. Los alcoholes ejemplares incluyen, pero no se limitan a metanol, etanol, *n*-propanol, *i*-propanol, etc.

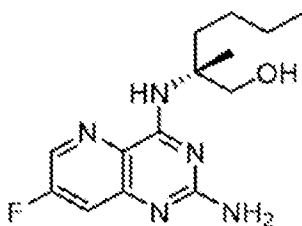
40 **[0019]** "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, cuando se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del sujeto que está siendo tratado, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la forma de administración y similares, que pueden ser determinados fácilmente por un experto en la técnica.

45 **[0020]** "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 de Compuesto I. Preferiblemente, sustancialmente libre se refiere a una forma cristalina del Compuesto I que contiene menos del 1 % de otros formas cristalinas del Compuesto I.

55 III. FORMAS SÓLIDAS DEL COMPUESTO I

[0021] La presente invención proporciona formas sólidas de (*R*)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (Compuesto I; ver Patente de EE. UU. N° 9.670.205), que son las formas cristalinas en las reivindicaciones 1-12. El Compuesto I tiene la estructura:

60

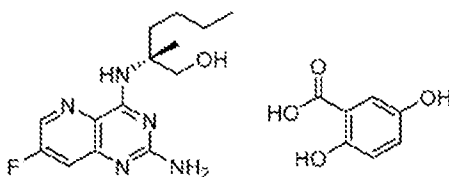


[0022] El Compuesto I puede adoptar una variedad de formas cristalinas, incluyendo, entre otras, el ácido gentísico de Compuesto I cristalino, ácido hipúrico del Compuesto I cristalino y ácido succínico del Compuesto I cristalino. El Compuesto I puede formar una mezcla de dos o más formas cristalinas, o formar una única forma cristalina sustancialmente libre de otras formas cristalinas.

[0023] La presente invención proporciona formas cristalinas de los siguientes compuestos como se definen en las reivindicaciones: ácido (*R*)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol gentísico; ácido (*R*)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol hipúrico; y ácido (*R*)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol succínico.

Ácido gentísico

[0024] La presente invención proporciona una forma cristalina de ácido (*R*)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol gentísico:



caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende tres o más picos a 4,4°, 8,7°, 12,9°, 14,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ), Compuesto I ácido gentísico.

[0025] En algunas formas de realización, el ácido gentísico del Compuesto I se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende cuatro o más picos a 4,4°, 8,7°, 12,9°, 14,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el ácido gentísico del Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende cinco o más picos en 4,4°, 8,7°, 12,9°, 14,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el ácido gentísico del Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende seis o más picos a 4,4°, 8,7°, 12,9°, 14,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el ácido gentísico del Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende siete o más picos a 4,4°, 8,7°, 12,9°, 14,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el ácido gentísico del Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende ocho o más picos a 4,4°, 8,7°, 12,9°, 14,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ).

[0026] En algunas formas de realización, el ácido gentísico del Compuesto I se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende picos a 4,4°, 8,7° y 14,9° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales alcanza su punto máximo a 12,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD además comprende dos o más picos adicionales a 12,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además tres o más picos adicionales a 12,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además cuatro o más picos adicionales a 12,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además cinco o más adicionales alcanza su punto máximo a 12,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD además comprende picos adicionales a 12,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7° y 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ).

[0027] En algunas formas de realización, el ácido gentísico del Compuesto I se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende picos a 12,9°, 24,8° y 25,7° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 4,4°, 8,7°, 14,9°, 17,3°, 19,5° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 4,4°, 8,7°, 14,9°, 24,8° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además tres o más picos adicionales a 4,4°, 8,7°, 14,9°, 24,8° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además cuatro o más picos adicionales a 4,4°, 8,7°, 14,9°, 24,8° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además cinco o más picos adicionales a 4,4°, 8,7°, 14,9°, 24,8° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además picos adicionales a 4,4°, 8,7°, 14,9°, 24,8° y 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ).

[0028] En algunas formas de realización, el ácido gentísico del Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a 4,4°, 8,7°, 12,9°, 14,9°, 24,8° o 25,7° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el Compuesto I ácido gentísico se caracteriza por un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 4,4°, 8,7°, 12,9°, 14,9°, 24,8° o 25,7° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el ácido gentísico del Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende cinco o más picos a 4,4°, 8,7°, 12,9°, 14,9°, 24,8° o 25,7° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el Compuesto I ácido gentísico se caracteriza por un patrón XRPD que comprende picos a 4,4°, 8,7°, 12,9°, 14,9°, 24,8° y 25,7° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ).

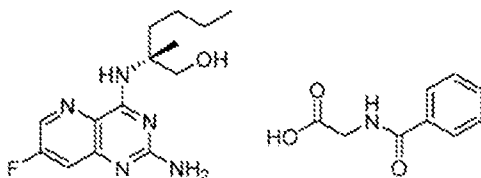
[0029] En algunas formas de realización, el ácido gentísico del Compuesto I se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende picos a 4,4°, 8,7°, 12,9°, 14,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7° y 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el Compuesto I ácido gentísico se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 2. En algunas formas de realización, el Compuesto I ácido gentísico se caracteriza por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene un endotermo con una inicio de aproximadamente 178 °C. En algunas formas de realización, el ácido gentísico del Compuesto I se caracteriza por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 3.

[0030] En algunas formas de realización, el ácido gentísico del Compuesto I se caracteriza por: (a) un patrón de XRPD que comprende picos a 4,4°, 8,7°, 12,9°, 14,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7° y 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ); y (b) un termograma de calorimetría de escaneo diferencial (DSC) que tiene una endotermia con un inicio de aproximadamente 178 °C. En algunas formas de realización, el Compuesto I ácido gentísico se caracteriza por: (a) un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 2; y (b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 3.

[0031] En algunas formas de realización, el ácido gentísico del Compuesto I está sustancialmente libre de la Forma I del Compuesto I.

Ácido hipúrico

[0032] La presente invención proporciona una forma cristalina de ácido (*R*)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol hipúrico:



caracterizado por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a 2,9°, 5,0°, 7,6°, 10,4°, 12,6°, 17,6°, 19,0°, 25,2°, o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ), Compuesto I ácido hipúrico.

[0033] En algunas formas de realización, el ácido hipúrico del Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 2,9°, 5,0°, 7,6°, 10,4°, 12,6°, 17,6°, 19,0°, 25,2° o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el ácido hipúrico del Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende cinco o más picos a 2,9°, 5,0°, 7,6°, 10,4°, 12,6°, 17,6°, 19,0°, 25,2° o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el ácido hipúrico del Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende seis o más picos a 2,9°, 5,0°, 7,6°, 10,4°, 12,6°, 17,6°, 19,0°, 25,2° o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el ácido hipúrico del Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende siete o más picos a 2,9°, 5,0°, 7,6°, 10,4°, 12,6°, 17,6°, 19,0°, 25,2° o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el ácido hipúrico del Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende ocho o más picos a 2,9°, 5,0°, 7,6°, 10,4°, 12,6°, 17,6°, 19,0°, 25,2° o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ).

[0034] En algunas formas de realización, el ácido hipúrico del Compuesto I se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende picos a 5,0°, 12,6° y 25,2° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además uno o más adicionales alcanza su punto máximo a 2,9°, 7,6°, 10,4°, 17,6°, 19,0° o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 2,9°, 7,6°, 10,4°, 17,6°, 19,0° o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el XRPD El patrón comprende además tres o más picos adicionales a 2,9°, 7,6°, 10,4°, 17,6°, 19,0° o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además cuatro o más picos adicionales a 2,9°, 7,6°, 10,4°, 17,6°, 19,0°, o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además cinco o más picos adicionales en 2,9°, 7,6°, 10,4°, 17,6°, 19,0° o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además picos adicionales a 2,9°, 7,6°, 10,4°, 17,6°, 19,0° y 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ).

[0035] En algunas formas de realización, el ácido hipúrico del Compuesto I se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende picos a 2,9°, 7,6° y 19,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además uno o más adicionales alcanza su punto máximo a 5,0°, 10,4°, 12,6°, 17,6°, 25,2° o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas

formas de realización, el patrón XRPD además comprende dos o más picos adicionales a 5,0°, 10,4°, 12,6°, 17,6°, 25,2° o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además tres o más picos adicionales a 5,0°, 10,4°, 12,6°, 17,6°, 25,2° o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además cuatro o más picos adicionales a 5,0°, 10,4°, 12,6°, 17,6°, 25,2° o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además cinco o más adicionales alcanza su punto máximo a 5,0°, 10,4°, 12,6°, 17,6°, 25,2° o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD además comprende picos adicionales a 5,0°, 10,4°, 12,6°, 17,6°, 25,2° y 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ).

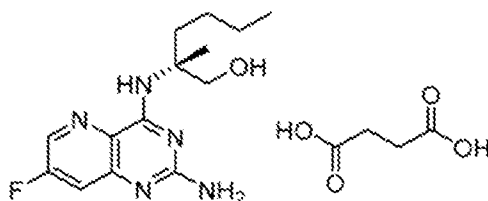
[0036] En algunas formas de realización, el ácido hipúrico del Compuesto I se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende picos a 2,9°, 5,0°, 7,6°, 10,4°, 12,6°, 19,0°, 17,6°, 25,2° y 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el Compuesto I ácido hipúrico se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 6. En algunas formas de realización, el Compuesto I ácido hipúrico se caracteriza por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene un endotermo con una inicio de aproximadamente 127 °C. En algunas formas de realización, el ácido hipúrico del Compuesto I se caracteriza por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 7.

[0037] En algunas formas de realización, el ácido hipúrico del Compuesto I se caracteriza por: (a) un patrón de XRPD que comprende picos a 2,9°, 5,0°, 7,6°, 10,4°, 12,6°, 19,0°, 17,6°, 25,2° y 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ); y (b) un termograma de calorimetría de escaneo diferencial (DSC) que tiene una endotermia con un inicio de aproximadamente 127 °C. En algunas formas de realización, el Compuesto I ácido hipúrico se caracteriza por: (a) un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 6; y (b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 7.

[0038] En algunas formas de realización, el ácido hipúrico del Compuesto I está sustancialmente libre de la Forma I del Compuesto I.

Ácido succínico

[0039] La presente invención proporciona una forma cristalina de ácido (*R*)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol succínico:



caracterizado por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a 4,6°, 6,8°, 9,3°, 13,2°, 17,5°, 18,7°, 19,0°, 25,7°, o 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ), ácido succínico del Compuesto I.

[0040] En algunas formas de realización, el ácido succínico del Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 4,6°, 6,8°, 9,3°, 13,2°, 17,5°, 18,7°, 19,0°, 25,7° o 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el ácido succínico del Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende cinco o más picos a 4,6°, 6,8°, 9,3°, 13,2°, 17,5°, 18,7°, 19,0°, 25,7° o 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el ácido succínico del Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende seis o más picos a 4,6°, 6,8°, 9,3°, 13,2°, 17,5°, 18,7°, 19,0°, 25,7° o 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el ácido succínico del Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende siete o más picos a 4,6°, 6,8°, 9,3°, 13,2°, 17,5°, 18,7°, 19,0°, 25,7° o 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el ácido succínico del Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende ocho o más picos a 4,6°, 6,8°, 9,3°, 13,2°, 17,5°, 18,7°, 19,0°, 25,7° o 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ).

[0041] En algunas formas de realización, el ácido succínico del Compuesto I se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende picos a 4,6°, 6,8° y 9,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además uno o más adicionales alcanza su punto máximo a 13,2°, 17,5°, 18,7°, 19,0°, 25,7° o 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD además comprende dos o más picos adicionales a 13,2°, 17,5°, 18,7°, 19,0°, 25,7° o 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además tres o más picos adicionales a 13,2°, 17,5°, 18,7°, 19,0°, 25,7° o 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además cuatro o más picos adicionales a 13,2°, 17,5°, 18,7°, 19,0°, 25,7° o 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además cinco o más adicionales alcanza su punto máximo a 13,2°, 17,5°, 18,7°, 19,0°, 25,7° o 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD además comprende picos adicionales a 13,2°, 17,5°, 18,7°, 19,0°, 25,7° y 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ).

[0042] En algunas formas de realización, el ácido succínico del Compuesto I se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende picos a 18,7°, 19,0° y 25,7° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 4,6°, 6,8°, 9,3°, 13,2°, 17,5° o 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de

realización, el patrón XRPD además comprende dos o más picos adicionales a 4,6°, 6,8°, 9,3°, 13,2°, 17,5° o 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además tres o más picos adicionales a 4,6°, 6,8°, 9,3°, 13,2°, 17,5° o 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además cuatro o más picos adicionales a 4,6°, 6,8°, 9,3°, 13,2°, 17,5°, o 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además cinco o más picos adicionales a 4,6°, 6,8°, 9,3°, 13,2°, 17,5° o 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el patrón XRPD comprende además picos adicionales a 4,6°, 6,8°, 9,3°, 13,2°, 17,5° y 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ).

[0043] En algunas formas de realización, el ácido succínico del Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a 4,6°, 6,8°, 9,3°, 18,7°, 19,0° o 25,7° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el ácido succínico de Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 4,6°, 6,8°, 9,3°, 18,7°, 19,0° o 25,7° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el ácido succínico del Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende cinco o más picos a 4,6°, 6,8°, 9,3°, 18,7°, 19,0° o 25,7° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el ácido succínico de Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD que comprende picos a 4,6°, 6,8°, 9,3°, 18,7°, 19,0° y 25,7° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ).

[0044] En algunas formas de realización, el ácido succínico del Compuesto I se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende picos a 4,6°, 6,8°, 9,3°, 13,2°, 17,5°, 18,7°, 19,0°, 25,7° y 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ). En algunas formas de realización, el ácido succínico de Compuesto I se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 10. En algunas formas de realización, el ácido succínico de Compuesto I se caracteriza por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene un efecto endotérmico con un inicio de aproximadamente 96 °C. En algunas formas de realización, el termograma DSC tiene una segunda endotermia con un inicio de alrededor de 115 °C. En algunas formas de realización, el ácido succínico del Compuesto I se caracteriza por una calorimetría de barrido diferencial. Termograma (DSC) que tiene endotermas con un inicio de aproximadamente 96 °C y aproximadamente 115 °C. En algunas formas de realización, el ácido succínico del Compuesto I se caracteriza por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 11.

[0045] En algunas formas de realización, el ácido succínico del Compuesto I se caracteriza por: (a) un patrón de XRPD que comprende picos a 4,6°, 6,8°, 9,3°, 13,2°, 17,5°, 18,7°, 19,0°, 25,7° y 27,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ); y (b) un termograma de calorimetría de escaneo diferencial (DSC) que tiene endotermas con un inicio de aproximadamente 96 °C y aproximadamente 115 °C. En algunas formas de realización, el ácido succínico del Compuesto I se caracteriza por: (a) un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 10; y (b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 11.

[0046] En algunas formas de realización, el ácido succínico del Compuesto I está sustancialmente libre de la Forma I del Compuesto I.

IV. MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE FORMAS SÓLIDAS DEL COMPUESTO I

[0047] Las formas sólidas del Compuesto I se pueden preparar mediante diversos métodos. Por ejemplo, el Compuesto I puede disolverse en un sistema de disolvente único y dejarse cristalizar. Alternativamente, el Compuesto I se puede cristalizar de un sistema en dos disolventes disolviendo el Compuesto I en un solvente y luego agregando un antisolvente a la mezcla causando que se cristalice el Compuesto I.

[0048] El disolvente puede ser cualquier disolvente adecuado para formar una solución. Normalmente el disolvente puede ser un disolvente polar, que en algunas formas de realización es un disolvente prótico. Otros disolventes adecuados incluyen disolventes no polares. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a agua, alcanos como heptanos, hexanos y ciclohexano, éter de petróleo, alcoholes C₁-C₃ (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, alcanos tales como acetona, butanona, metiletilcetona (MEK), metilpropilcetona (MPK) y metilisobutilcetona (MIBK), éteres como dietil éter, metil-t-butil éter, tetrahydrofurano, metil-tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano, aromáticos tales como benceno y tolueno, disolventes halogenados como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono, dimetilsulfóxido (DMSO) y dimetilformamida (DMF). Los disolventes adecuados también incluyen, entre otros, disolventes halogenados. Alcoholes C₁-C₃ (trifluorometanol, trifluoroetanol (TFE), hexafluoroisopropanol (HFIPA)). Por ejemplo, el disolvente puede ser un disolvente aprótico polar tal como diclorometano, N-metilpirrolidona, tetrahydrofurano, acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, dimetilformamida (DMF), acetonitrilo (AcCN), dimetilsulfóxido (DMSO), entre otros. El disolvente también puede ser un disolvente prótico polar tal como t-butanol, n-propanol, isopropanol, etanol, metanol, ácido acético, agua, entre otros. El disolvente también puede ser un disolvente no polar, tal como hexano, pentanos, éter de petróleo, benceno, tolueno, éter dietílico, éter metil-t-butílico, tetrahydrofurano, metil-tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano, cloroformo y tetracloruro de carbono.

[0049] Se pueden usar dos o más disolventes en una mezcla de disolventes en cualquier proporción adecuada. Por ejemplo, la proporción de una primera disolvente y un segundo disolvente puede ser de 10:1 a aproximadamente 1:10 (volumen/volumen), o aproximadamente de 10:1 a 1:5, o de 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 disolvente 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).

[0050] Los métodos de preparación de formas sólidas del Compuesto I se pueden realizar en cualquier condición de reacción adecuada. Por ejemplo, los métodos para preparar las formas cristalinas del Compuesto I se pueden realizar a cualquier temperatura adecuada. tales como, entre otros, por debajo de la temperatura ambiente, a temperatura ambiente o por encima de la temperatura ambiente. En algunas formas de realización, 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 reacción está 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 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 formas de realización, la temperatura puede ser el reflujo. temperatura del disolvente particular utilizado en el método. En otras formas de realización, las formas cristalinas del Compuesto I pueden calentarse por encima de aproximadamente 100 °C de modo que una forma cristalina del Compuesto I forme una segunda forma cristalina del Compuesto I.

[0051] Los métodos para preparar formas sólidas del Compuesto I pueden incluir una variedad de otras etapas. Por ejemplo, el disolvente se puede evaporar, se puede añadir un cristal semilla a la mezcla, la mezcla se puede calentar y enfriar una sola vez o repetidamente, etc. Por ejemplo, los métodos pueden incluir calentar la mezcla de 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 enfriamiento. la mezcla de 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 reacción se puede cambiar a cualquier velocidad adecuada. Por ejemplo, la tasa de temperatura el cambio puede ser de aproximadamente 0,1 °C/min a aproximadamente 10 °C/min.

[0052] Los métodos de preparación de formas cristalinas del Compuesto I se pueden realizar en cualquier momento adecuado. Por ejemplo, el tiempo puede ser por minutos, horas o días. En algunas formas de realización, el tiempo puede ser de varias horas, tal como durante la noche. Los métodos para preparar formas cristalinas del Compuesto I también se pueden realizar 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.

[0053] La cristalización puede inducirse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante medios mecánicos tales como rayado o frotar la superficie de contacto del recipiente de reacción con, por ejemplo, una varilla de vidrio. Opcionalmente, la solución saturada o sobresaturada puede inocularse con cristales semilla. El método de preparación de formas sólidas del Compuesto I también puede incluir una semilla cristal del Compuesto I cristalino.

[0054] El aislamiento de la forma cristalina deseada se puede lograr eliminando el disolvente y precipitando el disolvente. de los cristales. Generalmente esto se lleva a cabo mediante métodos conocidos, tales como filtración, filtración por succión, decantación o centrifugación. Se puede lograr un mayor aislamiento eliminando cualquier exceso de disolvente(s) de la forma cristalina mediante métodos conocidos por el experto en la técnica como, por ejemplo, aplicación de vacío y/o calentamiento.

Forma I

[0055] La forma I del compuesto cristalino I se puede preparar mediante diversos métodos. En algunas formas de realización, el presente La divulgación proporciona un método para preparar una Forma I del Compuesto I cristalino de la presente divulgación, que incluye la formación de una mezcla del Compuesto I de la presente divulgación y un disolvente, en condiciones adecuadas para preparar la Forma I. En algunas formas de realización, el Compuesto I se disuelve en el disolvente.

[0056] En algunas formas de realización, el disolvente puede ser acetato de etilo.

[0057] El método de preparación de la Forma I del Compuesto I puede incluir una variedad de otras etapas. En algunas formas de realización, el La mezcla de reacción se puede calentar a una temperatura de aproximadamente 85°C. En algunas formas de realización, el método incluye enfriar la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 20°C. En algunas formas de realización, el método para preparar la Forma del Compuesto I también incluye calentar la mezcla para disolver el Compuesto I y enfriar la mezcla. En algunas formas de realización, el método de preparar la Forma I del Compuesto I incluye formar una mezcla de Compuesto I y acetato de etilo, calentar la mezcla hasta disolver el Compuesto I y enfriar la mezcla, formando así la Forma I del Compuesto I.

Ácido gentísico

[0058] El ácido gentísico del Compuesto I cristalino se puede preparar a partir del Compuesto I, forma I, disolviendo la Forma I del Compuesto I en un disolvente con ácido gentísico. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método para preparar un Compuesto I ácido gentísico cristalino, incluyendo la formación de una mezcla de la Forma I del Compuesto I, ácido gentísico y un disolvente, en condiciones adecuadas para preparar el Compuesto I Ácido Gentísico. En algunas formas de realización, la Forma I del Compuesto I se disuelve en el disolvente. En algunas

formas de realización, el disolvente puede ser un disolvente aprótico polar. En algunas formas de realización, el disolvente puede ser acetonitrilo.

[0059] El método puede incluir una variedad de otros pasos. En algunas formas de realización, la mezcla de reacción se puede calentar hasta una temperatura de unos 50°C. En algunas formas de realización, la mezcla de reacción se puede enfriar a temperatura ambiente. En algunas formas de realización, la mezcla de reacción se puede enfriar a una temperatura de aproximadamente 10 °C. En algunas formas de realización, el método puede incluir múltiples pasos de calentamiento y enfriamiento.

Ácido hipúrico

[0060] El ácido hipúrico del Compuesto I cristalino se puede preparar a partir de la Forma I del Compuesto I, disolviendo la Forma I del Compuesto I en un disolvente con ácido hipúrico. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método para preparar un Compuesto I cristalino Ácido Hipúrico, incluyendo formar una mezcla de la Forma I del Compuesto I, ácido hipúrico y un disolvente, en condiciones adecuadas para preparar el Compuesto I Ácido Hipúrico. En algunas formas de realización, la Forma I del Compuesto I se disuelve en el disolvente. En algunas formas de realización, el disolvente puede ser un disolvente aprótico polar. En algunas formas de realización, el disolvente puede ser acetona.

[0061] El método puede incluir una variedad de otros pasos. En algunas formas de realización, la mezcla de reacción se puede calentar hasta una temperatura de unos 50°C. En algunas formas de realización, la mezcla de reacción se puede enfriar a temperatura ambiente. En algunas formas de realización, la mezcla de reacción se puede enfriar a una temperatura de aproximadamente 10 °C. En algunas formas de realización, el método puede incluir múltiples pasos de calentamiento y enfriamiento.

Ácido succínico

[0062] El ácido succínico del Compuesto I cristalino se puede preparar a partir de la Forma I del Compuesto I disolviendo la Forma I del Compuesto I en un disolvente con ácido succínico. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método para preparar un ácido succínico del Compuesto I cristalino, incluida la formación de una mezcla de Forma I del Compuesto I, ácido succínico y un disolvente, en condiciones adecuadas para preparar el Compuesto I Ácido Succínico. En algunas formas de realización, la Forma I del Compuesto I se disuelve en el disolvente. En algunas formas de realización, el disolvente puede ser un disolvente prótico polar. En algunas formas de realización, el disolvente puede ser t-butanol, n-propanol, isopropanol, etanol o metanol. En algunas formas de realización, el disolvente puede ser isopropanol.

[0063] El método puede incluir una variedad de otros pasos. En algunas formas de realización, la mezcla de reacción se puede calentar hasta una temperatura de unos 60 °C. En algunas formas de realización, la mezcla de reacción se puede enfriar a temperatura ambiente. En algunas formas de realización, la mezcla de reacción se puede enfriar a una temperatura de aproximadamente 5 °C. En algunas formas de realización, el método puede incluir múltiples pasos de calentamiento y enfriamiento.

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

[0064] Las formas sólidas del Compuesto I proporcionadas en el presente documento se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Esta divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de las formas sólidas del Compuesto I descritas o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, vehículos, incluidos diluyentes y rellenos sólidos inertes, diluyentes, incluida solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes. Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas solas o en combinación con otros agentes terapéuticos (como se indica en la sección Terapia combinada abajo). Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Filadelfia, PA 17ª Ed. (1985)); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3ª edición. (G.S. Banker y C.T. Rhodes, Eds.).

[0065] Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis únicas o múltiples mediante cualquiera de los métodos aceptados. Modos de administración de agentes que tienen utilidades similares, por ejemplo como se describe en patentes y solicitudes de patente a las que se hace referencia en el presente documento, incluidas las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intraarterial, intravenosa, por vía intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como inhalante o mediante un producto impregnado o dispositivo recubierto tal como un stent, por ejemplo o un polímero cilíndrico insertado en la arteria.

[0066] Un modo de administración es parenteral, particularmente mediante inyección. Las formas en que las nuevas composiciones de la presente divulgación se pueden incorporar para administración mediante inyección incluyen suspensiones acuosas u oleosas o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de maní, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril. solución y vehículos farmacéuticos

similares. Las soluciones acuosas en solución salina también se utilizan convencionalmente para inyección, pero menos preferido en el contexto de la presente divulgación. Etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), también se pueden emplear derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, como lecitina, mediante el mantenimiento de la tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos. puede ser provocado por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

[0067] Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando un compuesto según la presente divulgación en la cantidad requerida en el solvente apropiado con varios otros ingredientes como se enumeran anteriormente, según sea necesario, seguido mediante esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de los enumerados arriba. 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 liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier cantidad adicional deseada. ingrediente a partir de una solución del mismo previamente filtrada de forma estéril.

[0068] La administración oral es otra vía para la administración de compuestos de acuerdo con la divulgación. Administración puede ser mediante cápsulas o comprimidos con cubierta entérica o similares. Al elaborar las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento, el ingrediente activo generalmente se diluye con un excipiente y/o se adjunta dentro de dicho portador que puede tener forma de cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando sirve el excipiente como diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido o líquido (como arriba), que actúa como vehículo, transportador o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma sólida o en medio líquido), ungüentos que contengan, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina dura y blanda, inyectables estériles soluciones y polvos envasados estériles.

[0069] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua esterilizada, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensores; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propil; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

[0070] Las composiciones de la divulgación se pueden formular para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bombas osmóticas y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímeros o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. En EE. UU. se dan ejemplos de sistemas de liberación controlada. Patentes N^{os} 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Otra formulación para uso en los métodos de la presente divulgación emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos se pueden utilizar para proporcionar o infusión 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 es bien conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, EE. UU. Patentar N^{os} 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Dichos parches pueden construirse para funcionamiento continuo, pulsátil o entrega bajo demanda de agentes farmacéuticos.

[0071] En algunas formas de realización, las composiciones se formulan en una forma de dosificación unitaria. El término "formas farmacéuticas unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, una tableta, cápsula, ampolla). Los compuestos generalmente se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. En algunas formas de realización, cada unidad de dosificación contiene de 1 mg a 2 g de un compuesto descrito en el presente documento y para administración parenteral, en algunas formas de realización, de 0,1 a 700 mg de un compuesto un compuesto aquí descrito. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada normalmente será determinado por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluida la afección a tratar, el tratamiento elegido vía de administración, 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.

[0072] Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente divulgación. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa uniformemente en toda la composición de modo que la composición se pueda subdividir fácilmente en igualmente eficaces formas farmacéuticas unitarias como tabletas, píldoras y cápsulas.

[0073] Las tabletas o píldoras de la presente divulgación pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una dosis forma que ofrece la ventaja de una acción prolongada o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, teniendo este último la forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[0074] Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en formas farmacéuticamente aceptables, disolventes acuosos u orgánicos o mezclas de los mismos y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener adecuadas excipientes farmacéuticamente aceptables como se describe anteriormente. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para efecto local o sistémico. Composiciones en disolventes preferiblemente farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede conectar a una tienda de campaña con máscara facial o a un respirador de presión positiva intermitente. Se pueden administrar una solución, composiciones en suspensión o en polvo, en algunas formas de realización por vía oral o nasal, desde dispositivos que entregan la formulación de manera adecuada.

[0075] En una forma de realización, esta divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto del Compuesto I como se describe anterior o una sal, éster, profármaco, estereoisómero o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

VI. MÉTODOS DE USO

[0076] Las formas sólidas del Compuesto I descritas en el presente documento se pueden administrar a un sujeto que padece una infección viral, tales como, entre otros, 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 materia. art y como se detalla anteriormente.

[0077] Como se usa en el presente documento, un "agonista" es una sustancia que estimula a su pareja de unión, típicamente un receptor. El estímulo se define en el contexto del ensayo particular, o puede ser evidente en la literatura a partir de una discusión aquí que hace una comparación con un factor o sustancia que se acepta como "agonista" o "antagonista" de la pareja de unión particular en circunstancias sustancialmente similares a las apreciadas por los expertos en la técnica. La estimulación puede definirse con respecto a un aumento en un efecto o función particular que es inducido por la interacción del agonista o agonista parcial con un socio vinculante y puede incluir efectos alostéricos.

[0078] Como se usa en el presente documento, un "antagonista" es una sustancia que inhibe a su pareja de unión, típicamente un receptor. Inhibición se define en el contexto del ensayo particular, o puede ser evidente en la literatura a partir de una discusión aquí que hace una comparación con un factor o sustancia que se acepta como "agonista" o "antagonista" de la pareja de unión particular en circunstancias sustancialmente similares a las apreciadas por los expertos en la técnica. La inhibición puede definirse con respecto a una disminución en un efecto o función particular que es inducida por la interacción del antagonista con una pareja de unión, y puede incluir efectos alostéricos.

[0079] Como se usa en el presente documento, un "agonista parcial" o un "antagonista parcial" es una sustancia que proporciona un nivel de estimulación o inhibición, respectivamente, a su pareja de unión que no es total o completamente agonista o antagonista, respectivamente. Se reconocerá que la estimulación, y por tanto la inhibición, se define intrínsecamente para cualquier sustancia o categoría de sustancias que se definen como agonistas, antagonistas o agonistas parciales.

[0080] Como se utiliza en el presente documento, "actividad intrínseca" o "eficacia" se relaciona con alguna medida de eficacia biológica del complejo de pareja de unión. Con respecto a la farmacología de los receptores, el contexto en el que se debe evaluar la actividad o eficacia intrínseca definida dependerá del contexto del complejo asociado de unión (p. ej., receptor/ligando) y de 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 involucrado. Cuando tales evaluaciones contextualmente específicas son relevantes, y cómo podrían ser relevantes en el contexto de la presente divulgación, será evidente para alguien con experiencia ordinaria en la técnica.

[0081] Como se usa en el presente documento, la modulación de un receptor incluye agonismo, agonismo parcial, antagonismo, antagonismo parcial, o agonismo inverso de un receptor.

[0082] Como apreciarán los expertos en la técnica, cuando se trata una infección viral tal como VHC, VHB o VIH, dicho tratamiento puede caracterizarse de diversas formas y medirse mediante diversos criterios de valoración. El alcance de la presente divulgación pretende abarcar todas estas caracterizaciones.

[0083] En una forma de realización, el método puede usarse para inducir una respuesta inmune contra múltiples epítomos de una infección viral en un ser humano. La inducción de una respuesta inmune contra una infección viral se puede evaluar mediante cualquier técnica que es conocido por los expertos en la técnica para determinar si se ha producido una respuesta inmune. Métodos adecuados de detectar una respuesta inmune para la presente divulgación incluyen, entre otros, detectar una disminución en la carga viral o antígeno en el suero de un sujeto, detección de células T específicas del péptido secretor de IFN-gamma y detección de niveles elevados de una o más enzimas hepáticas, como la alanina transferasa (ALT) y aspartato transferasa (AST). En una forma de realización, la detección de células T específicas del péptido secretor de IFN-gamma se logra mediante un ensayo ELISPOT. Otra forma de realización incluye la reducción de la carga viral asociada con la infección por VHB, incluida una reducción medida por pruebas PCR.

[0084] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una forma cristalina del Compuesto I para uso en el tratamiento de una infección viral, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina del Compuesto I o una composición farmacéutica de la presente invención.

[0085] En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina del Compuesto I o una composición farmacéutica de la presente invención para uso en métodos para tratar una infección viral de hepatitis B o una infección viral de hepatitis C, en donde cada uno de los métodos incluye la etapa de administrar a un sujeto humano infectado con el virus de la hepatitis B o virus de la hepatitis C una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina del Compuesto I. Normalmente, el sujeto humano es padecer una infección crónica por hepatitis B o una infección crónica por hepatitis C, aunque esté dentro del alcance de la presente divulgación para tratar a personas con infección aguda por VHB o VHC.

[0086] En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona una forma cristalina del Compuesto I para usar en el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis B.

[0087] Compuestos y composiciones para uso en métodos de tratamiento de acuerdo con la presente divulgación. normalmente resulta en la estimulación de una respuesta inmune contra el VHB o el VHC en un ser humano infectado con VHB o VHC, respectivamente, y una consiguiente reducción de la carga viral de VHB o VHC en la persona infectada. Ejemplos de las respuestas inmunes incluyen la producción de anticuerpos (p. ej., anticuerpos IgG) y/o la producción de citocinas, como interferones, que modulan la actividad del sistema inmunológico. La respuesta del sistema inmunológico puede ser una respuesta recientemente inducida, o puede ser un refuerzo de una respuesta inmune existente. En particular, la respuesta del sistema inmunológico puede ser la seroconversión contra uno o más antígenos del VHB o del VHC.

[0088] La carga viral se puede determinar midiendo la cantidad de ADN del VHB o ADN del VHC presente en la sangre. Por ejemplo, el ADN del VHB en suero sanguíneo se puede cuantificar utilizando el ensayo de PCR Roche COBAS Amplicor Monitor (versión 2,0; límite inferior de cuantificación, 300 copias/mL [57 UI/mL]) y el ensayo de ADNb Quantiplex (límite inferior de cuantificación, 0,7 MEq/mL; Bayer Diagnostics, anteriormente Chiron Diagnostics, Emeryville, CA). La cantidad de anticuerpos contra antígenos del VHB o del VHC específicos (p. ej., antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAG)) pueden medirse usando técnicas reconocidas en la técnica como inmunoensayos ligados a enzimas y ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas. Por ejemplo, la cantidad de anticuerpos contra antígenos específicos del VHB o del VHC se puede medir utilizando el sistema de inmunoensayo enzimático de micropartículas Abbott AxSYM (Abbott Laboratories, North Chicago, IL).

[0089] El Compuesto I puede administrarse por cualquier vía y medio útil, tal como por vía oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa). Las cantidades terapéuticamente eficaces del Compuesto I son de aproximadamente 0,00001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, tal como desde aproximadamente 0,0001 mg/kg de peso corporal por día hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día peso por día, o tal como desde aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal por día hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o tal como desde aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal por día hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o tal como desde aproximadamente 0,05 mg/kg peso corporal por día hasta aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día, o tal como desde aproximadamente 0,3 mg hasta aproximadamente 30 mg por día, o tal como de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg por día.

[0090] Las cantidades terapéuticamente eficaces del Compuesto I también son de aproximadamente 0,01 mg por dosis a aproximadamente 1000 mg por dosis, tal como desde aproximadamente 0,01 mg por dosis hasta aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como desde aproximadamente 0,1 mg por dosis hasta aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como desde aproximadamente 1 mg por dosis hasta aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como desde 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 efectivas del Compuesto I son aproximadamente 100 mg por dosis, o aproximadamente 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450, o aproximadamente 500 mg por dosis. Se puede administrar una dosis única cada hora, día o semana. Por ejemplo, una dosis única puede ser administrado una vez cada 1 hora, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 o una vez cada 24 horas. También se puede administrar una dosis

única. una vez cada 1 día, 2, 3, 4, 5, 6 o una vez cada 7 días. También se puede administrar una dosis única una vez cada 1 semana, 2, 3, o una vez cada 4 semanas. También se puede administrar una dosis única una vez al mes.

[0091] La frecuencia de dosificación del Compuesto I estará determinada por las necesidades de cada paciente individual y puede ser, por ejemplo, una vez al día o dos o más veces al día. La administración del Compuesto I continúa mientras que sea necesario para tratar la infección por VHB o VHC. Por ejemplo, el Compuesto I puede administrarse a un ser humano infectado con VHB o VHC durante un período de 20 días a 180 días o, por ejemplo, durante un período de 20 días a 90 días o, por ejemplo, por un periodo de 30 días a 60 días.

[0092] La administración puede ser intermitente, con un período de varios o más días durante el cual el paciente recibe una dosis diaria del Compuesto I, seguida de un período 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 por semana. Nuevamente a modo de ejemplo, un paciente puede recibir una dosis del Compuesto I cada día durante un período de 1 a 14 días seguido de un período de 7 a 21 días durante el cual el paciente no recibe una dosis del Compuesto I, seguido de un período posterior (por ejemplo, de 1 a 14 días) durante el cual el paciente recibe nuevamente una dosis diaria del Compuesto I. Los períodos alternativos de administración del Compuesto I, seguidos de la no administración del Compuesto I, pueden repetirse según sea clínicamente necesarios para tratar al paciente.

[0093] Como se describe más completamente en el presente documento, las formas cristalinas del Compuesto I se pueden administrar con uno o más agente(s) terapéutico(s) a un ser humano infectado con el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C. Los agente(s) terapéutico(s) adicional(es) puede(n) administrarse al ser humano infectado al mismo tiempo que la forma cristalina del Compuesto I, o antes o después de la administración de la forma cristalina del Compuesto I. En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona una forma cristalina del Compuesto I, para uso en un método para tratar o prevenir una infección viral de hepatitis B, en donde la forma cristalina del Compuesto I se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar una infección viral de hepatitis B.

[0094] En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina del Compuesto I o una composición farmacéutica de la presente invención para su uso en un método para mejorar un síntoma asociado con una infección por VHB o infección por VHC, en el que el método comprende administrar a un sujeto humano infectado con el virus de la hepatitis B o hepatitis virus C una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina del Compuesto I, en el que la cantidad de agente terapéuticamente eficaz es suficiente para mejorar un síntoma asociado con la infección por VHB o por VHC. Tales síntomas incluyen la presencia de partículas del virus VHB (o partículas del virus VHC) en la sangre, inflamación del hígado, ictericia, dolores musculares, debilidad y cansancio.

[0095] En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una forma cristalina del Compuesto I o una composición farmacéutica de la presente invención para su uso en un método para reducir la tasa de progresión de una infección viral de hepatitis B, o una infección por el virus de la hepatitis C, en un ser humano, en el que 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 del Compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para reducir la tasa de progresión de la infección por el virus de la hepatitis B o infección por el virus de la hepatitis C. La tasa de progresión de la infección se puede seguir midiendo la cantidad de partículas del virus VHB o partículas del virus VHC en la sangre.

[0096] En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina del Compuesto I o una composición farmacéutica de la presente invención para su uso en un método para reducir la carga viral asociada con la infección por VHB o infección por VHC, en donde el método comprende administrar a un ser humano infectado con VHB o VHC una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para reducir la carga viral del VHB o la carga viral del VHC en el ser humano.

[0097] En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una forma cristalina del Compuesto I o una composición farmacéutica de la presente invención para su uso en un método para inducir o estimular una respuesta inmune contra el virus de la hepatitis B o virus de la hepatitis C en un ser humano, en el que el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al ser humano, en donde se induce un nuevo sistema inmunológico contra el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C en el ser humano, o una respuesta inmune preexistente. En el ser humano se potencia la acción contra el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C. Seroconversión respecto al VHB o al VHC puede ser inducida en el ser humano. Ejemplos de respuestas inmunes incluyen la producción de anticuerpos, como moléculas de anticuerpos IgG y/o producción de moléculas de citoquinas que modulan la actividad de uno o más componentes del sistema inmunológico humano.

[0098] La inducción de seroconversión contra el VHC o el VHB en pacientes crónicamente infectados con cualquiera de estos virus es una propiedad inesperada del Compuesto I. En la práctica clínica, un paciente con VHB o VHC se trata con el Compuesto I, solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes, hasta que se induce o potencia una respuesta inmune contra el VHB o el VHC y se reduce la carga viral de VHB o VHC. Posteriormente, aunque el virus

VHB o VHC puede persistir en forma latente en el cuerpo del paciente, el tratamiento con el Compuesto I puede suspenderse y el propio sistema inmunológico del paciente es capaz de suprimir una mayor replicación viral. En pacientes tratados de acuerdo con la presente invención y que ya están recibiendo tratamiento con un agente antiviral que suprime la replicación del virus VHB o virus VHC, puede haber pocas o ninguna partícula viral detectable en el cuerpo del paciente durante el tratamiento con el (los) agente(s) antiviral(es). En estos pacientes, la seroconversión será evidente cuando ya no se administren los agentes antivirales al paciente y no hay aumento en la carga viral de VHB o VHC.

[0099] En la práctica de la presente invención, se induce una respuesta inmune contra uno o más antígenos del VHB. o VHC. Por ejemplo, se puede inducir una respuesta inmune 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 pequeño), o contra una combinación de los mismos. De nuevo a modo de ejemplo, se puede inducir una respuesta inmune contra el antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y también contra otros antígenos derivados del VHB, como la polimerasa central o la proteína x.

[0100] La inducción de una respuesta inmune contra el VHC o el VHB se puede evaluar usando cualquier técnica conocida por los expertos en la técnica para determinar si se ha producido una respuesta inmune. Métodos adecuados para detectar una respuesta inmune para la presente divulgación incluye, entre otros, detectar una disminución en la carga viral en el suero de un sujeto, tal 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 mediante la medición de la cantidad de anticuerpos anti-VHB, o anticuerpos anti-VHC, en la sangre del sujeto usando un método como un ELISA.

[0101] Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer o tumores (incluidos displasias, como la displasia uterina). Estos incluyen neoplasias malignas hematológicas, carcinomas orales (por ejemplo del labio, lengua o faringe), órganos digestivos (por ejemplo, esófago, estómago, intestino delgado, colon, intestino grueso o recto), hígado y vías biliares, páncreas, sistema respiratorio como la laringe o el pulmón (de células pequeñas y no pequeñas), hueso, tejido conectivo, piel (p. ej., melanoma), mama, órganos reproductivos (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 esta divulgación se emplean para tratar cualquier neoplasia, incluidas no solo neoplasias malignas hematológicas sino también tumores sólidos de todo tipo.

[0102] Las neoplasias malignas hematológicas se definen en términos generales como trastornos proliferativos de las células sanguíneas y/o de sus progenitores, en los que estas células proliferan de forma descontrolada. Anatómicamente, las neoplasias 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 sangre periférica. Los linfomas se pueden subdividir en enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (LNH). El último grupo comprende varias entidades distintas, que pueden distinguirse clínicamente (p. ej., linfoma agresivo, linfoma indolente), histológicamente (p. ej., linfoma folicular, linfoma de células del manto) o según el origen de la célula maligna (p.ej., linfocitos B, linfocitos T). Las leucemias y las neoplasias malignas relacionadas incluyen la leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia linfocítica crónica (LLC). Otras neoplasias malignas hematológicas incluyen las discrasias de células plasmáticas, incluido el mieloma múltiple, y los síndromes mielodisplásicos.

VII. TERAPIA DE COMBINACIÓN

[0103] En ciertas formas de realización, se proporciona una forma cristalina del Compuesto I o una composición farmacéutica de la presente invención para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad infecciosa, infección viral, infección por hepatitis B, infección VIH, cáncer o una enfermedad hiperproliferativa en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la enfermedad, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales. En una forma de realización, se proporciona una forma cristalina del Compuesto I o una composición farmacéutica de la presente invención para uso en un método para tratar una enfermedad infecciosa, una infección por virus, infección por hepatitis B, infección por VIH, cáncer o una enfermedad hiperproliferativa en un ser humano que tenga o esté en riesgo de tener la enfermedad, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

[0104] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma cristalina del Compuesto I o una composición farmacéutica de la presente invención para uso en un método para tratar una infección viral, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar la infección viral. En algunas formas de realización, la infección viral es una infección por hepatitis B. En algunas formas de realización, la infección viral es VIH.

[0105] En determinadas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En formas de realización adicionales, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Uno, dos, tres, cuatro o más tratamientos terapéuticos adicionales. Los agentes pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden ser seleccionados de diferentes clases de agentes terapéuticos.

Administración de terapia combinada

[0106] En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La coadministración de un compuesto descrito en el presente documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto divulgado en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto divulgado en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales están ambos presentes en el cuerpo del sujeto. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

[0107] La coadministración de un compuesto descrito en el presente documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto divulgado en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que cantidades terapéuticamente eficaces de cada agente estén presentes en el cuerpo del paciente.

[0108] En ciertas formas de realización, un compuesto como se describe en el presente documento se puede combinar con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (p. ej., de 10 mg a 1000 mg de compuesto).

[0109] La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos en el presente documento antes o después administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales. El compuesto descrito en el presente documento puede ser administrado dentro de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas formas de realización, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento, seguido en segundos o minutos mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras formas de realización, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento en segundos o minutos. En algunas formas de realización, una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento se administra primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras formas de realización, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguido, después de un período de horas (p. ej., de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento.

[0110] En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea a un sujeto, por ejemplo como una forma de dosificación sólida para administración oral.

[0111] En ciertas formas de realización, un compuesto como se describe en el presente documento se formula como una tableta, que opcionalmente puede contener uno o más compuestos útiles para tratar la enfermedad que se está tratando. En ciertas formas de realización, la tableta puede contener otro ingrediente activo para el tratamiento de una enfermedad viral, por ejemplo, el virus de la hepatitis B o el VIH.

[0112] En determinadas formas de realización, dichos comprimidos son adecuados para una dosificación una vez al día.

[0113] En una forma de realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0114] En una forma de realización, se proporcionan los kits que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, o uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

Terapia de combinación viral

[0115] Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar o combinar con uno o más agentes antivirales que incluyen abacavir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, arbidol, atazanavir, atripla, brivudina, cidofovir, combivir, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtida, entecavir, fomvirsén, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, gardasil, ibacitabina, inmunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, inhibidores de la integrasa, interferones, incluido el interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, lopinavir, loviroda, MK-0518, maraviroc, moroxidina, nelfinavir, nevirapina, nexavir, análogos de nucleósidos, oseltamivir, penciclovir, peramivir, pleconaril, podofilotoxina, inhibidores de 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.

[0116] En determinadas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida. En determinadas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; o 10-30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida. En ciertas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida. En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida. Un compuesto como se describe en el presente documento se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosis fuera anotada específica e individualmente.

[0117] En determinadas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 100-400 mg de fumarato de tenofovir disoproxil, hemifumarato de tenofovir disoproxil o tenofovir disoproxil. En ciertas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 fumarato de tenofovir disoproxil, hemifumarato de tenofovir disoproxil, o tenofovir disoproxil. En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxil, hemifumarato de tenofovir disoproxil o tenofovir disoproxil. En ciertas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 250 mg de fumarato de tenofovir disoproxil, hemifumarato de tenofovir disoproxil o tenofovir disoproxil. En ciertas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 150 mg de fumarato de tenofovir disoproxil, hemifumarato de tenofovir disoproxil o tenofovir disoproxil. Un compuesto como se describe se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) son los mismos como si cada combinación de dosis estuviera enumerada de forma específica e individual.

Terapia combinada contra el VIH

[0118] En ciertas formas de realización, se proporciona una forma cristalina del Compuesto I o una composición farmacéutica de la presente invención para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano o animal que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano o animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una forma de realización, se proporciona una forma cristalina del Compuesto I o una composición farmacéutica de la presente invención para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano o animal que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano o animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

[0119] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma cristalina del Compuesto I o una composición farmacéutica de la presente invención para uso en un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para el tratamiento de una infección por VIH.

[0120] En ciertas formas de realización, los compuestos divulgados en el presente documento se formulan como una tableta, que opcionalmente puede contener uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas formas de realización, la tableta puede contener otro ingrediente activo para el tratamiento del VIH, como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos o

nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa de sitio no catalíticos del VIH (o alostéricos), potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

[0121] En determinadas formas de realización, dichos comprimidos son adecuados para una dosificación una vez al día.

[0122] En las formas de realización anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos combinados contra el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, Inhibidores no nucleósidos o no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleósidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores genéticos, editores de genes (como CRISPR/Cas9, nucleasas con dedos de zinc, nucleasas homing, nucleasas sintéticas, TALEN), terapias celulares (como receptores de células T con receptores de antígenos quiméricos, CAR-T, y receptores de células T diseñados, TCR-T), agentes reversiones de latencia, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH (incluidos los inhibidores de la cápside), terapias de base inmunitaria, fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), antagonistas alfa-4/beta-7, anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "tipo anticuerpo", inhibidores de la proteína de matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, peptidil-prolil cis-trans isomerasa Moduladores A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor C5a del complemento, inhibidor de ADN metiltransferasa, moduladores del gen Vif del VIH, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, Moduladores Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3), empalme del VIH-1 inhibidores, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrinas, inhibidores de nucleoproteínas, moduladores del factor de empalme, dominio COMM que contiene moduladores de la proteína 1, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, ICAM-dendrítico 3 inhibidores 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 proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasas, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica del VIH, vacunas contra el VIH y otros agentes terapéuticos contra el VIH y combinaciones de los mismos.

[0123] En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en la combinación de fármacos para el VIH, otros fármacos para el tratamiento del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de integrasa del VIH de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes reversiones de latencia, inhibidores de la cápside, terapias inmunológicas, inhibidores de PI3K, anticuerpos contra el VIH y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", y combinaciones de los mismos.

Fármacos combinados contra el VIH

[0124] Ejemplos de fármacos combinados incluyen ATRIPLA® (efavirenz, fumarato de tenofovir disoproxil y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de tenofovir disoproxil y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de tenofovir disoproxil y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de tenofovir disoproxil 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, tenofovir alafenamida); darunavir, hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina y cobicistat; efavirenz, lamivudina y fumarato de tenofovir disoproxil; lamivudina y fumarato de tenofovir disoproxil; tenofovir y lamivudina; tenofovir alafenamida y emtricitabina; hemifumarato de tenofovir alafenamida y emtricitabina; hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina; hemifumarato de tenofovir alafenamida, 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 fumarato de tenofovir disoproxil; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxil; dolutegravir + lamivudina, lamivudina + abacavir + zidovudina, lamivudina + abacavir, lamivudina + fumarato de tenofovir disoproxil, lamivudina + zidovudina + nevirapina, lopinavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina, lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina, tenofovir + lamivudina y fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina + clorhidrato de rilpivirina, lopinavir, ritonavir, zidovudina y lamivudina; Vacc-4x y romidepsina; y APH-0812.

Inhibidores de la proteasa del VIH

[0125] 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, saquinavir mesilato, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008 y TMC-310911.

Inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH

[0126] Ejemplos de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos o no nucleótidos del VIH incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinano, nevirapina, rilpivirina, ACC-007, AIC-292, KM- 023, PC-1005 y VM-1500.

[0127] Ejemplos de inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen adefovir, adefovir dipivoxil, azvudina, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir disoproxil, 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, orotato de tenofovir disoproxil, fozivudina tidoxil, lamivudina, fosfazida, estavudina, zalcitabina, zidovudina, GS-9131, GS-9148, MK-8504 y KP-1461.

Inhibidores de la integrasa del VIH

[0128] Ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH incluyen elvitegravir, curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenético del ácido cafeico, derivados del éster fenético del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, cabotegravir (inyectable de acción prolongada), derivados de dicetoquinolin-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 estilbenodisulfónico, T-169 y cabotegravir.

[0129] Ejemplos de inhibidores de la integrasa alostéricos o de sitio no catalítico del VIH (NCII) incluyen CX-05045, CX-05168 y CX-14442.

Inhibidores de entrada del VIH

[0130] Ejemplos de inhibidores de la entrada (fusión) del VIH incluyen cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41, inhibidores de unión a CD4, inhibidores de gp120 e inhibidores de CXCR4.

[0131] 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).

[0132] Ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen albuvirtida, enfuvirtida, BMS-986197, enfuvirtida biobetter, enfuvirtida biosimilar, Inhibidores de la fusión VIH-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, trímero PIE-12 y sifuvirtida.

[0133] Ejemplos de inhibidores de la unión de CD4 incluyen ibalizumab y análogos de CADA.

[0134] Ejemplos de inhibidores de gp120 incluyen Radha-108 (receptol) 3B3-PE38, BanLec, nanomedicina a base de bentonita, fostemsavir trometamina, IQP-0831 y BMS-663068.

[0135] Ejemplos de inhibidores de CXCR4 incluyen plerixafor, ALT-1188, péptido N15 y vMIP (Haimipu).

Inhibidores de la maduración del VIH

[0136] Ejemplos de inhibidores de la maduración del VIH incluyen BMS-955176 y GSK-2838232.

Agentes reversiones de latencia

[0137] Ejemplos de agentes reversiones de la latencia incluyen inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), inhibidores del proteosoma como velcade, activadores de la proteína quinasa C (PKC), inhibidores de Smyd2, inhibidores del bromodominio BET 4 (BRD4), ionomicina, PMA, SAHA (ácido suberanilohidroxámico o suberolil, anilida y ácido hidroxámico), AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR- 255, anticuerpos moduladores de IL-15, JQ1, disulfiram, anfotericina B e inhibidores de ubiquitina como análogos de largazol, y GSK-343.

[0138] Ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen romidepsina, vorinostat y panobinostat.

[0139] Ejemplos de activadores de PKC incluyen indolactama, prostratina, ingenol B y DAG-lactonas.

Inhibidores de la cápside

[0140] Ejemplos de inhibidores de la cápsida incluyen inhibidores de la polimerización de la cápsida o compuestos disruptores de la cápsida, inhibidores de la nucleocápside VIH p7 (NCp7) como azodicarbonamida, inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH, AVI-621, AVI-101, AVI- series 201, AVI-301 y AVI-CAN1-15;

5 Terapias basadas en el sistema inmunológico

[0141] Ejemplos de terapias basadas en el sistema inmunológico 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 de muerte celular programada 1 (Pd-1); moduladores del ligando de muerte programado 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 gama; hidroxiurea; micofenolato de mofetilo (MPA) y su derivado éster micofenolato de mofetilo (MMF); ribavirina; rintatolimod, polímero polietilenimina (PEI); gepón; 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 STING, moduladores RIG-I, moduladores NOD2 e IR-103.

[0142] Ejemplos de moduladores TLR8 incluyen motolimod, resiquimod, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463 y los divulgados en US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (VentirxPharma), US20140275167 (Novira terapéuticos), US20130251673 (Novira terapéuticos), Patente de EE. UU. 9670205 (Ciencias de Galaad Inc.), US20160289229 (Gilead Sciences Inc.), Solicitud de patente de EE. UU. n.º 15/692161 (Gilead Sciences Inc.), y Solicitud de patente estadounidense n.º 15/692093 (Gilead Sciences Inc.).

Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

[0143] 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, taselisib, 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.

35 Antagonistas alfa-4/beta-7

[0144] Ejemplos de antagonistas de integrina alfa-4/beta-7 incluyen PTG-100, TRK-170, abrilumab, etrolizumab, carotegrast metil y vedolizumab.

40 Anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos"

[0145] 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 del VIH-1), BMS- 936559, TMB-360 y aquellos dirigidos al VIH gp120 o gp41, moléculas de reclutamiento de anticuerpos dirigidos al VIH, anticuerpos monoclonales anti-CD63, anticuerpos C de virus anti-GB, anti-GP120/CD4, anticuerpos biespecíficos CCR5, anticuerpos del dominio único anti-nef, anticuerpo anti-Rev, anticuerpos anti-CD18 derivados de camélidos, anticuerpos anti-ICAM-1 derivados de camélidos, DCVax-001, anticuerpos dirigidos a gp140, anticuerpos terapéuticos contra el VIH basados en gp41, mAb humanos recombinantes (PGT-121), ibalizumab, Immuglo y MB-66.

[0146] Ejemplos de aquellos 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, VRCHIVMAB080- 00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, MGD-014 y VRC07. Ejemplos de anticuerpos biespecíficos contra el VIH incluyen MGD014.

Potenciadores farmacocinéticos

[0147] Ejemplos de potenciadores farmacocinéticos incluyen cobicistat y ritonavir.

60 Vacunas contra el VIH

[0148] Ejemplos de vacunas contra el VIH incluyen vacunas peptídicas, vacunas de proteínas de subunidades recombinantes, vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas con péptidos derivados de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC VIH (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna monomérica gp120 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 multiclado (rAdS), Pennvax-G, Pennvax-GP, vacuna VIH-TriMix-ARNm, VIH-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas adyuvantes poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacuna mordaza rVSVIN VIH-1, vacuna SeVGag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, VIHAX, VIHAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNAHIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clado 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.MOS1.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 vacuna de pseudovirión, CombiVICHvac, vacuna de fusión LFn-p24 B/C, vacuna de ADN basada en GTU, ADN gag/pol/nef/env de la vacuna contra el VIH, vacuna anti-TAT contra el VIH, vacuna de polipéptidos conjugados, vacunas de células dendríticas, vacuna de ADN basada en gag, vacuna GI- 2010, vacuna gp41 contra el VIH-1, vacuna contra el VIH (adyuvante PIKA), vacunas peptídicas híbridas con epítipo I i-key/MHC clase II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacuna Env multiclado, vacuna MVA, Pennvax-GP, vacuna mordaza contra el VIH con vector HCMV deficiente en pp71, vacuna peptídica recombinante (infección por VIH), NCI, vacuna contra el VIH rgp160, vacuna contra el VIH RNActive, SCB-703, vacuna Tat Oyi, TBC-M4, vacuna terapéutica contra el VIH, UBI VIH gp120, Vacc-4x + romidepsina, vacuna polipeptídica variante gp120, rAd5 gagpol vacuna env A/B/C, DNA.HTI y MVA.HTI.

Agentes terapéuticos adicionales contra el VIH

[0149] Ejemplos de agentes terapéuticos para el VIH adicionales incluyen los compuestos divulgados en el documento WO 2004/096286 (Gilead Ciencias), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pensilvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) y WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

[0150] Ejemplos de otros fármacos para tratar el VIH incluyen acemanano, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimune, metenkefalina, naltrexona, prolantina, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, ácido 1,5-dicafeoilquinico, rHIV7-shl-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

[0151] 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 inmunológico del sujeto para mejorar la respuesta inmune a las células infectadas, o activar el propio sistema inmunológico 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 capacidad de respuesta inmune endógena contra la infección.

[0152] Ejemplos de terapia con células dendríticas incluyen AGS-004.

Editores de genes

[0153] Ejemplos de sistemas de edición de genes incluyen un sistema CRISPR/Cas9, un sistema de nucleasa de dedos de zinc, un TALEN sistema, un sistema de endonucleasas homing y un sistema de meganucleasa.

[0154] Ejemplos de sistemas CRISPR/Cas9 dirigidos al VIH incluyen EBT101.

Terapia con células CAR-T

[0155] La terapia con células CAR-T incluye una población de células efectoras inmunitarias diseñadas para expresar un antígeno quimérico receptor (CAR), en el que el CAR comprende un dominio de unión al 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 la membrana en gp41. La célula efectora inmune es una célula T o una célula NK. En algunas formas de realización, la célula T es una célula T CD4+, una célula T CD8+ o una combinación de las mismas.

[0156] Ejemplos de VIH CAR-T incluyen VC-CAR-T.

Terapia con células TCR-T

[0157] La terapia con células TCR-T incluye células T diseñadas para atacar los péptidos derivados del VIH presentes en la superficie de las células infectadas por el virus.

[0158] Un experto en la técnica apreciará que se pueden incluir los agentes terapéuticos adicionales enumerados anteriormente en más de una de las clases mencionadas anteriormente. Las clases particulares no pretenden limitar la funcionalidad de esos compuestos enumerados en esas clases.

[0159] En una forma de realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es combinado con un nucleósido del VIH o un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa y un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa. En otra forma de realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor del VIH nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa, y un compuesto inhibidor de proteasa del VIH. En una forma de realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor del VIH de nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa y potenciador farmacocinético. En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con al menos un inhibidor de nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra forma de realización, un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa.

[0160] En una forma de realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es combinado con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ATRIPLA® (efavirenz, fumarato de tenofovir disoproxil y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de tenofovir disoproxil y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de tenofovir disoproxil y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de tenofovir disoproxil 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, tenofovir alafenamida); adefovir; adefovir dipivoxilo; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; tenofovir disoproxil; fumarato de tenofovir disoproxil; tenofovir alafenamida; hemifumarato de tenofovir alafenamida; 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; fosamprenavir cálcico efavirenz; etravirina; nelfinavir; mesilato de nelfinavir; interferón; didanosina; estavudina; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleucina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y fumarato de tenofovir disoproxil; efavirenz, lamivudina, y fumarato de tenofovir disoproxil; fosfazida; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir; y abacavir sulfato.

[0161] En una forma de realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es combinado con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir disoproxil, hemifumarato de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o bictegravir.

[0162] En una forma de realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es combinado con tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o bictegravir.

[0163] En una forma de realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es combinado con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo formado por sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida y bictegravir y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

[0164] En una forma de realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es combinado con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida y bictegravir y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

[0165] En determinadas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-

10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30 o 10-30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de tenofovir fumarato de alafenamida, hemifumarato de alafenamida de tenofovir o alafenamida de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto descrito en el presente documento se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (p. ej., de 1 mg a 500 mg de compuesto) al igual que si cada combinación de dosis fuera específica e individualmente enumerada.

[0166] En determinadas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de fumarato de tenofovir disoproxil, hemifumarato de tenofovir disoproxil o tenofovir disoproxil, y 200 mg de emtricitabina. En determinadas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400 o 250-400 mg de fumarato de tenofovir disoproxil, hemifumarato de tenofovir disoproxil o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En ciertas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxil, hemifumarato de tenofovir disoproxil o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se describe en este documento se puede combinar con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 500 mg de compuesto) al igual que si cada combinación de dosis estuviera enumerada de manera específica e individual.

Terapia combinada contra el VHB

[0167] En ciertas formas de realización, se proporciona una forma cristalina del Compuesto I o una composición farmacéutica de la presente invención para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VHB en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales. En una forma de realización, se proporciona una forma cristalina del Compuesto I o una composición farmacéutica de la presente invención para usar en un método para tratar una infección por VHB en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

[0168] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma cristalina del Compuesto I o una composición farmacéutica de la presente invención para usar en un método para tratar una infección por VHB, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales que sean adecuados para tratar una infección por VHB.

[0169] Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar o combinar con uno o más de un agente quimioterapéutico, un inmunomodulador, un agente inmunoterapéutico, un anticuerpo terapéutico, una vacuna terapéutica, un anticuerpo biespecífico y proteína terapéutica "similar a un 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 con dedos de zinc, endonucleasas homing, nucleasas sintéticas, TALEN), terapias celulares como CAR-T (receptor de antígeno quimérico de células T) y agente TCR-T (un receptor de células T diseñado) o cualquier combinación de los mismos.

[0170] En ciertas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento se formula como una tableta, que opcionalmente puede contener uno o más compuestos útiles para tratar el VHB. En ciertas formas de realización, la tableta puede contener otro activo ingrediente para el tratamiento del VHB, como inhibidores de la 3-dioxigenasa (IDO), modulador de la apolipoproteína A1, inhibidores de la 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, agonistas y moduladores de CD4, compuestos dirigidos a HBcAg, compuestos dirigidos al antígeno central de la hepatitis B (HBcAg), moduladores alostéricos de la proteína central, ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) inhibidores de la ciclofilina, inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (ipi4), inhibidor de la ADN polimerasa, modulador de endonucleasa, modificadores epigenéticos, agonista del receptor Farnesol X, inhibidores de HBsAg, secreción de HBsAg o inhibidores del ensamblaje, inhibidores de la ADN polimerasa del VHB, inhibidores de la replicación del VHB, inhibidores de la ARNasa del VHB, inhibidores de entrada viral del VHB de la hepatitis B, inhibidores de HBx, modulador de la proteína de la envoltura grande de la hepatitis B, estimulador de la proteína de la 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 antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) de la secreción o ensamblaje, 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, inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1, inhibidor de la hialuronidasa, inhibidores de IAP, agonista de IL-2, agonista de IL-7, inmunomoduladores, inhibidores de indoleamina-2, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, ligando de interleucina-2, inhibidores de ipi4, inhibidores de lisina desmetilasa, inhibidores de histona desmetilasa, inhibidores de KDM1, inhibidores de KDMS, inhibidores del miembro 1 de la subfamilia G del receptor similar a la lectina de células asesinas, inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, linfotóxina beta activadores de receptores, moduladores de Axl, 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 GITR, 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, polipéptido cotransportador de taurocolato de Na⁺ (NTCP), inhibidores del receptor de células asesinas naturales 2B4, estimulador del gen NOD2, inhibidor de nucleoproteína, nucleoproteína moduladores, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidor de peptidilprolil isomerasa, fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K), estimulador del gen 1 inducible por ácido retinoico, inhibidor de la transcriptasa inversa, inhibidor de ribonucleasa, inhibidor de la ARN ADN polimerasa, inhibidor del gen SLC10A1, miméticos SMAC, inhibidor de la tirosina quinasa Src, estimulador del interferón agonistas del gen (STING), estimuladores de NOD1, inhibidor de la glicoproteína CD28 de la superficie de las células T, glicoproteína CD8 de la superficie de las células T modulador, 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 viral y combinaciones de los mismos.

Fármacos combinados contra el VHB

[0171] Ejemplos de fármacos combinados para el tratamiento del VHB incluyen TRUVADA® (fumarato de tenofovir disoproxil y emtricitabina); ABX-203, lamivudina y PEG-IFN-alfa; ABX-203 adefovir y PEG-IFN-alfa; e INO-1800 (INO-9112 y RG7944).

Otros fármacos contra el VHB

[0172] 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 (gentiopirósido), JNJ-56136379, nitazoxanida, birinapant, NJK14047, NOV-205 (molixan, BAM-205), oligotida, mivotilato, ferón, 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-ARNn, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbama, IBPB-006IA, Hepuyinfe, DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, picrosido, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B, glutatión reducido, RO-6864018, RG-7834, UB-551 y ZH-2N, y los compuestos divulgado en US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164, WO2016023877, US2015252057A (Roche), WO16128335A1 (Roche), WO16120186A1 (Roche), US2016237090A (Roche), WO16107833A1 (Roche), WO16107832A1 (Roche), US2016176899A (Roche), WO16102438A1 (Roche), WO16012470A1 (Roche), US2016220586A (Roche) y US2015031687A (Roche).

Vacunas contra el VHB

[0173] Las vacunas contra el VHB incluyen vacunas tanto profilácticas como terapéuticas. Ejemplos de vacunas profilácticas contra el VHB incluyen Vaxelis, Hexaxim, Heplisav, Mosquirix, vacuna DTwP-HBV, Bio-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), vacuna DTwP-HepB-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, hepatitis B vacuna profiláctica (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 Hansenal polimorfa, intramuscular, Hualan Biological Engineering), vacuna recombinante de antígeno de superficie contra 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, Comvac, vacuna DTP-Hib-VHB, vacuna DTP-HBV, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivax HB, GerVax, vacuna DTwP-Hep B-Hib, Bilive, Hepavax-Gene, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B+, Fendrix, DTwP-HepB-Hib, ADN-001, Shan5, Shan6, vacuna rHBsAG, vacuna pentavalente de HBI, LBVD, Infanrix HeXa y vacuna DTaP-rHB-Hib.

[0174] 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/antígeno, vacuna con adyuvante 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 VHB.

Inhibidores de la polimerasa de ADN del VHB

[0175] Ejemplos de inhibidores de la ADN polimerasa del VHB incluyen adefovir (HEPSERA®), emtricitabina (EMTRIVA®), fumarato de tenofovir disoproxil (VIREAD®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, tenofovir dipivoxil, fumarato de tenofovir dipivoxil, tenofovir octadeciloietilo éster, CMX-157, besifovir, entecavir (BARACLUDE®), maleato de entecavir, telbivudina

(TYZEKA®), filocilovir, pradefovir, clevudina, ribavirina, lamivudina (EPIVIR-HBV®), fosfazida, famciclovir, fusolina, metacavir, SNC-019754, FMCA, AGX- 1009, AR-II-04-26, HIP-1302, aspartato de tenofovir disoproxilo, orotato de tenofovir disoproxilo y HS-10234.

5 Inmunomoduladores

[0176] Ejemplos de inmunomoduladores incluyen rintatolimod, clorhidrato de imidol, ingaron, dermaVir, plaquenil (hidroxicloroquina), proleucina, hidroxiurea, micofenolato de mofetilo (MPA) y su derivado éster, micofenolato de mofetilo. (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 del receptor tipo toll (TLR)

[0177] Los moduladores TLR incluyen moduladores de TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 y TLR13. Ejemplos de moduladores de TLR3 incluyen rintatolimod, poli-ICLC, RIBOXXON®, Apoxsim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475 y ND-1.1.

[0178] Ejemplos de moduladores 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 descritos en US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences) y US20090047249 (Gilead Sciences).

[0179] Ejemplos de moduladores TLR8 incluyen motolimod, resiquimod, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463, y los compuestos divulgados en US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), Patente estadounidense N° 9670205, US20160289229, Solicitud de Patente de EE. UU. N° 15/692161 y la solicitud de patente estadounidense N° 15/692093.

[0180] Ejemplos de moduladores 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), litemimod y CYT-003-QbG10.

[0181] Ejemplos de moduladores de TLR7, TLR8 y TLR9 incluyen los compuestos divulgados en el documento WO2017047769 (Teika Seiyaku), WO2015014815 (Janssen), WO2018045150 (Gilead Sciences Inc), WO2018045144 (Gilead Sciences Inc), WO2015162075 (Roche), WO2017034986 (Universidad de Kansas), WO2018095426 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd), WO2016091698 (Roche), WO2016075661 (GlaxoSmithKline Biologicals), WO2016180743 (Roche), WO2018089695 (Dynavax Technologies), WO2016055553 (Roche), WO2015168279 (Novartis), WO2016107536 (Medshine Discovery), WO2018086593 (Livo (Shanghai) Pharmaceutical), WO2017106607 (Merck), WO2017061532 (Sumitomo Dainippon Pharma), WO2016023511 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical), WO2017076346 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical), WO2017046112 (Roche), WO2018078149 (Roche), WO2017040233 (3M Co), WO2016141092 (Gilead Sciences), WO2018049089 (Bristol Myers Squibb), WO2015057655 (Eisai Co Ltd), WO2017001307 (Roche), WO2018005586 (Bristol Myers Squibb), WO2017040233 (3M Co), WO2017163264 (Consejo de Investigación Científica e Industrial (India)), WO2018046460 (GlaxoSmithKline Biologicals), WO2018047081 (Novartis), WO2016142250 (Roche), WO2015168269 (Novartis), WO201804163 (Roche), WO2018038877 (3M Co), WO2015057659 (Eisai Co Ltd), WO2017202704 (Roche), WO2018026620 (Bristol Myers Squibb), WO2016029077 (Janus Biotherapeutics), WO201803143 (Merck), WO2016096778 (Roche), WO2017190669 (Shanghai De Novo Pharmatech), US09884866 (Universidad de Minnesota), WO2017219931 (Sichuan KelunBiotech Biopharmaceutical), WO2018002319 (Janssen Sciences), WO2017216054 (Roche), WO2017202703 (Roche), WO2017184735 (IFM Therapeutics), WO2017184746 (IFM Terapéutica), WO2015088045 (Takeda Pharmaceutical), WO2017038909 (Takeda Pharmaceutical), WO2015095780 (Universidad de Kansas), WO2015023958 (Universidad de Kansas).

Ligandos del receptor de interferón alfa

[0182] Ejemplos de ligandos del receptor de interferón alfa incluyen interferón alfa-2b (INTRON A®), interferón alfa-2a pegilado (PEGASYS®), interferón alfa-1b pegilado, interferón alfa 1b (HAPGEN®), Veldona, Infradure, Roferon- A, YPEG-interferón alfa-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a), P-1101, Algeron, Alfarona, Ingaron (interferón gamma), rSIFN-co (interferón supercompuesto recombinante), YPEG-interferón alfa-2b (YPEG-rhIFNalpha-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 (BioGeneric Pharma), interferón-alfa 2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-A, BLAUFERON-B, Intermax Alfa, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, interferon alfa-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronasure, 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 (albúmina sérica humana recombinante proteína de fusión interferón alfa 2a), rHSA-IFN alfa 2b, interferón alfa-(1b, 2a, 2b) 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 hialuronidasa

[0183] Ejemplos de inhibidores de la hialuronidasa incluyen el astodrímero.

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

[0184] Ejemplos de inhibidores de HBsAg incluyen HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-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-9AC'.

[0185] Ejemplos de inhibidores de la secreción de HBsAg incluyen BM601.

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

[0186] Ejemplos de inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (ipi4) incluyen AGEN-2041, AGEN-1884, ipilimumab, belatacept, PSI-001, PRS-010, mAb Probody, tremelimumab y JHL-1155.

Inhibidores de ciclofilina

[0187] Ejemplos de inhibidores de ciclofilina incluyen CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175 y los compuestos descritos en US8513184 (Gilead Sciences), US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences) y US20130344029 (Gilead Sciences).

Inhibidores de la entrada viral del VHB

[0188] Ejemplos de inhibidores de la entrada viral del VHB incluyen Myrcludex B.

Oligonucleótido antisentido dirigido al ARNm viral

[0189] Ejemplos de oligonucleótidos antisentido dirigidos a ARNm viral incluyen ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404, RG-6004.

ARN de interferencia cortos (ARNic) y ddARNi.

[0190] Los ejemplos de ARNic incluyen TKM-HBV (TKM-HepB), ALN-HBV, SR-008, HepB-nRNA y ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467.

[0191] Ejemplos de interferencia de ARN dirigida por ADN (ddARNi) incluyen BB-HB-331.

Moduladores de endonucleasa

[0192] Ejemplos de moduladores de endonucleasa incluyen PGN-514.

Inhibidores de la ribonucleótido reductasa

[0193] Ejemplos de inhibidores de la ribonucleótido reductasa incluyen Trimidox.

Inhibidores del antígeno VHB E

[0194] Ejemplos de inhibidores del antígeno E del VHB incluyen la wogonina.

Inhibidores del ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc)

[0195] Ejemplos de inhibidores de ADNccc incluyen BSBI-25 y CHR-101.

Agonista del receptor farnesoide X

[0196] Ejemplos de agonistas del receptor farnesoide x 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.

Anticuerpos contra el VHB

[0197] Ejemplos de anticuerpos contra el VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B incluyen GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, hepabulina SN IV y terapia con anticuerpos monoclonales totalmente humanos (infección por el virus de la hepatitis B, Humabs BioMed).

[0198] Ejemplos de anticuerpos contra el VHB, incluidos anticuerpos monoclonales y anticuerpos policlonales, incluyen Zuteetra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (Hepatitis B hiperinmune), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, igitibe, Niuliva, CT-P24, inmunoglobulina contra la hepatitis B (intravenosa, pH4, infección por VHB, productos sanguíneos del RAAS de Shanghai) y Fovepta (BT-088).

[0199] Los anticuerpos monoclonales totalmente humanos incluyen el HBC-34.

Antagonistas de quimiocinas CCR2

[0200] Ejemplos de antagonistas de quimiocinas CCR2 incluyen propagermanio.

Agonistas de timosina

[0201] Ejemplos de agonistas de timosina incluyen timalfasina, timosina alfa 1 recombinante (GeneScience).

Citoquinas

[0202] Ejemplos de citocinas 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.

Moduladores de nucleoproteínas

[0203] Los moduladores de nucleoproteínas pueden ser inhibidores de la proteína del núcleo del VHB o de la cápside. Ejemplos de moduladores de nucleoproteína incluyen GS-4882, AB-423, AT-130, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, AL-3778, BAY 41-4109, morfotiadina, mesilato, ARB-168786, ARB-880, JNJ-379, RG-7907, HEC-72702, AB-506, ABI-H0731, JNJ-440, ABI-H2158 y DVR-23.

[0204] Los ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen los compuestos divulgados en US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), US20140343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), US20130267517 (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), WO2017198744 (Roche), US 20170334882 (Novira), US 20170334898 (Roche), WO2017202798 (Roche), WO2017214395 (Enanta), WO2018001944 (Roche), WO2018001952 (Roche), WO2018005881 (Novira), WO2018005883 (Novira), WO2018011100 (Roche), WO2018011160 (Roche), WO2018011162 (Roche), WO2018011163 (Roche), WO2018036941 (Roche), WO2018043747 (Univ. de Kioto), US20180065929 (Janssen), WO2016168619 (Universidad de Indiana), WO2016195982 (The Penn State Foundation), WO2017001655 (Janssen), WO2017048950 (Assembly Biosciences), WO2017048954 (Assembly Biosciences), WO2017048962 (Assembly Biosciences), US20170121328 (Novira), US20170121329 (Novira).

[0205] Los ejemplos de inhibidores de la transcripción incluyen los compuestos divulgados en los documentos WO2017013046 (Roche), WO2017016960 (Roche), WO2017017042 (Roche), WO2017017043 (Roche), WO2017061466 (Toyoma Chemicals), WO2016177655 (Roche), WO2016161268 (Enanta), WO2017001853 (Redex Pharma), WO2017211791 (Roche), WO2017216685 (Novartis), WO2017216686 (Novartis), WO2018019297 (Ginkgo Pharma), WO2018022282 (Newave Pharma), US20180030053 (Novartis), WO2018045911 (Zhejiang Pharma).

Estimuladores del gen 1 inducibles por ácido retinoico

[0206] 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.

Estimuladores NOD2

[0207] Ejemplos de estimuladores de NOD2 incluyen SB-9200.

Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

[0208] 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 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.

Inhibidores de la vía de la indoleamina-2,3-dioxigenasa (IDO)

[0209] 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 descritos en US20100015178. (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), y WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.).

Inhibidores de PD-1

[0210] Ejemplos de inhibidores de PD-1 incluyen cemiplimab, nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BGB-108, STIA1014, 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 JNJ-63723283, GLS-010 (WBP-3055), CX-072, AGEN-2034, GNS-1480 (antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico; inhibidor del ligando 1 de muerte celular programada), CS-1001, M-7824 (proteína de fusión bifuncional PD-L1/TGF-β), Genolimzumab, BMS-936559.

Inhibidores de PD-L1

[0211] 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.

[0212] Los ejemplos de inhibidores de PD-1 incluyen los compuestos divulgados en el documento WO2017112730 (Incyte Corp), WO2017087777 (Incyte Corp), WO2017017624, WO2014151634 (Bristol Myers Squibb Co), WO201317322 (Bristol Myers Squibb Co), WO2018119286 (Incyte Corp), WO2018119266 (Incyte Corp), WO2018119263 (Incyte Corp), WO2018119236 (Incyte Corp), WO2018119221 (Incyte Corp), WO2018118848 (Bristol Myers Squibb Co), WO20161266460 (Bristol Myers Squibb Co), WO2017087678 (Bristol Myers Squibb Co), WO2016149351 (Bristol Myers Squibb Co), WO2015033299 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015179615 (Eisai Co Ltd; Eisai Research Institute), WO2017066227 (Bristol Myers Squibb Co), WO2016142886 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2016142852 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2016142835 (Aurigene Discovery Technologies Ltd; individuo), WO2016142833 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018085750 (Bristol Myers Squibb Co), WO2015033303 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2017205464 (Incyte Corp), WO2016019232 (3M Co; Individual; Texas A&M University System), WO2015160641 (Bristol Myers Squibb Co), WO2017079669 (Incyte Corp), WO2015033301 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015034820 (Bristol Myers Squibb Co), WO2018073754 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2016077518 (Bristol Myers Squibb Co), WO2016057624 (Bristol Myers Squibb Co), WO2018044783 (Incyte Corp), WO2016100608 (Bristol Myers Squibb Co), WO2016100285 (Bristol Myers Squibb Co), WO2016039749 (Bristol Myers Squibb Co), WO2015019284 (Cambridge Enterprise Ltd), WO2016142894 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015134605 (Bristol Myers Squibb Co), WO2018051255 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018051254 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2017222976 (Incyte Corp), WO2017070089 (Incyte Corp), WO2018044963 (Bristol Myers Squibb Co), WO2013144704 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018013789 (Incyte Corp), WO2017176608 (Bristol Myers Squibb Co), WO2018009505 (Bristol Myers Squibb Co), WO2011161699 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015119944 (Incyte Corp; Merck Sharp & Dohme Corp), WO2017192961 (Incyte Corp), WO2017106634 (Incyte Corp), WO2013132317 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2012168944 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015036927 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015044900 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018026971 (Arising International).

Timosina alfa-1 recombinante

[0213] Ejemplos de timosina alfa-1 recombinante incluyen NL-004 y timosina alfa-1 PEGilada.

Inhibidores de la tirosina quinasa (BTK) de Bruton

[0214] 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 US20140330015 (Ono Pharmaceutical), US20130079327 (Ono Pharmaceutical), y US20130217880 (Ono Pharmaceutical).

Inhibidores de KDM

[0215] Los ejemplos de inhibidores de KDM5 incluyen los compuestos divulgados en el documento 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).

[0216] Los ejemplos de inhibidores de KDM1 incluyen los compuestos descritos en US9186337B2 (Oryzon Genomics), GSK- 2879552 y RG-6016.

Agonistas de STING

[0217] Los ejemplos de agonistas de STING incluyen SB-11285, AdvCA0848, STINGVAX y los compuestos descritos en WO 2018065360 ("Biolog Life Science Institute Forschungslabor und Biochemica-Vertrieb GmbH, Alemania), WO 2018009466 (Aduro Biotech), WO 2017186711 (InvivoGen), WO 2017161349 (Sensor inmunológico), WO 2017106740 (Aduro Biotech), US 20170158724 (Glaxo Smithkline), WO 2017075477 (Aduro Biotech), US 20170044206 (Merck), WO 2014179760 (Universidad de California), WO2018098203 (Janssen), WO2018118665 (Merck), WO2018118664 (Merck), WO2018100558 (Takeda), WO2018067423 (Merck), WO2018060323 (Boehringer).

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI)

[0218] Los ejemplos de NNRTI incluyen los compuestos descritos en los documentos WO2018118826 (Merck), WO2018080903 (Merck), WO2018119013 (Merck), WO2017100108 (Idenix), WO2017027434 (Merck), WO2017007701 (Merck), WO2008005555 (Gilead).

Inhibidores de la replicación del VHB

[0219] Ejemplos de inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B incluyen isotiafludina, IQP-HBV, RM-5038 y Xingantie.

Inhibidores de arginasa

[0220] Ejemplos de inhibidores de la arginasa incluyen CB-1158, C-201 y resminostat.

Terapia génica y terapia celular

[0221] 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 inmunológico del paciente para mejorar la respuesta inmune a las células infectadas, o activar el propio sistema inmunológico 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 capacidad de respuesta del sistema inmunológico endógeno frente a la infección.

Editores de genes

[0222] Ejemplos de sistemas de edición del genoma incluyen un sistema CRISPR/Cas9, un sistema de nucleasa con dedos de zinc, un sistema TALEN, un sistema de endonucleasas homing y un sistema de meganucleasa; por ejemplo, eliminación de ADNccc mediante escisión dirigida, y alterar uno o más de los genes virales del virus de la hepatitis B (VHB). Alterar (p. ej., noquear y/o derribar) el gen *PreC*, *C*, *X*, *PreS1*, *PreS2*, *S*, *P* o *SP* se refiere a (1) reducir o eliminar *PreC*, *C*, *X*, *PreS1*, *PreS2*, *S*, *P* o *Expresión del gen SP*, (2) que interfiere con *Precore*, *Core*, proteína *X*, proteína de superficie larga, proteína de superficie media, proteína *S* (también conocido como antígeno HBs y HBsAg), proteína polimerasa y/o función de la proteína empalmada de la hepatitis B (HBe, HBc, HBx, *PreS1*, *PreS2*, *S*, *Pol* y/o HBSP o (3) reducir o eliminar la concentración intracelular, sérica y/o intraparenquimatosa. niveles de proteínas HBe, HBc, HBx, LHB, MHB, SHB, *Pol* y/o HBSP. La eliminación de uno o más de los *PreC*, *C*, Los genes *X*, *PreS1*, *PreS2*, *S*, *P* y/o *SP* se realizan dirigiéndose a los genes dentro del ADNccc del VHB y/o ADN del VHB integrado.

Terapia con células CAR-T

[0223] La terapia con células T con CAR incluye una población de células efectoras inmunitarias diseñadas para expresar un antígeno quimérico receptor (CAR), en el que el CAR comprende un dominio de unión al antígeno del VHB. La célula efectora inmune es una célula T o una célula NK. En algunas formas de realización, 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 con células TCR-T

[0224] La terapia con células T TCR incluye células T que expresan receptores de células T específicos del VHB. Las células TCR-T están diseñadas para dirigirse a los péptidos derivados del VHB presentados en la superficie de las

células infectadas por el virus. En algunas formas de realización, las células T expresan TCR específico del antígeno de superficie del VHB (HBsAg). Ejemplos de terapia TCR-T dirigida al tratamiento del VHB incluyen LTCR-H2-1.

[0225] En otra forma de realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB, uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consisten en inmunomoduladores, moduladores de TLR, inhibidores de HBsAg, inhibidores de la secreción o ensamblaje de HBsAg, Vacunas terapéuticas VHB, anticuerpos contra el VHB, incluidos los anticuerpos contra el VHB que se dirigen 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 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 de IDO, y estimuladores de NOD2, y uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de entrada de virus del VHB, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie de el virus de la hepatitis B, ARN_{ic}, agentes de terapia génica miARN, ARN_{hc}, inhibidores de KDM5 y moduladores de nucleoproteínas (moduladores de la proteína del núcleo o de la cápside del VHB).

[0226] En otra forma de realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado de el grupo formado por: inmunomoduladores, moduladores de TLR, inhibidores del HBsAg, vacunas terapéuticas contra el VHB, anticuerpos contra el VHB incluidos los anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y los anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" (como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab, o anticuerpos similares a TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de RIG-I como receptores, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de arginasa, inhibidores de PI3K, inhibidores de IDO y estimuladores de NOD2.

[0227] En otra forma de realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo consiste en: inhibidores de la entrada viral del VHB, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, anticuerpos contra el VHB dirigido a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARN_{ic}, agentes de terapia génica miARN, ARN_{hc}, inhibidores de KDM5, y moduladores de nucleoproteínas (inhibidores de la proteína del núcleo del VHB o de la cápside).

[0228] En una forma de realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es combinado con compuestos tales como los descritos en Publicación de EE. UU. N° 2010/0143301 (Gilead Sciences), Publicación de EE. UU. N° 2011/0098248 (Gilead Sciences), Publicación de EE. UU. N° 2009/0047249 (Gilead Sciences), EE. UU. Patente N° 8722054 (Gilead Sciences), Publicación de EE. UU. N° 2014/0045849 (Janssen), Publicación de EE. UU. N° 2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), Publicación de EE. UU. N° 2014/0350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), Publicación de EE. UU. N° 2008/0234251 (Array Biopharma), Publicación de EE. UU. N° 2008/0306050 (Array Biopharma), Publicación de EE. UU. N° 2010/0029585 (Ventirx Pharma), Publicación de EE. UU. N° 2011/0092485 (Ventirx Pharma), Publicación de EE. UU. N° 2011/0118235 (Ventirx Pharma), Publicación de EE. UU. N° 2012/0082658 (Ventirx Farmacéutica), Publicación de EE. UU. N° 2012/0219615 (Ventirx Pharma), Publicación de EE. UU. N° 2014/0066432 (Ventirx Pharma), Publicación de EE. UU. N° 2014/0088085 (Ventirx Pharma), Publicación de EE. UU. N° 2014/0275167 (Novira Therapeutics), Publicación de EE. UU. N° 2013/0251673 (Novira Therapeutics), Patente de EE. UU. N° 8513184 (Gilead Sciences), Publicación de EE. UU. N° 2014/0030221 (Gilead Sciences), Publicación de EE. UU. N° 2013/0344030 (Gilead Sciences), Publicación de EE. UU. N° 2013/0344029 (Gilead Sciences), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), Publicación de EE. UU. N° 2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), Publicación de EE. UU. 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 EE. UU. N° 2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), Publicación de EE. UU. N° 2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), Publicación de EE. UU. 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 tratar el VHB y combinaciones de los mismos.

Terapia combinada contra el cáncer

[0229] En una forma de realización, el compuesto de la divulgación se puede emplear con otros métodos terapéuticos de tratamiento del cáncer. Preferiblemente, se contempla la terapia combinada con tratamientos quimioterapéuticos, hormonales, de anticuerpos, quirúrgicos y/o de radiación.

5 **[0230]** En algunas formas de realización, la terapia anticancerígena adicional es cirugía y/o radioterapia.

[0231] En algunas formas de realización, la terapia anticancerígena adicional es al menos un medicamento contra el cáncer adicional.

10 **[0232]** En algunas formas de realización, se proporciona una combinación que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un medicamento contra el cáncer adicional.

15 **[0233]** En algunas formas de realización, se proporciona una combinación que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un medicamento contra el cáncer adicional, para uso en terapia.

20 **[0234]** Ejemplos de otros fármacos contra el cáncer incluyen sustancias intercaladas tales como antraciclina, doxorubicina, idarrubicina, epirubicina y daunorrubicina; inhibidores de la topoisomerasa tales como irinotecán, topotecán, camptotecina, lamelarina D, etopósido, tenipósido, mitoxantrona, amsacrina, elipticinas y ácido aurintricarboxílico; compuestos de nitrosourea tales como carmustina (BCNU), lomustina (CCNU) y estreptozocina; mostazas nitrogenadas tales como ciclofosfamida, mecloretamina, uramustina, bendamustina, melfalán, clorambucilo, mafosfamida, trofosfamida e ifosfamida; alquilsulfonatos tales como busulfano y treosulfano; agentes alquilantes tales como procarbazona, dacarbazina, temozolomida y tiotepa; análogos del platino tales como cisplatino, carboplatino, nedaplatino, oxaliplatino, satraplatino y tetranitrato de triplatino; fármacos disruptores de microtúbulos tales como vinblastina, colcemid y nocodazol; antifolatos como metotrexato, aminopterina, diclorometotrexato, pemetrexed, raltitrexed y pralatrexato; análogos de purinas como azatioprina, mercaptopurina, tioguanina, fludarabina, fosfato de fludarabina, pentostatina y cladribina; análogos de pirimidina como 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-azauracilo, gemcitabina; esteroides tales como gestagene, andrógeno, glucocorticoides, dexametasona, prednisolona y prednisona; anticuerpos anticancerígenos tales 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 de anticuerpo-fármaco; péptidos anticancerígenos tales como péptidos marcados radiactivamente y conjugados de péptido-fármaco; y taxanos y análogos de taxanos tales como paclitaxel y docetaxel.

35 **[0235]** En ciertas formas de realización, se proporciona una forma cristalina del Compuesto I de una composición farmacéutica o la presente invención para usar en un método para tratar o prevenir un trastorno hiperproliferativo o cáncer en un ser humano o animal que tiene o está en riesgo de tener el trastorno hiperproliferativo o cáncer, que comprende administrar al ser humano o animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una forma de realización, se proporciona una forma cristalina del Compuesto I de una composición farmacéutica o la presente invención para usar en un método para tratar un trastorno hiperproliferativo o cáncer en un ser humano o animal que tiene o está en riesgo de tener el trastorno hiperproliferativo o cáncer, que comprende administrar al ser humano o animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

50 **[0236]** En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma cristalina del Compuesto I o una composición farmacéutica de la presente invención para usar en un método para tratar un trastorno hiperproliferativo o cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar el trastorno hiperproliferativo o el cáncer.

55 **[0237]** Los compuestos descritos en el presente documento pueden 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 bispecifico y proteína terapéutica "tipo anticuerpo" (como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab), un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC), un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente de anti-proliferación, un virus oncolítico, un modificador o editor de genes (como CRISPR/Cas9, nucleasas con dedos de zinc o nucleasas sintéticas, TALEN), un agente inmunoterapéutico de células T CAR (receptor de antígeno quimérico), un receptor de células T diseñado (TCR-T), o cualquier combinación de los mismos. Estos agentes terapéuticos pueden estar en forma de compuestos, anticuerpos, polipéptidos o polinucleótidos. En una forma de realización, se proporciona en el presente documento un producto que comprende un compuesto descrito en el presente documento y un agente terapéutico adicional como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

[0238] El uno o más agentes terapéuticos incluyen, entre otros, un inhibidor, agonista, antagonista, ligando, modulador, estimulador, bloqueador, activador o supresor de un gen, ligando, receptor, proteína o factor. Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos adicionales incluyen: gen homólogo 1 del oncogén viral de la leucemia murina de Abelson (ABL, tal como ABL1), acetil-CoA carboxilasa (tal como ACC1/2), quinasa CDC activada (ACK, tal como ACK1), adenosina desaminasa, receptor de adenosina (como A2B, A2a, A3), adenilato ciclasa, ADP ribosil ciclasa-1, receptor de hormona adrenocorticotrófica (ACTH), aerolisina, gen AKT1, proteína quinasa Alk-5, fosfatasa alcalina, adrenoceptor alfa 1, alfa 2 adrenoceptor, 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 homóloga 1 (AKT) del oncogén viral del timoma murino (como AKT1, AKT2, AKT3), gen de la apolipoproteína AI (APOA1), factor inductor de apoptosis, proteína de apoptosis (como 1, 2), quinasa reguladora de señales de apoptosis (ASK, como ASK1), arginasa (I), arginina deiminasa, aromatasas, gen homólogo de asteroide 1 (ASTE1), ataxia telangiectasia y serina/treonina proteína quinasa relacionada con Rad 3 (ATR), proteína quinasa Aurora (como 1, 2), receptor de tirosina quinasa Axl, repetición IAP baculoviral que contiene el gen 5 (BIRCS), Basigin, gen del linfoma de células B 2 (BCL2), componente de unión 3 de Bcl2, proteína Bcl2, gen BCL2L11, proteína y gen BCR (región de grupo de punto de interrupción), adrenoceptor beta, Betacatenina, antígeno de linfocitos B CD19, antígeno de linfocitos B CD20, molécula de adhesión de células de linfocitos B, ligando estimulador de linfocitos B, ligando de proteína morfogenética ósea-10, modulador del ligando de proteína morfogenética ósea-9, proteína braquiury, receptor de bradicinina, protooncogén B-Raf (BRAF), tirosina quinasa Bcr-Abl, bromodominio y dominio externo (BET) que contiene proteína (como BRD2, BRD3, BRD4), tirosina quinasa de Bruton (BTK), calmodulina, proteína quinasa dependiente de calmodulina (CaMK, como CAMKII), antígeno 2 del cáncer de testículo, antígeno de testículo del cáncer NY-ESO-1, gen del antígeno 1B de cáncer/testículo (CTAG1), receptor de cannabinoides (como CB1, CB2), anhidrasa carbónica, caseína quinasa (CK, como como CKI, CKII), caspasa (como caspasa-3, caspasa-7, caspasa-9), cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis de caspasa 8-regulador similar a CASP8-FADD, proteína 15 del dominio de reclutamiento de caspasa, cathepsina G, gen CCRS, quinasa activadora de CDK (CAK), quinasa de punto de control (como CHK1, CHK2), receptor de quimiocina (motivo CC) (como CCR2, CCR4, CCR5), receptor de quimiocina (motivo CXC) (como CXCR4, CXCR1 y CXCR2), ligando de quimiocina CC21, receptor de colecistoquinina CCK2, gonadotropina coriónica, c-Kit (kit de tirosina-proteína quinasa o CD117), Claudin (tipo 6, 18), grupo de diferenciación (CD) como CD4, CD27, CD29, CD30, CD33, CD37, CD40, receptor de 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, antígeno CD117, CD122, CDw123, CD134, CDw137, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD223, CD276; gen clusterina (CLU), clusterina, c-Met (receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR)), complemento C3, factor de crecimiento del tejido conectivo, subunidad 5 del signalosoma COP9, 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 ciclina (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 citocinas-1, señalización de citocinas-3, isocitrato deshidrogenasa citoplasmática, citosina desaminasa, citosina ADN metiltransferasa, T citotóxico proteína de linfocitos-4, gen DDR2, ligando de proteína similar a Delta (como 3, 4), desoxirribonucleasa, ligando de Dickkopf-1, dihidrofolato reductasa (DHFR), dihidropirimidina deshidrogenasa, dipeptidil peptidasa IV, receptor del dominio de discoidina (DDR, como DDR1), proteína de unión al ADN (como HU-beta), proteína quinasa dependiente de ADN, ADN girasa, ADN metiltransferasa, ADN polimerasa (como alfa), ADN primasa, pirofosfatasa dUTP, L-dopacromo tautomerasa, proteína 4 similar a microtúbulos de equinodermo, EGFR receptor de tirosina quinasa, elastasa, factor de elongación 1 alfa 2, factor de elongación 2, endoglina, endonucleasa, endoplasmina, endosialina, endostatina, endotelina (como ET-A, ET-B), potenciador del homólogo 2 de zeste (EZH2), efrina (EPH) tirosina quinasa (como EphA3, EphA4), ligando Ephrin 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), Erb-b2 (homólogo 2 del oncogén viral de la leucemia eritroblástica aviar v-erb-b2) receptor de tirosina quinasa, receptor de tirosina quinasa Erb-b3, receptor de tirosina quinasa Erb-b4, E-selectina, estradiol 17 beta deshidrogenasa, receptor de estrógeno (como alfa, beta), receptor relacionado con estrógenos, gen del factor de iniciación de la traducción eucariota 5A (EIF5A), exportina 1, quinasa relacionada con señales extracelulares (como 1, 2), quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK), factor (como Xa, VIIa), famasoiide x receptor (FXR), ligando Fas, ácido graso sintasa (FASN), ferritina, ligando FGF-2, ligando 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), folato hidrolasa antígeno de membrana prostático específico 1 (FOLH1), receptor de folato (como alfa), folato, transportador de folato 1, tirosina quinasa FYN, aminoácido básico emparejado enzima de escisión (FURIN), betaglucuronidasa, galactosiltransferasa, galectina-3, gangliósido GD2, glucocorticoide, receptor GPCR de proteína relacionada con TNFR inducida por glucocorticoides, glutamato carboxipeptidasa II, glutaminasa, glutatión S-transferasa P, glucógeno sintasa quinasa (GSK, tipo 3-beta), Glypican 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), chaperona molecular, gen groEL2, 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 asociada a HERV-H LTR, hexosa quinasa, receptor de histamina H2, histona metiltransferasa (DOT1L), histona desacetilasa (HDAC, como 1, 2, 3, 6, 10, 11), histona H1, histona H3, HLA antígeno 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 inducible por hipoxia alfa (HIF1 α), gen de transcripción materna impresa (H19), proteína quinasa 1 activada por
mitógenos (MAP4K1), tirosina-proteína quinasa HCK, quinasa I-Kappa-B (IKK, como IKK β), 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,
5 inmunoglobulina (tipo 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 indolaminopirrol 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 de adhesión intercelular 1
10 (ICAM-1), interferón (como alfa, alfa 2, beta, gamma), proteína inducible por interferón ausente en el melanoma 2 (AIM2),
receptor de interferón tipo I, ligando de interleucina 1, receptor de interleucina 13 alfa 2, ligando de interleucina 2, quinasa
4 asociada al receptor de interleucina-1 (IRAK4), interleucina-2, ligando de interleucina-29, isocitrato deshidrogenasa
(como IDH1, IDH2), Janus quinasa (JAK, como JAK1, JAK2), quinasa Jun N terminal, gen de peptidasa 3 relacionada con
calicreína (KLK3), receptor tipo Ig de células asesinas, receptor de dominio de inserción de cinasa (KDR), proteína similar
a kinesina KIF11, gen homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata Kirsten (KRAS), receptor de kisspeptina (KiSS-1),
15 gen KIT, homólogo del oncogén viral del sarcoma felino v-kit Hardy-Zuckerman 4 (KIT) tirosina quinasa, lactoferrina,
lanosterol-14 desmetilasa, proteína 1 relacionada con el receptor de LDL, leucotrieno A4 hidrolasa, listeriolisina, L-
selectina, receptor de la hormona luteinizante, liasa, proteína del gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3), antígeno de
linfocitos 75, Receptor del antígeno 3 de función de los linfocitos, proteína tirosina quinasa (LCK) específica de los
linfocitos, linfotactina, tirosina quinasa Lyn (novela Lck/Yes), lisina desmetilasas (como KDM1, KDM2, KDM4, KDM5,
20 KDM6, A/B/C/D), receptor de lisofosfatidato-1, gen de la familia de proteínas de membrana asociadas a lisosomas (LAMP),
homólogo 2 de lisil oxidasa, proteína lisil oxidasa (LOX), proteína similar a lisil oxidasa (LOXL, como LOXL2), progenitora
hematopoyética quinasa 1 (HPK1), gen del receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (MET), ligando del factor
estimulante de colonias de macrófagos (MCSF), hecho inhibidor de la migración de macrófagos, gen MAGEC1, gen
MAGEC2, proteína Maj o vault, proteína quinasa activada por MAPK (como MK2), receptor Mas acoplado a proteína G
relacionado, metaloproteasa de matriz (MMP, tal como MMP2, MMP9), proteína de diferenciación Mcl-1, proteína de unión
25 a p53 de Mdm2, proteína Mdm4, antígeno de melanoma Melan-A (MART-1), proteína de melanocitos Pmel 17, ligando
de la hormona estimulante de los melanocitos, gen de la familia de antígenos del melanoma A3 (MAGEA3), antígeno
asociado al melanoma (tipo 1,2,3,6), amino oxidasa de cobre de membrana, mesotelina, tirosina quinasa MET, receptor 1
de glutamato metabotrópico, metalorreductasa STEAP1 (seis transmembrana antígeno epitelial de la próstata 1),
metastina, metionina aminopeptidasa-2, metiltransferasa, 3 cetoacil CoA tiolasa mitocondrial, proteína quinasa activada
30 por mitógenos (MAPK), proteína quinasa activada por mitógenos (MEK, como MEK1, MEK2), mTOR (mecanicista objetivo
de rapamicina (serina/treonina quinasa), complejo mTOR (tipo 1, 2), mucina (como 1, SA, 16), homólogo mut T (MTH,
como MTH1), proteína protooncogén Myc, célula mielóide gen de leucemia 1 (MCL1), proteína sustrato de proteína
quinasa C rica en alanina miristoilada (MARCKS), NAD ADP ribosiltransferasa, receptor C del péptido natriurético,
molécula de adhesión de células neuronales 1, receptor de neuroquinina 1 (NK1), receptor de neuroquinina, neuropilina
35 2, NF kappa Proteína activadora B, quinasa 9 relacionada con NIMA (NEK9), óxido nítrico sintasa, receptor de células
NK, receptor NK3, receptor NK activador NKG2 AB, transportador de noradrenalina, Notch (tipo receptor Notch-2, el
receptor Notch-3, el receptor Notch-4 receptor), factor 2 relacionado con el eritroide nuclear 2, factor nuclear (NF) kappa
B, nucleolina, nucleofosmina, linfoma quinasa nucleofosminaplásico (NPM-ALK), 2 oxoglutarato deshidrogenasa, 2,5-
oligoadenilato sintetasa, O-metilguanina ADN metiltransferasa, opioide receptor (como delta), ornitina descarboxilasa,
40 orotato fosforribosiltransferasa, receptor de hormona nuclear huérfano NR4A1, osteocalcina, factor de diferenciación de
osteoclastos, osteopontina, receptor OX-40 (miembro 4 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral
TNFRSF4 o CD134), proteína P3, quinasa p38, p38 MAP quinasa, proteína supresora de tumores p53, ligando de
hormona paratiroidea, receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR, tipo alfa, delta, gamma),
glicoproteína P (tipo 1), homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), fosfoinositida-3
45 quinasa (PI3K como alfa, delta, gamma), fosforilasa quinasa (PK), gen PKN3, factor de crecimiento de placenta, 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 PLK1, quinasa tipo polo (PLK), quinasa
tipo polo 1, poli ADP ribosa polimerasa (PARP, como PARP1, 2 y 3), antígeno expresado preferentemente en el gen del
melanoma (PRAME), proteína de unión a prenilo (PrPB), factor de transcripción probable PML, receptor de progesterona,
50 muerte celular programada 1 (PD-1), inhibidor del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1), gen de prosaposina
(PSAP), receptor de prostanoides (EP4), antígeno prostático específico, fosfatasa ácida prostática, proteasoma, proteína
E7, proteína farnesiltransferasa, proteína quinasa (PK, tipo A, B, C), proteína tirosina quinasa, Proteína tirosina fosfatasa
beta, protooncogén serina/treonina-proteína quinasa (PIM, como PIM-1, PIM-2, PIM-3), P-selectina, purina nucleósido
fosforilasa, receptor purinérgico P2X canal iónico activado por ligando 7 (P2X7)), piruvato deshidrogenasa (PDH), piruvato
55 deshidrogenasa quinasa, piruvato quinasa (PYK), 5-alfa-reductasa, proteína quinasa Raf (como 1, B), gen RAF1, gen
Ras, GTPasa Ras, gen RET, tirosina quinasa Ret receptor, proteína asociada a retinoblastoma, receptor de ácido retinoico
(como gamma), receptor de retinoide X, GTPasa Rheb (homólogo de Ras enriquecido en el cerebro), proteína quinasa 2
asociada a Rho (homólogo de Ras), ribonucleasa, ribonucleótido reductasa (como la subunidad M2), proteína ribosómica
S6 quinasa, ARN polimerasa (tipo I, II), tirosina quinasa Ron (Recepteur d'Origine Nantais), gen ROS1 (protooncogén
60 ROS 1, receptor tirosina quinasa), tirosina quinasa Ros1, factor de transcripción 3 relacionado con Runt, gammasecretasa,
proteína de unión al calcio S100 A9, ATPasa de calcio endoplasmática sarco, proteína segunda activadora de caspasas
derivada de mitocondrias (SMAC), proteína 2 relacionada con frizzled secretada, semaforina-4D, serina proteasa,
serina/treonina quinasa (STK), serina/treonina-proteína quinasa (TBK, como TBK1), transducción y transcripción de
señales (STAT, tipo STAT-1, STAT-3, STAT-5), miembro 7 de la familia de la molécula de activación linfocítica de
65 señalización (SLAM), seis transmembrana gen del antígeno epitelial de la próstata (STEAP), ligando de citocina SL,
receptor 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), esfingomielina sintasa, esfingosina quinasa (como 1, 2), receptor de esfingosina-1-fosfato-1, tirosina quinasa del bazo (SYK), gen SRC, tirosina quinasa Src, gen STAT3, sulfatasa esteroide, receptor estimulador de genes de interferón (STING), estimulador de proteínas de genes de interferón, ligando del factor 1 derivado de células estromales, SUMO (pequeño modificador similar a la ubiquitina), superóxido dismutasa, proteína survivina, sinapsina 3, sindecan-1, sinucleína alfa, glicoproteína CD28 de la superficie de las células T, quinasa de unión al tanque (TBK), gen de la subunidad B (TAF1B) del factor de unión a la proteína asociada a la caja TATA, cadena zeta de la glicoproteína CD3 de las células T, antígeno de diferenciación de las células T CD6, inmunoglobulina de células T y dominio de mucina que contiene 3 (TIM-3), glicoproteína CD8 de la superficie de las células T, proteína tirosina quinasa Tec, receptor de tirosina quinasa Tek, telomerasa, gen de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT), tenascina, ligando TGF beta 2, Receptor de trombopoyetina, timidina quinasa, timidina fosforilasa, timidilato sintasa, timosina (como alfa 1), receptor de hormona tiroidea, receptor de hormona estimulante de la tiroides, factor tisular, ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF, proteína del dominio de muerte asociada a TNFR1, apoptosis relacionada con TNF receptor del ligando inductor (TRAIL), gen TNFSF11, gen TNFSF9, receptor tipo Toll (TLR como 1-13), topoisomerasa (como I, II, III), factor de transcripción, transferasa, transferrina, factor de crecimiento transformante (TGF, tales como beta) quinasa, receptor quinasa del factor de crecimiento transformante TGF-β, transglutaminasa, proteína asociada a la translocación, glicoproteína transmembrana NMB, transductor de señal de calcio Trop-2, gen de la glicoproteína del trofoblasto (TPBG), glicoproteína del trofoblasto, receptor de la quinasa del receptor de tropomiosina (Trk) (como TrkA, TrkB, TrkC), triptófano 5-hidroxilasa, tubulina, factor de necrosis tumoral (TNF, como alfa, beta), receptor 13C del factor de necrosis tumoral, locus 2 de progresión tumoral (TPL2), gen de la proteína tumoral 53 (TP53), Gen candidato supresor de tumores 2 (TUSC2), Tirosinasa, Tirosina hidroxilasa, tirosina quinasa (TK), Receptor de tirosina quinasa, Tirosina quinasa con receptor de dominios similares a inmunoglobulina y EGF (TIE), Inhibidor de tirosina proteína quinasa ABL1, Ubiquitina, Ubiquitina Carboxil hidrolasa isoenzima L5, ubiquitina tioesterasa-14, enzima conjugadora de ubiquitina E2I (UBE2I, UBC9), ureasa, activador del plasminógeno uroquinasa, uteroglobina, vanilloide VR1, proteína de adhesión de células vasculares 1, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), supresor de Ig de dominio V de 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, proteína inhibidora de la apoptosis ligada al cromosoma X, factor de transcripción de la proteína del dedo de zinc o cualquier combinación de los mismos.

[0239] Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos adicionales pueden clasificarse por su mecanismo de acción en, por ejemplo, los siguientes grupos:

- antimetabolitos/agentes anticancerígenos, tales como análogos de pirimidina floxuridina, capecitabina, citarabina, CPX-351 (liposomal citarabina, daunorrubicina) y TAS-118;
- análogos de purina, antagonistas del folato (como pralatrexato) e inhibidores relacionados;
- agentes antiproliferativos/antimitóticos, incluidos productos naturales, como alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina) y disruptores de microtúbulos 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 trietilentiofosforamida;
- agentes hipometilantes del ADN, como 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;
- agentes antiplaquetarios;
- oligonucleótidos de ADNi dirigidos a Bcl-2, como PNT2258;
- agentes que activan o reactivan el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) latente, como panobinostat y 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, tales como ciclofosfamida de mostaza nitrogenada y análogos (melfalán, clorambucilo, hexametilmelamina, tiotepa), alquilnitrosoureas (carmustina) y análogos, estreptoquinasa y triazenos (dacarbazina);
- antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos, como los análogos del ácido fólico (metotrexato);
- complejos de coordinación de platino (cisplatino, oxiloplatino y carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano y aminoglutetimida;
- hormonas, análogos hormonales (estrógeno, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida y nilutamida) e inhibidores de la aromatasa (letrozol y anastrozol);
- anticoagulantes como heparina, sales sintéticas de heparina y otros inhibidores de la trombina;
- agentes fibrinolíticos tales como activador del plasminógeno tisular, estreptoquinasa, uroquinasa, aspirina, dipiridamol, ticlopidina y 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;
- 5 - anticuerpos anti-VEGFR, tales como IMC-3C5, GNR-011, tanibirumab;
- anticuerpos anti-VEGF/DDL4, tales como ABT-165;
- anticuerpos anti-cadherinas, tales como HKT-288;
- anticuerpos anti-CD70, tales como AMG-172;
- repetición rica en leucina que contiene anticuerpos 15 (LRRC15), como ABBV-085. ARGX-110;
- 10 - bloqueadores de los receptores de angiotensina, donantes de óxido nítrico;
- oligonucleótidos antisentido, tales como AEG35156, IONIS-KRAS-2.5Rx, EZN-3042, RX-0201, IONIS-AR-2.5Rx, BP-100 (prexigebersen), IONIS-STAT3-2.5Rx;
- oligonucleótidos de interferencia del ADN, tales como PNT2258, AZD-9150;
- anticuerpos anti-ANG-2, tales como MEDI3617 y LY3127804;
- 15 - anticuerpos anti-ANG-1/ANG-2, tales como AMG-780;
- anticuerpos anti-MET/EGFR, tales como LY3164530;
- anticuerpos anti-EGFR, tales como ABT-414, AMG-595, necitumumab, ABBV-221, depatuxizumab mafodotin (ABT-414), tomuzotuximab, ABT-806, vectibix, modotuximab, RM-1929;
- anticuerpos anti-CSF1R, como emactuzumab, LY3022855, AMG-820, FPA-008 (cabiralizumab);
- 20 - anticuerpos anti-CD40, tales como RG7876, SEA-CD40, APX-005M, ABBV-428;
- anticuerpos antiendoglina, como TRC105 (carotuximab);
- anticuerpos anti-CD45, como 131I-BC8 (lomab-B);
- anticuerpos anti-HER3, tales como LJM716, GSK2849330;
- anticuerpos anti-HER2, tales como margetuximab, MEDI4276, BAT-8001;
- 25 - anticuerpos anti-HLA-DR, tales como IMMU-114;
- anticuerpos anti-IL-3, tales como JNJ-56022473;
- anticuerpos anti-OX40, tales como MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (tavolixizumab), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368;
- anticuerpos anti-EphA3, tales como KB-004;
- 30 - anticuerpos anti-CD20, como obinutuzumab, IGN-002;
- anticuerpos anti-CD20/CD3, tales como RG7828;
- anticuerpos anti-CD37, como AGS67E, otlertuzumab (TRU-016);
- anticuerpos anti-ENPP3, tales como AGS-16C3F;
- anticuerpos anti-FGFR-3, tales como LY3076226, B-701;
- 35 - anticuerpos anti-FGFR-2, tales como GAL-F2;
- anticuerpos anti-C5, tales como ALXN-1210;
- anticuerpos anti-CD27, como varlilumab (CDX-1127);
- anticuerpos anti-TROP-2, tales como IMMU-132;
- anticuerpos anti-NKG2a, tales como monalizumab;
- 40 - anticuerpos anti-VISTA, tales como HMBD-002;
- anticuerpos anti-PVRIG, tales como COM-701;
- anticuerpos anti-EpCAM, tales como VB4-845;
- anticuerpos anti-BCMA, tales como GSK-2857916
- anticuerpos anti-CEA, tales como RG-7813;
- 45 - anticuerpos anti-grupo de diferenciación 3 (CD3), tales como MGD015;
- anticuerpos anti-receptor alfa de folato, tales como IMG853;
- inhibidores de LCM-1, tales como AMG-176, S-64315 y AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037;
- inhibidores de epha2, como MM-310;
- anticuerpos anti LAG-3, tales como relatlimab (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767;
- 50 - inhibidores de la quinasa raf/VEGFR, tales como RAF-265;
- inhibidores de la proteína policomb (EED), como MAK683;
- anticuerpos anti-proteína de activación de fibroblastos (FAP)/IL-2R, tales como RG7461;
- anticuerpos anti-proteína de activación de fibroblastos (FAP)/TRAIL-R2, tales como RG7386;
- anticuerpos anti-fucosil-GM1, tales como BMS-986012;
- 55 - inhibidores de la p38 MAP quinasa, como ralimetinib;
- inhibidores de PRMT1, como MS203;
- inhibidores de la esfingosina quinasa 2 (SK2), como opaganib;
- inhibidores de FLT3-ITD, como BCI-332;
- estimuladores del factor 2 relacionado con los eritroides nucleares 2, como la omaveloxolona (RTA-408);
- 60 - inhibidores del receptor quinasa de tropomiosina (TRK), como LOXO-195, ONO-7579;
- anticuerpos anti-ICOS, tales como JTX-2011, GSK3359609;
- anticuerpos anti-DR5 (TRAIL2), tales como DS-8273;
- anticuerpos anti-GD2, tales como APN-301;
- anticuerpos anti-interleucina-17 (IL-17), tales como CJM-112;
- 65 - anticuerpos anti-anhidrasa carbónica IX, tales como TX-250;
- anti-CD38-attenukine, tal como TAK573;

- anticuerpos anti-Mucina 1, como gatipotuzumab;
- inhibidores de mucina 1, como GO-203-2C;
- inhibidores de la proteína MARCKS, como BIO-11006;
- antagonistas del folato, como arfolitoxina;
- 5 - inhibidores de galectina-3, como GR-MD-02;
- inhibidores de P68 fosforilados, como RX-5902;
- moduladores de CD95/TNF, tales como ofranergene obadenovec;
- inhibidores de PI3K/Akt/mTOR, como ABTL-0812;
- inhibidores de la pan-PIM quinasa, tales como INCB-053914;
- 10 - estimuladores del gen IL-12, tales como EGEN-001, tavokinogene telseplasmid;
- inhibidores de la proteína de choque térmico HSP90, como TAS-116, PEN-866;
- antagonistas de VEGF/HGF, tales como MP-0250;
- inhibidores de la tirosina quinasa SYK/tirosina quinasa FLT3, tales como TAK-659;
- inhibidores de tirosina quinasa SYK/tirosina quinasa JAK, tales como ASN-002;
- 15 - inhibidor de tirosina quinasa FLT3, tal como FF-10101;
- agonista de tirosina quinasa FLT3, tal como CDX-301;
- inhibidores de FLT3/MEK1, como E-6201;
- antagonista de IL-24, tal como AD-IL24;
- agonistas de RIG-I, como RGT-100;
- 20 - estimulantes de aerolisina, como topsalisina;
- inhibidores de la glicoproteína P1, como HM-30181A;
- antagonistas de CSF-1, tales como ARRY-382, BLZ-945;
- anticuerpos anti-mesotelina, tales como SEL-403;
- estimuladores de timidina quinasa, como aglatimagene besadenovec;
- 25 - inhibidores de la quinasa 1 tipo Polo, como PCM-075;
- agonistas de TLR-7, como TMX-101 (imiquimod);
- inhibidores de NEDD8, como pevonedistat (MLN-4924), TAS-4464;
- moduladores de la vía pleiotrópica, como avadomida (CC-122);
- inhibidores de FoxM1, como tiostrepton;
- 30 - anticuerpos anti-MUC1, tales como Mab-AR-20.5;
- anticuerpos anti-CD38, tales como isatuximab, MOR-202;
- inhibidores de UBA1, como TAK-243;
- inhibidores de tirosina quinasa Src, tales como VAL-201;
- inhibidores de VDAC/HK, como VDA-1102;
- 35 - inhibidores de BRAF/PI3K, como ASN-003;
- inhibidores de E1f4a, como rohinitib, eFT226;
- estimuladores del gen TP53, tales como ad-p53;
- inhibidores de PD-L1/EGFR, como GNS-1480;
- inhibidores del receptor alfa del ácido retinoico (RAR α), como SY-1425;
- 40 - inhibidores de SIRT3, como YC8-02;
- inhibidores del ligando del factor 1 derivado de células estromales, como el pegol olaptresado (NOX-A12);
- moduladores del receptor de IL-4, tales como MDNA-55;
- estimuladores de la arginasa-I, como la pegzilarginasa;
- inhibidores del factor alfa 1 inducible por hipoxia inhibidores de la topoisomerasa I, como PEG-SN38 (firtican pegol);
- 45 - inhibidores del factor 1 alfa inducibles por hipoxia, como PT-2977, PT-2385;
- agonistas de CD122 como NKTR-214;
- estimuladores de la proteína supresora de tumores p53 como kevetrin;
- inhibidores de la proteína de unión a p53 de Mdm4/Mdm2, como ALRN-6924;
- inhibidores de la proteína del huso de cinesina (KSP), como filanesib (ARRY-520);
- 50 - inhibidores de la proteína de fusión CD80-fc, tales como FPT-155;
- inhibidores de la leucemia de linaje mixto (MLL) y menina como KO-539;
- agonistas del receptor x del hígado, como RGX-104;
- agonistas de IL-10, como AM-0010;
- inhibidores de EGFR/ErbB-2, como varlitinib;
- 55 - inhibidores de VEGFR/PDGFR, como vorolanib;
- inhibidores de IRAK4, como CA-4948;
- anticuerpos anti-TLR-2, tales como OPN-305;
- moduladores de calmodulina, como CBP-501;
- antagonistas de los receptores de glucocorticoides, como relacorilant (CORT-125134);
- 60 - segundos inhibidores de la proteína activadora de caspasas (SMAC) derivada de mitocondrias, como BI-891065;
- moduladores de lactoferrina, como LTX-315;
- kit de antagonistas del receptor alfa de tirosina quinasa/PDGF tales como DCC-2618;
- inhibidores de KIT, como PLX-9486;
- inhibidores de la exportina 1, como eltanexor;
- 65 - inhibidores de EGFR/ErbB2/Ephb4, como tesevatinitib;
- anticuerpos anti-CD33, tales como IMGN-779;

- anticuerpos anti-KMA, tales como MDX-1097;
- anticuerpos anti-TIM-3, tales como TSR-022, LY-3321367, MBG-453;
- anticuerpos anti-CD55, tales como PAT-SC1;
- anticuerpos anti-PSMA, tales como ATL-101;
- 5 - anticuerpos anti-CD100, tales como VX-15;
- anticuerpos anti-EPHA3, como fibatuzumab;
- anticuerpos anti-ErbB, tales como CDX-3379, HLX-02, seribantumab;
- anticuerpos anti-APRIL, tales como BION-1301;
- anticuerpos anti-Tigit, tales como BMS-986207, RG-6058;
- 10 - inhibidores del gen CHST15, como STNM-01;
- inhibidores de RAS, como NEO-100;
- antagonista del receptor de somatostatina, como OPS-201;
- estimuladores del gen CEBPA, como MTL-501;
- moduladores del gen DKK3, tales como MTG-201;
- 15 - inhibidores de p70s6k, tales como MSC2363318A;
- inhibidores de la metionina aminopeptidasa 2 (MetAP2), tales como M8891, APL-1202;
- inhibidores de arginina N-metiltransferasa 5, tales como GSK-3326595;
- anticuerpos anti-proteína de muerte celular programada 1 (anti-PD-1), como nivolumab (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), pembrolizumab (KEYTRUDA®, MK-3477, SCH-900475, lambrolizumab, CAS Reg. N° 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 anti-ligando de muerte programada 1 (anti-PD-L1) anticuerpos 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 (WBP-3155, KN-035, IBI-308, FAZ-053 y MDX1105-01;
- 25 - antagonistas de PD-L1/VISTA como CA-170;
- anticuerpos anti-PD-L1/TGFβ, tales como M7824;
- anticuerpos anti-transferrina, tales como CX-2029;
- anticuerpos anti-IL-8 (Interleucina-8), como HuMax-Inflam;
- 30 - inhibidores de 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);
- 35 - inhibidores de KDM1, tales como ORY-1001, IMG-7289, INCB-59872, GSK-2879552;
- antagonistas de CXCR2, como AZD-5069;
- anticuerpos GM-CSF, como lenzilumab;
- inhibidores de la proteína quinasa dependientes de ADN, tales como MSC2490484A (nedisertib), VX-984, AsiDNA (DT-01);
- 40 - inhibidores de la proteína quinasa C (PKC), tales como LXS-196, sotrastaurina;
- reguladores negativos selectivos del receptor de estrógeno (SERD), como fulvestrant (Faslodex®), RG6046, RG6047, elacestrant (RAD-1901) y AZD9496;
- antagonistas covalentes selectivos del receptor de estrógeno (SERCA), como H3B-6545;
- modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM), como GTX-024, darolutamida;
- 45 - antagonistas de la quinasa del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), como galunisertib;
- anticuerpos anti-factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), tales como LY3022859, NIS793, XOMA 089;
- anticuerpos bispecíficos, como MM-141 (IGF-1/ErbB3), MM-111 (Erb2/Erb3), JNJ-64052781 (CD19/CD3), PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/ CD16A), 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), APVO436 (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);
- 50 - 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 inducida por glucocorticoides), tales como MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323;
- anticuerpos anti-ligando 3 de proteína similar al delta (DDL3), como rovalpituzumab tesirina;
- anticuerpos anti-clusterina, tales como AB-16B5;
- 60 - anticuerpos anti-Ephrin-A4 (EFNA4), tales como PF-06647263;
- anticuerpos anti-RANKL, como denosumab;
- anticuerpos anti-mesotelina, tales como BMS-986148, Anti-MSLN-MMAE;
- anticuerpos anti-cotransportador de fosfato de sodio 2B (NaP2B), como lifastuzumab;
- anticuerpos anti-c-Met, tales como ABBV-399;
- 65 - antagonistas del receptor de adenosina A2A, tales como CPI-444, AZD-4635, preladenant, 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 tales como AG-120 y AG-881 (IDH1 e IDH2), IDH-305, BAY-1436032;
- moduladores del receptor de interleucina-3 (IL-3R), tales como SL-401;
- 5 - estimuladores de la arginina deiminasa, como la pegagiminas (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, SGNCD70A, SGN- CD19A, inotuzumab ozogamicina, lorvotuzumab mertansina, SAR3419, isactuzumab govitecan, enfortumab vedotin (ASG-22ME), ASG-15ME, DS-8201 (trastuzumab deruxtecan), 225Ac-lintuzumab, U3-1402, 177Lu-
- 10 tetraxetan-tetuloma, tisotumab vedo estaño, anetumab ravtansina, CX-2009, SAR-566658, W-0101, polatuzumab vedotin, ABBV-085;
- inhibidores de claudina-18, como claudiximab;
- inhibidores de β -catenina, tales como CWP-291;
- anticuerpos anti-CD73, tales como MEDI-9447 (oleclumab), CPX-006, IPH-53, BMS-986179;
- 15 - antagonistas de CD73, tales como AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425;
- antagonistas de CD39/CD73, tales como PBF-1662;
- inhibidores del receptor de quimiocina 2 (CCR), tales como PF-04136309, CCX-872, BMS-813160 (CCR2/CCR5);
- inhibidores de timidilato sintasa, tales como ONX-0801;
- inhibidores de ALK/ROS1, como lorlatinib;
- 20 - inhibidores de la tankirasa, como G007-LK;
- inhibidores de la proteína de unión a p53 de Mdm2, como CMG-097, HDM-201;
- inhibidores de c-PIM, tales como PIM447;
- inhibidores de BRAF, tales como dabrafenib, vemurafenib, encorafenib (LGX818), PLX8394;
- inhibidores de la esfingosina quinasa-2 (SK2), como Yeliva® (ABC294640);
- 25 - inhibidores del ciclo celular, como selumetinib (MEK1/2) y sapacitabina;
- inhibidores de AKT como MK-2206, ipatasertib, afuresertib, AZD5363 y ARQ-092, capivasertib, triciribina;
- inhibidores anti-CTLA-4 (proteína 4 de linfocitos T citotóxicos), tales 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;
- 30 - inhibidores de c-Met/VEGFR, tales como BMS-817378, TAS-115;
- inhibidores de c-Met/RON, como BMS-777607;
- inhibidores de BRAF/EGFR, como BGB-283;
- inhibidores de bcr/abl, como rebastinib, asciminib;
- inhibidores de MNK1/MNK2, como eFT-508;
- 35 - inhibidores de mTOR/estimuladores del citocromo P450 3A4, como TYME-88;
- inhibidores de la desmetilasa-1 (LSD1) específicos de lisina, tales como CC-90011;
- inhibidores de Pan-RAF, como LY3009120, LXH254, TAK-580;
- inhibidores de Raf/MEK, como RG7304;
- inhibidores de CSF1R/KIT y FLT3, como pexidartinib (PLX3397);
- 40 - inhibidores de quinasa, como vandetanib;
- antagonistas de selectina E, tales como GMI-1271;
- inductores de diferenciación, como la tretinoína;
- inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como osimertinib (AZD-9291);
- inhibidores de la topoisomerasa, como doxorrubicina, daunorrubicina, dactinomicina, enipósido, epirubicina, etopósido,
- 45 idarrubicina, irinotecán, mitoxantrona, pixantrona, sobuzoxano, topotecán, irinotecán, MM-398 (irinotecán liposomal), vosaroxina y GPX-150, aldooxorrubicina, AR- 67, mavelertinib, AST-2818, avitinib (ACEA-0010), irofulven (MGI-114);
- corticosteroides, tales como cortisona, dexametasona, hidroocortisona, metilprednisolona, prednisona, prednisolona;
- inhibidores de la quinasa de transducción de señales del factor de crecimiento;
- análogos de nucleósidos, tales como DFP-10917;
- 50 - inhibidores de Axl, como BGB-324 (bemcentinib), SLC-0211;
- inhibidores 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, tales como olaparib, rucaparib, veliparib, talazoparib, ABT-767, BGB-290;
- 55 - inhibidores del proteasoma, como ixazomib, carfilzomib (Kyprolis®), marizomib;
- inhibidores de glutaminasa, como CB-839;
- vacunas, como la vacuna peptídica TG-01 (RAS), GALE-301, GALE-302, nelipecimut-s, SurVaxM, DSP-7888, TPIV-200, PVX-410, VXL-100, DPX-E7, ISA- 101, 6MHP, OSE-2101, galinpecimut-S, SVN53-67/M57-KLH, IMU-131;
- vacunas de vectores bacterianos tales como CRS-207/GVAX, axalimogene filolisbac (ADXS11-001);
- 60 - vacunas de vectores de adenovirus tales como nadofaragene firadenovec;
- vacuna autóloga Gp96;
- vacunas de células dendríticas, tales como CVactm, stapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01TM, rocapuldencel-T (AGS-003), DCVAC, CVactm, stapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01™, ADXS31-142;
- vacunas oncolíticas tales como talimogene laherparepvec, pexastimogene devacirepvec, GL-ONC1, MG1-MA3,
- 65 parvovirus H-1, ProstAtak, enadenotucirev, MG1MA3, ASN-002 (TG-1042);
- vacunas terapéuticas, tales como CVAC-301, CMP-001, PF-06753512, VBI-1901, TG-4010, ProscaVax™;

- vacunas de células tumorales, tales como Vigil® (IND-14205), vacuna Oncoquest-L;
- vacuna viva atenuada, recombinante, contra la poliovirus del serotipo 1, tal como PVS-RIPO;
- adagloxad simolenina;
- MEDI-0457;
- 5 - DPV-001, una vacuna contra el cáncer enriquecida con autofagosomas derivada de tumores;
- vacunas de ARN como CV-9209, LV-305;
- vacunas de ADN, como MEDI-0457, MVI-816, INO-5401;
- vacuna Ankara del virus vaccinia modificado que expresa p53, tal como MVA-p53;
- DPX-Survivac;
- 10 - BriaVax™;
- GI-6301;
- GI-6207;
- GI-4000;
- anticuerpos anti-DLL4 (ligando 4 tipo delta), tales como demcizumab;
- 15 - inhibidores de STAT-3, como napabucasina (BBI-608);
- inhibidores de la ATPasa p97, como CB-5083;
- inhibidores del receptor suavizado (SMO), como Odomzo® (sonidegib, anteriormente LDE-225), LEQ506, vismodegib (GDC-0449), BMS-833923, glasdegib (PF-04449913), LY2940680 e itraconazol;
- moduladores del ligando de interferón alfa, como interferón alfa-2b, interferón alfa-2a biosimilar (Biogenomics),
- 20 ropeginterferón alfa-2b (AOP-2014, P-1101, PEG IFN alfa-2b), Multiferon (Alfanative, Viragen), interferón alfa 1b, Roferon-A (Canferon, Ro-25-3036), biológico de seguimiento con interferón alfa-2a (Biosidus) (Inmutag, Inter 2A), biológico de
- seguimiento con interferón alfa-2b (Biosidus - Bioferon, Citopheron, Ganapar, Beijing Kawin Technology - Kaferon), Alfaferone, interferón alfa-1b pegilado, biológico de seguimiento de peginterferón alfa-2b (Amega), interferón alfa-1b
- humano recombinante, interferón alfa-2a humano recombinante, interferón alfa-2b humano recombinante, veltuzumab -
- 25 conjugado de IFN alfa 2b, Dynavax (SD-101) e interferón alfa-n1 (Humoferon, SM-10500, Sumiferon);
- moduladores del ligando de interferón gamma, tales como 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 tertotomida (GV-1001, HR-2802, Riavax) e imetelstat (GRN-163, JNJ-63935937);
- inhibidores de ADN metiltransferasas, tales como temozolomida (CCRG-81045), decitabina, guadecitabina (S-110, SGI-
- 30 110), KRX-0402, RX-3117, RRx-001 y azacitidina;
- inhibidores de la ADN girasa, como pixantrona y sobuzoxano;
- inhibidores de proteínas 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), BMS-906024;
- inhibidores de la antimiotatina, como landogrozumab;
- 35 - estimuladores de hialuronidasa, tales como PEGPH-20;
- inhibidores de la vía Wnt, como SM-04755, PRI-724, WNT-974;
- inhibidores de la gamma-secretasa, tales como PF-03084014, MK-0752, RO-4929097;
- inhibidores de Grb-2 (proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento), tales como BP1001;
- compuestos inductores de la vía TRAIL, tales como ONC201, ABBV-621;
- 40 - inhibidores de quinasa de adhesión focal, como VS-4718, defactinib, GSK2256098;
- inhibidores de hedgehog, como saridegib, sonidegib (LDE225), glasdegib y vismodegib;
- inhibidores de la aurora quinasa, 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, tales como BAY-937, AZD6738, AZD6783, VX-803, VX-970 (berzosertib) y VX-970;
- 45 - inhibidores de mTOR, como sapanisertib y vistusertib (AZD2014), ME-344;
- inhibidores de mTOR/PI3K, como gedatolisib, GSK2141795, omipalisib, RG6114;
- inhibidores de Hsp90, como AUY922, onalespib (AT13387), SNX-2112, SNX5422;
- inhibidores de oncogén murinos de doble minuto (mdm2), como DS-3032b, RG7775, AMG-232, HDM201 e idasanutlin (RG7388);
- 50 - 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, SYNSTING, MSA-1, SR-8291;
- inhibidores de FGFR, tales como FGF-401, INCB-054828, BAY-1163877, AZD4547, JNJ-42756493, LY2874455, Debio-
- 55 1347;
- inhibidores de la ácido graso sintasa (FASN), como TVB-2640;
- anticuerpos monoclonales anti-KIR, como lirilumab (IPH-2102), IPH-4102;
- inhibidores del antígeno CD19, como MOR208, MEDI-551, AFM-11, inebilizumab;
- aglutinantes CD44, como A6;
- inhibidores de la proteína fosfatasa 2A (PP2A), tales como LB-100;
- 60 - 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 C3 de complemento, como Imprime PGG;
- agonistas de IL-15, como ALT-803, NKTR-255 y hetIL-15;
- 65 - inhibidores de EZH2 (potenciador del homólogo 2 de zeste), tales como tazemetostat, CPI-1205, GSK-2816126;
- virus oncolíticos, como pelareorep, CG-0070, terapia MV-NIS, HSV-1716, DS-1647, VCN-01, ONCOS-102, TBI-1401,

- tasadenoturev (DNX-2401), vociiimagene amiretrorepevec, RP-1, CVA21, Celyvir, LOAd-703, OBP-301;
- inhibidores de DOT1L (histona metiltransferasa), como pinometostat (EPZ-5676);
 - toxinas tales 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 caspasa;
 - 5 - plásmidos de ADN, tales 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;
 - 10 - inhibidores de IAP, como ASTX660, debio-1143, birinapant, APG-1387, LCL-161;
 - inhibidores de la ARN polimerasa, como lurbinectedina (PM-1183), CX-5461;
 - inhibidores de tubulina, como PM-184, BAL-101553 (lisavanbulina) y OXI-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 plitidepsina;
 - 15 - inhibidores de CD95, como APG-101, APO-010, asunercept;
 - inhibidores de WT1, como DSP-7888;
 - inhibidores de la subunidad 1 del factor de empalme 3B (SF3B1), tales como H3B-8800;
 - inhibidores específicos de mutantes PDGFR alfa/KIT como BLU-285;
 - inhibidores de SHP-2, tales como TNO155 (SHP-099), RMC-4550; y
 - 20 - agonistas del receptor gamma de retinoide Z (RORγ), tales como LYC-55716.

[0240] En algunas formas de realización, se proporcionan en el presente documento formas cristalinas del Compuesto I o una composición farmacéutica de la presente invención para usar en métodos para tratar o prevenir un trastorno hiperproliferativo o cáncer en un ser humano o animal que tiene o está en riesgo de tener el trastorno hiperproliferativo o

25 cáncer proporcionado, que comprende administrar al ser humano o animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o 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 tirosina quinasa de Bruton (BTK); inhibidores del grupo de diferenciación 47 (CD47);

30 inhibidores de quinasa dependientes de ciclina (CDK); inhibidores del receptor del dominio de discoidina (DDR); inhibidores de histona desacetilasa (HDAC); inhibidores de indoleaminopirrol-2,3-dioxigenasa (IDO1); inhibidores de Janus quinasa (JAK); inhibidores de la proteína similar a lisil oxidasa (LOXL); inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP); inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK); inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K); inhibidores de la tirosina quinasa del bazo (SYK); inhibidores del receptor tipo toll 8 (TLR8); inhibidores del receptor tipo

35 toll 9 (TLR9); inhibidores de tirosina quinasa (TKI) y cualquier combinación de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los ejemplos no limitantes incluyen:

- *Inhibidores de la quinasa reguladora de señales de apoptosis (ASK)*: los inhibidores de ASK incluyen inhibidores de ASK1. Los ejemplos de inhibidores de ASK1 incluyen, entre otros, los descritos en los documentos WO 2011/008709 (Gilead Sciences) y WO 2013/112741 (Gilead Sciences);
- 40 - *Inhibidores de la tirosina quinasa (BTK) de Bruton*: los ejemplos de inhibidores de BTK incluyen, entre otros, (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;
- *Inhibidores del grupo de diferenciación 47 (CD47)*: los ejemplos de inhibidores de CD47 incluyen, entre otros, mAb anti-CD47 (Vx-1004), mAb anti-CD47 humano (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, anticuerpo anti-CD47 humanizado (Hu5F9-G4), NI-1701, NI-1801, RCT-1938 y TTI-621;
- 50 - *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;
- 55 - *Inhibidores del receptor del dominio de discoidina (DDR)*: los inhibidores de DDR incluyen inhibidores de DDR1 y/o DDR2. Los ejemplos de inhibidores de DDR incluyen, entre otros, los divulgados en los documentos WO 2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical). y WO 2013/034933 (Innovaciones Imperiales);
- 60 - *Inhibidores de histona desacetilasa (HDAC)*: ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen, entre otros, 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, tinostamustina, remetinostat, entinostat;
- 65 - *Inhibidores de indoleaminopirrol-2,3-dioxigenasa (IDO1)*: ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen, entre otros, BLV-0801, epacadostat, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, indoximod., NKTR-218, vacuna basada en NLG-

919, PF-06840003, derivados de piranonaftoquinona (SN-35837), resminostat, SBLK-200802, BMS-986205 y shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916;

- 5 - *Inhibidores de Janus Kinase (JAK)*: los inhibidores de JAK inhiben JAK1, JAK2 y/o JAK3. 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 (SB1518), peficitinib (ASP015K), ruxolitinib, tofacitinib (anteriormente tasocitinib), INCB052793 y XI,019;
- 10 - *Inhibidores de la 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, entre otros, los anticuerpos descritos en el documento WO 2009/017833 (Arresto Biociencias). Los ejemplos de inhibidores de LOXL2 incluyen, entre otros, los anticuerpos descrito en los documentos WO 2009/017833 (Arresto Biosciences), WO 2009/035791 (Arresto Biosciences) y WO 2011/097513 (Gilead Biologics);
- 15 - *Inhibidores de metaloproteasa de matriz (MMP)*: los inhibidores de MMP incluyen inhibidores de MMP1 a 10. Ejemplos de MMP9 Los inhibidores incluyen, entre otros, marimastat (BB-2516), cipemastat (Ro 32-3555), GS-5745 (andecaliximab). y los descritos en el documento WO 2012/027721 (Gilead Biologics);
- 20 - *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, pimasetib, LTT462, AS703988, CC-90003, refametinib;
- 25 - *Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)*: los inhibidores de PI3K incluyen inhibidores de PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K α , y/o pan-PI3K. Los ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen, entre otros, 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), XI,499, XL756, wortmanina, ZSTK474 y los compuestos descritos en WO 2005/113556 (ICOS),
- 30 WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), WO 2013/116562 (Gilead Calistoga), WO 2014/100765 (Gilead Calistoga), WO 2014/100767 (Gilead Calistoga) y WO 2014/201409 (Gilead Sciences);
- 35 - *Inhibidores de la tirosina quinasa del bazo (SYK)*: los ejemplos de inhibidores de SYK incluyen, entre otros, 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 US 8450321 (Gilead Connecticut) y los descritos en US 2015/0175616;
- 40 - *Inhibidores del receptor tipo Toll 8 (TLR8)*: los ejemplos de inhibidores de TLR8 incluyen, entre otros, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, motolimod, resiquimod, VTX-1463 y VTX-763;
- *Inhibidores del receptor tipo Toll 9 (TLR9)*: los ejemplos de inhibidores de TLR9 incluyen, entre otros, AST-008, IMO- 2055, IMO-2125, lefitolimod, litemimod, MGN-1601 y PUL-042; y
- 45 - *Inhibidores de la tirosina quinasa (TKI)*: los TKI pueden dirigirse a los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y a los receptores para factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Los ejemplos de TKI incluyen, entre otros, 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),
- 50 ponatinib, poziotinib, quizartinib, radotinib, rociletinib, sulfatinib (HMPL-012), sunitinib, tivoanib y TH-4000, MEDI-575 (anticuerpo anti-PDGFR).

[0241] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "agente quimioterapéutico" o "quimioterapéutico" (o "quimioterapia" en el caso de tratamiento con un agente quimioterapéutico) pretende abarcar cualquier producto químico no proteico (es decir, no peptídico) compuesto útil en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen, entre otros: agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®); alquilsulfonatos tales como busulfano, improsulfano, y piposulfán; aziridinas tales como benzodepa, carboquona, meturedpa y uredepa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimemilomelamina; acetogeninas, especialmente bullatacina y bullatacinona; una camptotecina, incluido un análogo sintético topotecán; briostatina, calistatina; CC-1065, incluidos sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina; criptoficinas, particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8; dolastatina; duocarmicina, incluidos los análogos sintéticos KW-2189 y CBI-TMI; eleuterobina; 5-azacitidina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiastatina; mostazas nitrogenadas como clorambucilo, clomafazina, ciclofosfamida, glufosfamida, evofosfamida, bendamustina, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenetesterina, prednimustina, trofosfamida, y mostaza de uracilo; nitrosoureas como carmustina, clorozotocina, foremustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos enediyne (*p. ej.*, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina

gammall y caliqueamicina phil1), dinamicina, incluida dinamicina A, bifosfonatos como clodronato, esperamicina, neocarzinostatina cromóforo y cromoproteína relacionada enediino cromóforos antibióticos, aclacinomicinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina (incluidas morfolino-doxorrubicina, cianomorfolinodoxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamycina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina y zorubicina; antimetabolitos como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico como demopterina, metotrexato, pteropterina y trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina y tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxiluridina, enocitabina y floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano y testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano y trilostano; reponedores de ácido fólico tales como ácido frolínico; radioterapéuticos agentes tales como Radio-223, tricotecenos, especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina; taxoides tales como paclitaxel (TAXOL®), abraxana, docetaxel (TAXOTERE®), cabazitaxel, BIND-014, tesetaxel; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino, nanoplatino NC-6004; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; hestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elformo; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; leucovorina; lonidamina; maitansinoides como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; fluoropirimidina; ácido folínico; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; polisacárido-K (PSK); razoxano; rizoxina; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; trabectedina, triazicuona; 2,2',2"-trifluorotriemilamina; uretano; vindesina; dacarbazona; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromán; gacitosina; arabinósido ("Ara- C"); ciclofosfamida; tiopeta; clorambucilo; gemcitabina (GEMZAR®); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vancristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; teniposida; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeoloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilomitina (DFMO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina; NUC-1031; FOLFIRI (fluorouracilo, leucovorina, e irinotecán); y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

[0242] También se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico" los agentes antihormonales como los antiestrógenos. y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), inhibidores de la enzima aromatasa, antiandrógenos y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados aceptables de cualquiera de los anteriores que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores.

Agentes antihormonales

[0243] Ejemplos de antiestrógenos y SERM incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (incluido NOLVADEX™), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno (FARESTON®).

[0244] Los inhibidores de la enzima aromatasa regulan la producción de estrógeno en las glándulas suprarrenales. Ejemplos incluyen 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, acetato de megestrol (MEGACE®), exemestano, formestano, fadrozol, vorozol (RIVISOR®), letrozol (FEMARA®) y anastrozol (ARIMIDEX®).

[0245] Ejemplos de antiandrógenos incluyen apalutamida, abiraterona, enzalutamida, flutamida, galeterona, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, goserelina, ODM-201, APC-100, ODM-204.

[0246] Ejemplos de antagonistas del receptor de progesterona incluyen onapristona.

Agentes antiangiogénicos

[0247] Los agentes antiangiogénicos incluyen, entre otros, ácido retinoide y derivados del mismo, 2-metoxiestradiol, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, regorafenib, necuparanib, suramina, escualamina, inhibidor tisular de metaloproteinasa-1, inhibidor tisular de la metaloproteinasa-2, inhibidor del activador del plasminógeno-1, inhibidor del activador del plasminógeno-2, derivado del cartilago inhibidor, paclitaxel (nab-paclitaxel), factor plaquetario 4, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatados (preparado a partir de caparazones de cangrejo reina), complejo de peptidoglicano polisacárido sulfatado (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de la matriz, incluidos análogos de prolina como el ácido l-azetidina-2-carboxílico (LACA), cishidroxiprolina, d,l-3,4-deshidroxiprolina, tiaprolina, α,α'-dipiridilo, fumarato de beta-aminopropionitrilo, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3h)-oxazolona, metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2 macroglobulinas, suero, inhibidor de metaloproteinasa-3 de pollo (ChIMP-3), quimostatina, tetradecasulfato de beta-ciclodextrina, eponemicina, fumagilina, tiomalato de oro y sodio, d-penicilamina, suero beta-1-anticolagenasa, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disódico, ácido n-2-carboxifenil-4-cloroantronílico disódico o "CCA", talidomida, esteroide angiostático, carboxi aminoimidazol, metaloproteinasa inhibidores como BB-94, inhibidores de S100A9 como tasquinimod. Otros agentes antiangiogénicos incluyen anticuerpos, preferiblemente anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénicos: isoformas beta-FGF, alfa-FGF, FGF-5, VEGF, VEGF-C, HGF/SF y Ang-1/Ang-2.

Agentes antifibróticos

[0248] Los agentes antifibróticos incluyen, entre otros, compuestos tales como betaaminopropionitrilo (BAPN), así como los compuestos divulgados en el documento US 4965288 relacionados con inhibidores de lisil oxidasa y su uso en el tratamiento de enfermedades y condiciones asociadas con la deposición anormal de colágeno y US 4997854 relacionada con compuestos que inhiben LOX para el tratamiento de diversos estados fibróticos patológicos. Otros inhibidores ejemplares se describen en US 4943593 relativa a compuestos tales como 2-isobutil-3-fluoro-, cloro- o bromoalilamina, US 5021456, US 5059714, US 5120764, US 5182297, US 5252608 relacionados con 2-(1-naftiloximemil)-3-fluoroalilamina y US 2004-0248871.

[0249] 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, tales como las siguientes aminas primarias: emilenamina, hidrazina, fenilhidrazina y sus derivados; derivados de semicarbazida y urea; aminonitrilos tales como BAPN o 2-nitroetilamina; haloaminas insaturadas o saturadas tales como 2-bromoetilamina, 2-cloroetilamina, 2-trifluoroetilamina, 3-bromopropilamina y p-halobencilaminas; y selenohomocisteína lactona.

[0250] Otros agentes antifibróticos son agentes quelantes de cobre que penetran o no en las células. Compuestos ejemplares incluyen inhibidores indirectos que bloquean los derivados aldehídos procedentes de la desaminación oxidativa del residuo lisil e hidroxilisilo por las lisil oxidasas. Los ejemplos incluyen las tiolaminas, particularmente D-penicilamina, y sus análogos tales como ácido 2-amino-5-mercapto-5-metilhexanoico, ácido D-2-amino-3-metil-3-((2-acetamidoetil)ditio)butanoico, ácido p-2-amino-3-metil-3-((2-aminoetil)ditio)butanoico, sulfato de sodio-4-((p-1-dimetil-2-amino-2-carboxietil)ditio)butano, sulfonato de 2-acetamidoetil-2-acetamidoetanotiol y trihidrato de sodio-4-mercaptobutanossulfonato.

Agentes inmunoterapéuticos

[0251] Los agentes inmunoterapéuticos incluyen, entre otros, anticuerpos terapéuticos adecuados para tratar sujetos. Algunos ejemplos de anticuerpos terapéuticos incluyen abagovomab, ABP-980, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, bavixumab, bectumomab, bevacizumab, bivatumab, blinatumomab, brentuximab, cantuzumab, catumaxomab, CC49, cetuximab, citatuzumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, dacetuzumab, dalotuzumab, daratumumab, detumomab, dinutuximab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, ecromeximab, elotuzumab, emibetuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flinvotumab, futuximab, ganitumab, gentuzumab, 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, milatuzumab, minretumomab, mitumomab, mogamulizumab, moxetumomab, naptumumab, namatumab, necitumumab, nimotuzumab, nofetumomab, OBI-833, obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatuzumab, pasudotox, patritumab, pemtumomab, pertuzumab, pintumomab, primumab, racotumomab, radretumab, ramucirumab (Cyramza®), rilotumumab, rituximab, robatumumab, samalizumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, solitomab, simtuzumab, tacatuzumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatuzumab, tositumomab, trastuzumab, tucotuzumab, ublituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumumab, zalutumumab y 3F8. Rituximab se puede utilizar para tratar cánceres de células B indolentes, incluido el linfoma de la zona marginal. MW, LLC y linfoma linfocítico pequeño. Una combinación de rituximab y agentes quimioterapéuticos es especialmente eficaz.

[0252] Los anticuerpos terapéuticos ejemplificados pueden marcarse adicionalmente o combinarse con una partícula de radioisótopo tal como como indio-111, itrio-90 (90Y-clivatuzumab) o yodo-131.

Terapia génica del cáncer y terapia celular

[0253] La terapia génica y la terapia celular contra el cáncer incluyen la inserción de un gen normal en las células cancerosas para reemplazar un gen mutado o alterado; modificación genética para silenciar un gen mutado; enfoques genéticos para matar directamente el células cancerosas; incluida la infusión de células inmunes diseñadas para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmunológico del sujeto para mejorar la respuesta inmune a las células cancerosas, o activar el propio sistema inmunológico del sujeto (células T o células asesinas naturales) para matar células cancerosas, o encontrar y matar las células cancerosas; enfoques genéticos para modificar la actividad celular para alterar aún más la endógena capacidad de respuesta inmune contra el cáncer.

Editores de genes

[0254] Ejemplos de sistemas de edición del genoma incluyen un sistema CRISPR/Cas9, un sistema de nucleasa con dedos de zinc, un sistema TALEN, un sistema de endonucleasas homing y un sistema de meganucleasa.

Terapia con células CAR-T y terapia con células TCR-T

[0255] La terapia con células CAR-T incluye una población de células efectoras inmunitarias diseñadas para expresar un antígeno quimérico receptor (CAR), en el que el CAR comprende un dominio de unión a antígeno tumoral. La célula efectora inmune es una célula T o una célula NK. La terapia con células TCR-T incluye células TCR-T diseñadas para atacar péptidos derivados de tumores presentes en la superficie de las células tumorales. Las células pueden ser autólogas o alogénicas.

[0256] En algunas formas de realización, el CAR comprende un dominio de unión a antígeno, un dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular.

[0257] En algunas formas de realización, el dominio intracelular comprende un dominio de señalización primario, un dominio coestimulador, o ambos de un dominio de señalización primario y un dominio coestimulador.

[0258] En algunas formas de realización, el dominio de señalización primario comprende un dominio de señalización funcional de uno 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 RIla, DAP10 y DAP12.

[0259] En algunas formas de realización, el dominio coestimulador comprende un dominio funcional de una o más proteínas seleccionadas del grupo formado por CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, linfocitos asociados a la función antígeno-1 (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, CD8beta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alfa, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1 Id, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1 la, LFA-1, ITGAM, CD1 lb, ITGAX, CD1 lc, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (táctil), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), CULPA (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 y NKG2D.

[0260] En algunas formas de realización, el dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana de una proteína seleccionada del grupo formado por 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, CD103, ITGAL, CD1 la, LFA-1, ITGAM, CD1 lb, ITGAX, CD1 lc, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (táctil), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), CULPA (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D y NKG2C.

[0261] En algunas formas de realización, el dominio de unión a antígeno se une a un antígeno tumoral.

[0262] En algunas formas de realización, 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 la lectina tipo C (LLC-1 o CLECLI); CD33; variante III del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRvIII); gangliósido G2 (GD2); gangliósido GD3 (aNeuSAc(2-8)aNeuSAc(2-3)bDGaIp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer); Maduración de células B del miembro de la familia del receptor de TNF (BCMA); antígeno Tn ((Tn Ag) o (GalNAc-Ser/Thr)); antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA); receptor tipo tirosina quinasa receptor huérfano 1 (ROR1); tipo Fms, tirosina quinasa 3 (FLT3); glicoproteína 72 asociada a tumores (TAG72); CD38; CD44v6; antígeno carcinoembrionario (CEA); molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM); B7H3 (CD276); EQUIPO (CD117); subunidad alfa-2 del receptor de interleucina-13 (IL-13Ra2 o CD213A2); mesotelina; receptor alfa de interleucina 11 (IL-11Ra); antígeno de células madre de próstata (PSCA); Proteasa Serina 21 (Testisin o PRSS21); receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 2 (VEGFR2); antígeno de Lewis (Y); CD24; receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-beta); embrionario de etapa específica antígeno-4 (SSEA-4); CD20; delta como 3 (DLL3); receptor alfa de folato; receptor tirosina-proteína quinasa, ERBB2 (Her2/neu); Mucina 1, asociada a la superficie celular (MUC1); receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); adhesión de células neurales molécula (NCAM); próstata; fosfatasa ácida prostática (PAP); factor de elongación 2 mutado (ELF2M); Efrina B2; fibroblasto proteína de activación alfa (FAP); receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (receptor IGF-I), anhidrasa carbónica IX (CAIX); Subunidad proteasoma (prosome, macropáina), tipo beta, 9 (LMP2); glicoproteína 100 (gp100); proteína de fusión de oncogén que consta de una región de grupo de punto de interrupción (BCR) y un homólogo 1 del oncogén viral de la leucemia murina de Abelson (Abl) (bcr-abl); tirosinasa; receptor 2 de efrina tipo A (EphA2); Fucosilo GM1; molécula de adhesión de sialilo Lewis (sLe); gangliósido GM3 (aNeuSAc(2-3)bDGaIp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer); transglutaminasa 5 (TGSS); melanoma de alto peso molecular asociado antígeno (HMWMAA); gangliósido o-acetil-GD2 (OAcGD2); receptor beta de folato; marcador endotelial tumoral 1 (TEM1/CD248); relacionado con el marcador endotelial tumoral 7 (TEM7R); seis antígeno epitelial transmembrana de la próstata I (STEAP1); claudina 6 (CLDN6); receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR); Grupo de clase C del receptor acoplado a proteína G 5, miembro D (GPRCSD); marco de lectura abierto 61 del cromosoma X (CXORF61); CD97; CD179a; linfoma anaplásico quinasa (ALK); ácido polisialico; específico de placenta 1 (PLAC1); porción de hexasacárido de glicoceramida globoH (GloboH); antígeno de diferenciación de glándulas mamarias (NY-BR-1); uropoiquina 2 (UPK2); receptor celular 1 del virus de la hepatitis A (HAVCR1); adrenoceptor beta 3 (ADRB3); panexina 3 (PANX3); receptor 20 acoplado a proteína G (GPR20); antígeno linfocitario 6 complejo, locus K 9 (LY6K); receptor

olfativo 51E2 (ORS IE2); Proteína de marco de lectura alternativo gamma TCR (TARP); proteína del tumor de Wilms (WT1); Antígeno 1 de cáncer/testículo (NY-ESO-1); Antígeno 2 de cáncer/testículo (LAGE-la); Melanoma asociado antígeno 1 (MAGE-A1); Gen 6 de la variante de translocación ETS, ubicado en el cromosoma 12p (ETV6-LMA); proteína de esperma 17 (ESP17); Familia de Antígeno X, Miembro 1A (XAGE1); receptor 2 de la superficie celular de unión a angiopoyetina (Tie 2); melanoma antígeno 1 del cáncer de testículo (MADCT-1); antígeno-2 de testículo de cáncer de melanoma (MAD-CT-2); Antígeno 1 relacionado con Fos; proteína tumoral p53, (p53); mutante p53; prosteína; sobrevivir; telomerasa; antígeno tumoral 1 del carcinoma de próstata (PCTA-1 o galectina 8), antígeno de melanoma reconocido por células T 1 (MelanA o MARTI); Mutante de sarcoma de rata (Ras); telomerasa humana inversa transcriptasa (hTERT); puntos de ruptura de translocación de sarcoma; inhibidor de la apoptosis del melanoma (ML-IAP); ERG (transmembrana proteasa, serina 2 (TMPRSS2) gen de fusión ETS); N-Acetil glucosaminil-transferasa V (NA17); proteína de caja emparejada Pax-3 (PAX3); receptor de andrógenos; Ciclina B1; v-myc mielocitomatosis aviar oncogén viral derivado del neuroblastoma homólogo (MYCN); Miembro C de la familia homólogo de Ras (RhoC); Proteína 2 relacionada con tirosinasa (TRP-2); Citocromo P450 1B1(CYP 1B1); CCCTC-factor de unión (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); proacrosina proteína de unión sp32 (OY-TES I); proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK); Una proteína ancla quinasa 4 (AKAP-4); sarcoma sinovial, punto de interrupción X 2 (SSX2); receptor de productos finales de glicación avanzada (RAGE-I); renal ubicuo 1 (RUI); renal ubicuo 2 (RU2); leguminosa; virus del papiloma humano E6 (VPH E6); virus del papiloma humano E7 (VPH E7); carboxil esterasa intestinal; proteína de choque térmico 70-2 mutada (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; Asociado a leucocitos receptor 1 similar a inmunoglobulina (LAIR1); fragmento Fc del receptor de IgA (FCAR o CD89); Leucocitos similares a inmunoglobulinas miembro 2 de la subfamilia A del receptor (LILRA2); Miembro de la familia similar a una molécula CD300 (CD300LF); Dominio de lectina tipo C familia 12 miembro A (CLEC12A); antígeno 2 de células estromales de médula ósea (BST2); Módulo similar a EGF que contiene similar a mucina receptor hormonal tipo 2 (EMR2); antígeno linfocitario 75 (LY75); Glypican-3 (GPC3); receptor tipo Fc 5 (FCRL5); y polipéptido tipo lambda 1 de inmunoglobulina (IGLL1).

[0263] En algunas formas de realización, el antígeno tumoral se selecciona de CD150, ST4, 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, CD66ad, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, fibronectina ED-B, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, EPHA2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, GD2, GD3, HER1-HER2 en combinación, HER2-HER3 en combinación, HERV-K, envoltura de VIH-1 glicoproteína gp120, glicoproteína gp41 de la envoltura del VIH-1, HLA-DR, HM1.24, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1R, IL-11Ralpha, IL-13R-alfa2, IL-2, IL-22R-alfa, IL-6, IL-6R, Ia, II, L1-CAM, molécula de adhesión de células 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-RI (DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-1, receptor acoplado a la proteína G, alfafetoproteína (AFP), un factor de angiogénesis, una molécula de unión exógena afín (ExoCBM), producto oncogén, receptor antifolato, c-Met, antígeno carcinoembrionario (CEA), ciclina (D 1), efrina B2, tumor epitelial antígeno, receptor de estrógeno, receptor de acetilcolina fetal, proteína fijadora de folato, gp100, antígeno de superficie de la hepatitis B, cadena kappa, cadena ligera kappa, kdr, cadena lambda, livin, antígeno asociado al melanoma, mesotelina, ratón doble minuto 2 homólogo (MDM2), mucina 16 (MUC16), p53 mutado, ras mutado, antígenos de necrosis, antígeno oncofetal, ROR2, progesterona receptor, antígeno prostático específico, tEGFR, tenascina, P2-Microgubuiin, Receptor Fc tipo 5 (FcRL5).

[0264] Los ejemplos no limitantes 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, células madre hematopoyéticas LFU-835, Imilecleucel-T, baltaleucel-T, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, vástago de médula ósea tratado con FT-1050 terapia celular, células CD4CARNK-92, CryoStim, AlloStim, células huCART-meso transducidas con lentivirales, células CART-22, Células CART EGFRt/19-28z/4-1BBL, células T autólogas 4H11-28z/fIL-12/EGFRt, CCRS-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.

[0265] En algunas formas de realización, el antígeno dirigido al tumor incluye: alfafetoproteína, tal como ET-1402 y AFPTCR; receptor 1 de la toxina del ántrax, como la terapia de células T con 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, MAR-BCMA, BB212, UCART-BCMA, ET-140, P-BCMA-101, AUTO-2 (ABRIL-CAR); Anticuerpos anti-LLC-1, como KITE-796; Homólogo 6 de B7, como CARNKp30 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 con células T con CAR blindado CD19/4-1BBL, CCAR-011, CIK-CAR.CD19, células T CD19CAR-28-zeta, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01, IM19 CAR-T; linfocito B antígeno CD20, tal como ATTCK-20; adhesión de células de linfocitos B, tales como UCART-22, JCAR-018 WO2016090190; NYESO-1, como GSK-3377794, TBI-1301; anhidrasa carbónica, tal como DC-Ad-GMCAIX; gen suicida caspasa 9, tales como CaspaCIDE DLI, BPX-501; CCR5, tal como SB-728; CDw123, tal como MB-102, UCART-123; CD20m como CBM-C20.1; CD4, tal como ICG-122; CD30, como CART30 (CBM-C30.1); CD33, como CIK-CAR.CD33; CD38, tal como T-007, UCART-38; ligando CD40, tal como BPX-201; moduladores de la proteína 4 CEACAM, como MG7-CART; Claudín 6, como por ejemplo CSG-002; Objetivo EBV, como CMD-003; EGFR, tal como

célula T autóloga 4H11-28z/fIL-12/EGFRt; endonucleasa, como PGN-514, PGN-201; linfocitos T específicos del virus de Epstein-Barr, tales como TT-10; Erbb2, como CST- 102, CDeCAR; Gangliósido (GD2), tal como 4SCAR-GD2; Glutamato carboxipeptidasa II, como CIK-CAR.PSMA, CART-PSMA-TGF β RDN, P-PSMA-101; Glypican-3(GPC3), tal como TT-16, GLYCAR; Hemoglobina, tal como PGN-236; receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, tal como anti-cMet ARN CAR T; Proteína E7 del virus del papiloma humano, como KITE-439; receptor III de inmunoglobulina gamma Fc, tal como ACTR087; IL-12, tal como DC-RTS-IL-12; Agonista de IL-12/mucina 16, como JCAR-020; IL-13 alfa 2, tal como MB-101; IL-2, tal como CST-101; K-Ras GTPasa, como anti-KRAS G12V terapia celular mTCR; Molécula de adhesión de células neuronales L1 L1CAM (CD171), tal como JCAR-023; Proteína de membrana latente 1/Proteína 2 de membrana latente, como células dendríticas autólogas transducidas con Ad5f35-LMPd1-2; Melanoma asociado antígeno 10, tal como MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR; Antígeno asociado al melanoma 3/Antígeno asociado al melanoma 6 (MAGE A3/A6) tal como KITE-718; mesotelina, tal como CSG-MESO, TC-210; NKG2D, tal como NKR-2; tirosina ntrkr1 receptor de quinasa, tal como JCAR-024; Receptores de células T, tales como BPX-701, IMCgp100; linfocitos T, tales como TT-12; Tumor linfocitos infiltrantes, tales como LN-144, LN-145; y proteína tumoral de Wilms, tal como JTCR-016, WT1-CTL.

15 Terapia combinada de linfoma o leucemia

[0266] En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar linfoma o leucemia. Estos agentes incluyen aldesleucina, alvocidib, trihidrato de amifostina, aminocamptotecina, antineoplastón A10, antineoplastón AS2-1, globulina de antitumores, trióxido de arsénico, inhibidor de proteínas de la familia Bcl-2 ABT-263, beta aletina, BMS-345541, bortezomib (VELCADE®), bortezomib (VELCADE®, PS-341), briostatina 1, bulsulfán, campath-1H, carboplatino, carfilzomib (Kymriah®), 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 difitox, dexametasona, 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), geldanamycin (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), linfocina activada células asesinas, MCP (mitoxantrona, clorambucilo y prednisolona), melfalán, mesna, metotrexato, mitoxantrona clorhidrato, motexafina gadolinio, micofenolato de mofetilo, nelarabina, obatroclax (GX15-070), oblimersen, acetato de octreotida, ácidos grasos omega-3, Omr-IgG-am (WNIG, Omrix), oxaliplatino, paclitaxel, palbociclib (PD0332991), pegfilgrastim, clorhidrato de doxorubicina liposomal pegilada, perifosina, prednisolona, prednisona, flt3 recombinante ligando, 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, estirilsulfonas, tacrolimus, tanespimicina, temsirolimus (CCI-779), talidomida, alogénico terapéutico linfocitos, tiotepa, tipifamib, vincristina, sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, SAHA (ácido suberanilohidroxámico, o suberoilo, anilida y ácido hidroxámico), vemurafenib (Zelboraf®), venetoclax (ABT-199).

[0267] Un enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en la que un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, como indio-111, itrio-90 y yodo-131. Ejemplos de terapias combinadas incluyen, entre otros, a, tositumomab yodo-131 (BEXXAR®), itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) y BEXXAR® con CHOP.

[0268] Las terapias mencionadas anteriormente pueden complementarse o combinarse con un trasplante o tratamiento de células madre. Los procedimientos terapéuticos incluyen el trasplante de células madre de sangre periférica, el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, autotrasplante de médula ósea, terapia con anticuerpos, terapia biológica, terapia con inhibidores enzimáticos, irradiación corporal total, infusión de células madre, ablación de médula ósea con soporte de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratada *in vitro*, trasplante de sangre de cordón umbilical, técnica de inmunoenzimas, radioterapia de cobalto-60 gamma de bajo LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante de células madre hematopoyético alogénico no mieloablativo.

Terapia combinada para los linfomas no Hodgkin

[0269] En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar linfomas no Hodgkin (LNH), especialmente aquellos de origen de células B, que incluyen anticuerpos monoclonales, enfoques de quimioterapia estándar (p. ej., CHOP, CVP, FCM, MCP y similares), radioinmunoterapia y combinaciones de los mismos, especialmente la integración de una terapia de anticuerpos con quimioterapia.

[0270] Ejemplos de anticuerpos monoclonales no conjugados para el tratamiento de cánceres de células B/LNH incluyen rituximab, alemtuzumab, anticuerpos anti-CD20 humanos o humanizados, lumiliximab, ligando inductor de apoptosis relacionado con anti-TNF (anti-TRAIL), bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40 y anti-CD74.

[0271] Ejemplos de agentes de anticuerpos experimentales utilizados en el tratamiento de cánceres de células B/LNH incluyen ofatumumab, ha20, PRO131921, alemtuzumab, galiximab, SGN-40, CHIR-12.12, epratuzumab, lumiliximab, apolizumab, milatuzumab y bevacizumab.

[0272] Ejemplos de regímenes estándar de quimioterapia para los cánceres de células B/LNH incluyen CHOP, FCM, CVP, MCP, RCHOP, R-FCM, R-CVP y R-MCP.

5 **[0273]** Ejemplos de radioinmunoterapia para los cánceres de células B/LNH incluyen itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) y tositumomab yodo-131 (BEXXAR®).

Terapia combinada de linfoma de células del manto

10 **[0274]** En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el linfoma de células del manto (LCM), que incluyen quimioterapias combinadas como CHOP, hiperCVAD y FCM. Estos regímenes también pueden complementarse con el anticuerpo monoclonal rituximab para formar terapias combinadas R-CHOP, hiperCVAD-R y R-FCM. Cualquiera de las terapias mencionadas anteriormente se puede combinar con un trasplante de células madre o ICE para tratar el LCM.

15 **[0275]** Otros ejemplos de agentes terapéuticos adecuados para tratar el LCM incluyen:

- inmunoterapia, como anticuerpos monoclonales (como rituximab) y vacunas contra el cáncer, como GTOP-99, que son basados en la composición genética del tumor de un sujeto individual;

20 - radioinmunoterapia, en la que un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, como el yodo-131 tositumomab (BEXXAR®), itrio-90, ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) y BEXXAR® en tratamiento secuencial con CHOP;

25 - autotrasplante de células madre junto con quimioterapia en dosis altas, administrando inhibidores del proteasoma como bortezomib (VELCADE® o PS-341), o administrar agentes antiangiogénicos como talidomida, especialmente en combinación con rituximab;

30 - fármacos que provocan 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 provocar la inhibición del crecimiento celular e incluso la muerte celular. Ejemplos no limitantes son sirolimus, temsirolimus (TORISEL®, CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309 (bimiralisib), voxalisib, GSK-2126458, y temsirolimus en combinación con RITUXAN®, VELCADE® u otros agentes quimioterapéuticos;

35 - otros agentes como flavopiridol, palbociclib (PD0332991), R-roscovitina (seliciclib, CYC202), estirilsulfonas, obatoclast (GX15-070), TRAIL, anticuerpos anti-TRAIL receptores de muerte DR4 y DR5, temsirolimus (TORISEL®, CCI-779), everolimus (RAD001), BMS-345541, curcumina, SAHA, talidomida, lenalidomida (REVLIMID®, CC-5013), y geldanamycin (17-AAG).

Terapia combinada de macroglobulinemia de Waldenstrom

45 **[0276]** En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar la macroglobulinemia de Waldenstrom (MW), que incluyen aldesleucina, alemtuzumab, alvocidib, trihidrato de amifostina, aminocamptotecina, antineoplastón A10, antineoplastón AS2-1, antitumores de globulina, trióxido de arsénico, HSPPC-autólogo derivado de tumores humanos 96, inhibidor de la proteína de la familia Bcl-2 ABT-263, beta aletina, bortezomib (VELCADE®), briostatina 1, busulfán, campath-1H, carboplatino, carmustina, acetato de caspofungina, CC-5103, cisplatino, clofarabina, ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, denileucina difitox, dexametasona, docetaxel, dolastatina 10, clorhidrato de doxorubicina, DT-PACE, enzastaurina, epoetina alfa, epratuzumab (anticuerpo humanizado hLL2-anti-CD22), etopósido, everolimus, fenretinida, filgrastim, fludarabina, ifosfamida, anticuerpo monoclonal indio-111 MN-14, tositumomab 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, motexafina gadolinio, micofenolato mofetilo, nelarabina, oblimersen, acetato de octeotida, ácidos grasos omega-3, oxaliplatino, paclitaxel, pegfilgrastim, clorhidrato de doxorubicina liposomal pegilada, pentostatina, perifosina, prednisona, ligando flt3 recombinante, recombinante trombopoietina humana, interferón alfa recombinante, interleucina-11 recombinante, interleucina-12 recombinante, rituximab, sargramostim, citrato de sildenafil (VIAGRA®), simvastatina, sirolimus, tacrolimus, tanespimicina, talidomida, terapéutico linfocitos alogénicos, tiotepa, tipifamib, tositumomab, veltuzumab, sulfato de vincristina, ditartato de vinorelbina, vorinostat, vacuna peptídica WT1 126-134, vacuna peptídica análoga WT-1, itrio-90, ibritumomab tiuxetan, itrio-90 epratuzumab humanizado, y cualquier combinación de los mismos.

60 **[0277]** Otros ejemplos de procedimientos terapéuticos utilizados para tratar la MW incluyen el trasplante de células madre de sangre periférica, autotrasplante de células madre hematopoyéticas, autotrasplante de médula ósea, terapia con anticuerpos, biológico terapia, terapia con inhibidores enzimáticos, irradiación corporal total, infusión de células madre, ablación de médula ósea con células madre apoyo, trasplante de células madre de sangre periférica tratadas *in vitro*,

trasplante de sangre de cordón umbilical, técnicas de inmunoenzima, terapia con rayos gamma de cobalto-60 con LET bajo, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y tratamientos no mieloablativos. Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

5 **Terapia combinada para el linfoma difuso de células B grandes**

10 **[0278]** En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), que incluyen ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, anticuerpos monoclonales anti-CD20, etopósido, bleomicina, muchos de los agentes enumerados para la MW y cualquier combinación de los mismos, como ICE y R-ICE.

Terapia combinada de leucemia linfocítica crónica

15 **[0279]** En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar la leucemia linfocítica crónica (LLC), que incluyen clorambucilo, ciclofosfamida, fludarabina, pentostatina, cladribina, doxorubicina, vincristina, prednisona, prednisolona, alemtuzumab, muchos de los agentes enumerados para la MW y quimioterapia y quimioinmunoterapia combinadas, incluidos los siguientes regímenes combinados comunes: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR y FR.

20 **Terapia combinada de mielofibrosis**

[0280] En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar la mielofibrosis, que incluyen inhibidores de hedgehog, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) e inhibidores de tirosina quinasa. Ejemplos no limitativos de los inhibidores de hedgehog son saridegib y vismodegib.

25 **[0281]** Ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen, entre otros, pracinostat y panobinostat.

[0282] Ejemplos no limitantes de inhibidores de la tirosina quinasa son lestaurtinib, bosutinib, imatinib, gilteritinib, radotinib y cabozantinib.

30 **Terapia combinada para enfermedades hiperproliferativas**

[0283] En algunas formas de realización, 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 PI3Kδ.

Terapia combinada para el cáncer de vejiga

40 **[0284]** En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el cáncer de vejiga, que incluyen atezolizumab, carboplatino, cisplatino, docetaxel, doxorubicina, fluorouracilo (5-FU), gemcitabina, idosfamida, interferón alfa-2b, metotrexato, mitomicina, nab-paclitaxel, paclitaxel, pemetrexed, tiotepa, vinblastina y cualquier combinación de los mismos.

Terapia combinada para el cáncer de mama

45 **[0285]** En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el cáncer de mama, que incluyen paclitaxel unido a albúmina, anastrozol, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, everolimus, exemestano, fluorouracilo, fulvestrant, gemcitabina, ixabepilona, lapatinib, letrozol, metotrexato, mitoxantrona, paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada, pertuzumab, tamoxifeno, toremifeno, trastuzumab, vinorelbina, y cualquier combinación de los mismos.

Terapia combinada triple negativa para el cáncer de mama

55 **[0286]** En algunas formas de realización, 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

60 **[0287]** En algunas formas de realización, 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.

65

Terapia combinada para el cáncer de próstata resistente a la castración

[0288] En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar la próstata resistente a la castración. cáncer, que incluyen abiraterona, cabazitaxel, docetaxel, enzalutamida, prednisona, sipuleucel-T y cualquier combinación del mismo.

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

[0289] En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar enfermedades esofágicas y esofagogástricas. cáncer de unión, que incluyen capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, epirrubicina, fluoropirimidina, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab y cualquier combinación de los mismos.

10

Terapia combinada para el cáncer gástrico

[0290] En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el cáncer gástrico, que incluyen capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, epirrubicina, fluoropirimidina, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, mitomicina, oxaliplatino, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab y cualquier combinación de los mismos.

15

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

[0291] En algunas formas de realización, 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.

20

25

Terapia combinada para el cáncer hepatobiliar

[0292] En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el cáncer hepatobiliar, que incluyen capecitabina, cisplatino, fluoropirimidina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, oxaliplatino, sorafenib y cualquier combinación del mismo.

30

Terapia combinada de carcinoma hepatocelular

[0293] En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el carcinoma hepatocelular. que incluyen capecitabina, doxorrubicina, gemcitabina, sorafenib y cualquier combinación de los mismos.

35

Terapia combinada para el cáncer de pulmón de células no pequeñas

[0294] En algunas formas de realización, 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 combinaciones de los mismos.

40

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

[0295] En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), que incluyen bendamustina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorrubicina, etopósido, gemcitabina, ipilimumab, irinotecán, nivolumab, paclitaxel, temozolomida, topotecán, vincristina, vinorelbina y cualquier combinación de los mismos.

50

Terapia combinada de melanoma

[0296] En algunas formas de realización, 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.

55

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

[0297] En algunas formas de realización, 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, doxorrubicina, etopósido, exemestano, gemcitabina, ifosfamida, irinotecán, letrozol, leuprolida acetato, doxorrubicina liposomal, acetato de megestrol, melfalán, olaparib, oxaliplatino, paclitaxel, pazopanib, pemetrexed, tamoxifeno, topotecán, vinorelbina y cualquier combinación de los mismos.

60

65

Terapia combinada para el cáncer de páncreas

5 **[0298]** En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales son adecuados para tratar el cáncer de páncreas, que incluyen 5-fluorouracilo, paclitaxel unido a albúmina, capecitabina, cisplatino, docetaxel, erlotinib, fluoropirimidina, gemcitabina, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino, paclitaxel y cualquier combinación de los mismos.

Terapia combinada del carcinoma de células renales

10 **[0299]** En algunas formas de realización, 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.

VIII. KITS

15 **[0300]** La presente divulgación proporciona un kit que comprende un compuesto de la presente divulgación o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit puede comprender además instrucciones de uso, por ejemplo, para su uso en el tratamiento de una infección viral. Las instrucciones de uso generalmente son instrucciones escritas, aunque los medios de almacenamiento electrónico (p. ej., disquete magnético u óptico) disco) que contengan instrucciones también son aceptables.

20 **[0301]** La presente divulgación también proporciona un kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que comprenden un compuesto de la presente divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Opcionalmente asociado con tales contenedores puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación de la agencia para la fabricación, uso o venta para administración humana. Cada componente (si hay más de un componente) se puede empaquetar en contenedores separados o en algunos componentes se pueden combinar en un recipiente donde la reactividad cruzada y la vida útil lo permitan. Los kits podrán ser en formas de dosis unitarias, envases a granel (por ejemplo, envases multidosis) o dosis subunitarias. Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias del compuestos e instrucciones de uso y estar envasados en cantidades suficientes para su almacenamiento y uso en farmacias (p. ej., farmacias hospitalarias y farmacias de fórmulas magistrales).

30 **[0302]** También se proporcionan artículos de fabricación que comprenden una dosificación unitaria de un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en envases adecuados para su uso en los métodos descritos en el presente documento. El embalaje adecuado es conocido en la técnica e incluye, por ejemplo, viales, recipientes, ampollas, botellas, tarros, embalajes flexibles y similares. Un artículo de fabricación puede además esterilizarse y/o sellarse.

IX. EJEMPLOS

40 **[0303]** Las abreviaturas utilizadas en este documento tienen los significados respectivos que se detallan a continuación:

Ac	Acetato
ACN	Acetonitrilo
BippyPhos	5-(di-terc-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol
Bn	Bencilo
br. s	Singlete ancho
Bu	Butilo
dba	dibencilidenacetona
DCM	diclorometano
dd	Doblete de dobletes
dddd	Doblete de doblete de dobletes
DIPE	éter diisopropílico
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dr	relación diastereomérica
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
DVS	Sorción dinámica de vapor
ee	Exceso enantiomérico
equiv	Equivalentes
Et	Etilo
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
ft	Pie (largo)
g	Gramo
CG	Cromatografía de gases
h	Hora
VHB	virus de la hepatitis B
VHC	virus de la hepatitis C
HFIPA	hexafluoroisopropanol
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
API	Alcohol isopropílico
IPAc	acetato de isopropilo
IPr	isopropilo
iPrOAc o IPAc	acetato de isopropilo
kg	Kilogramo
L	Litro
m	Multiplete
M	Molar
Me	Metilo
MEK	metil etil cetona
MeOH	metanol
Me-THF	2 metil tetrahidrofurano
mg	miligramos
megahercio	mega hercios
MIBK	Metilisobutilcetona
mín.	Minuto
mL	Mililitro
mmol	milimoles
mol	Mol
MTBE	Éter metil-terc-butílico

(Continuación)

N	Normal
NTV	No menos de
RMN	Resonancia magnética nuclear
Ph	Fenilo
RH	Humedad relativa
s	Singlete
t-bu	terc-butilo
td	Triplete de dobletes
Tf	Trifluorometanosulfonato
TFE	Trifluoroetanol
TGA	Análisis termogravimétrico
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsililo
vol	Volumen
peso	Peso
XRPD	Difracción de rayos X en polvo
δ	Cambio químico
μL	Microlitro

[0304] Las formas sólidas (polimorfos, solvatos e hidratos) del Compuesto I se caracterizaron por una variedad de los siguientes métodos.

[0305] Los patrones XRPD se recogieron con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD utilizando un haz incidente de Radiación Cu K α producida utilizando una fuente larga de enfoque fino y un filtro de níquel. El difractómetro se configuró usando la geometría simétrica de Bragg-Brentano. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640e) para verificar que la posición observada del pico de Si 111 sea consistente con la posición certificada por el NIST. Un ejemplar de la muestra se preparó como una capa circular delgada centrada sobre un sustrato de silicio sin fondo. Se utilizaron rendijas antidispersión (SS) para minimizar el fondo generado por el aire. Se utilizaron rendijas de Soller para los haces incidentes y difractados para minimizar ensanchamiento por divergencia axial. Los patrones de difracción se recogieron utilizando un detector sensible a la posición de escaneo (X'Celerator) ubicado a 240 mm de la muestra y el software Data Collector v. 2.2b.

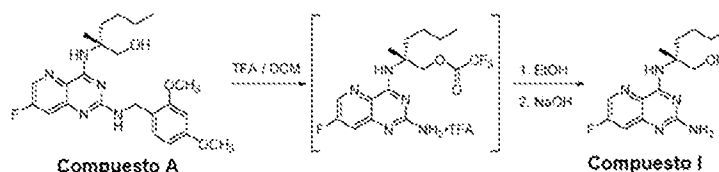
[0306] Los datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se recopilaron utilizando un diferencial TA Instruments 2920 y calorímetro de barrido Q2000. La calibración de temperatura se realizó utilizando indio metálico rastreable por NIST. La muestra fue colocada en una bandeja DSC de aluminio T zero, se cubre con una tapa y se engarza. A continuación, se registró el peso con precisión. El plato de aluminio pesado configurado como plato de muestra se colocó en el lado de referencia de la célula. La muestra fue calentada de -30°C a 250°C a 10°C/minuto.

[0307] Los datos del análisis termogravimétrico (TGA) se recogieron utilizando un sistema de analizador termogravimétrico TA Instruments Discovery. La calibración de temperatura se realizó utilizando níquel y Alumel™. Cada muestra se colocó en un recipiente de aluminio, bandeja y se inserta en el horno TG. El horno se calentó bajo purga de nitrógeno. La muestra se calentó desde ambiente a 350 °C a 10 °C/minuto.

[0308] Los datos de sorción/desorción de humedad se recogieron en un analizador de sorción de vapor VTI SGA-100. NaCl y PVP se utilizaron como estándares de calibración. Las muestras no se secaron antes del análisis. Se recogieron datos de sorción y desorción en un rango de 5 % a 95 % de HR en incrementos de 10 % de HR bajo una purga de nitrógeno. El criterio de equilibrio utilizado para el análisis fue de menos del 0,0100 % de cambio de peso en 5 minutos con un tiempo máximo de equilibrio de 3 horas. Los porcentajes en peso informados en la sección de datos son relativos a la masa total de la muestra introducida antes del equilibrio al 5 % de HR, según lo medido en el instrumento.

Ejemplo 1. Preparación del Compuesto I

[0309]



[0310] En un reactor con camisa de 50 litros lavado con nitrógeno se cargó el Compuesto A (2,69 kg, 6,07 moles, 1,0 equiv.). Fue seguido por la adición de diclorometano (10,13 L, 13,44 kg). La agitación se fijó en 175 RPM y el contenido se agitaron hasta observar una solución. Se cargó ácido trifluoroacético (4,53 L, 6,75 kg) a una velocidad tal que la temperatura interna no superó los 35 °C (aprox. 30 minutos). 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 luego se ajustó la camisa a 15 °C. Una vez que la temperatura interna alcanzó los 20 °C, se añadió etanol (desnaturalizado a partir de n-heptano) (8,56 L, 6,75 kg). Se cargó y el contenido se dejó agitar a 20 °C durante 14 h. Después de este tiempo, los contenidos heterogéneos se filtraron a través de un polifiltro de mesa en un reactor con camisa de 100 litros irrigado con nitrógeno.

[0311] Se cargó diclorometano (5,21 L, 6,91 kg) en el reactor de 50 L y la solución se enjuagó a través del filtrar en el reactor de 100 L. A continuación, se cargó en el reactor de 100 litros agua (15,5 litros, 15,5 kg) y acetato de etilo (19,0 litros, 17,0 kilos). La agitación se ajustó a 175 RPM y la camisa a 87°C. Se dejó calentar el contenido a reflujo durante 30 minutos. Después de este tiempo, la camisa se ajustó a 20 °C. Se descargó la capa acuosa. Al reactor fue agua cargada (18,4 L, 18,4 kg), y la agitación se ajustó a 200 RPM. Se cargó NaOH al 30 % p/p (8,61 kg) y el contenido se agitó durante 30 min. a 30 °C (la camisa se ajustó a 40 °C). A continuación, 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 alcanzó los 45 °C, el contenido se agitó a 200 RPM. durante 30 min. Después de esta cantidad de tiempo, se detuvo la agitación y se dejó que las fases se separaran y la capa de solución acuosa fue descargada. Bicarbonato de sodio acuoso al 4,5 % p/p (preparado a partir de 605 g de bicarbonato de sodio y 12,8 kg agua) y se agitó el contenido a 200 RPM a una temperatura interna de 45 °C durante 30 min. Después de este tiempo, se detuvo la agitación y se dejó que las capas se separaran. La capa acuosa se descargó y la camisa se ajustó a 20 °C. Los contenidos se envejecieron a esta temperatura bajo nitrógeno durante 14 h. A continuación, la camisa se ajustó a 55 °C. Una vez que la temperatura interna alcanzó los 45 °C, se añadió bicarbonato de sodio acuoso al 4,5 % p/p (preparado a partir de 605 g de bicarbonato de sodio 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 la capa acuosa se descargó. El bicarbonato de sodio acuoso al 4,5 % p/p (preparado a partir de 605 g de bicarbonato de sodio y 12,8 kg de agua). Los contenidos se agitaron (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 se agitó el contenido (150 RPM) a 45°C durante 30 min. Después de este tiempo, se detuvo la agitación y se dejó que las fases se separaran y se descargó la capa acuosa.

Ejemplo 2. Forma I

[0312] El reactor se configuró para destilación al vacío y la camisa se ajustó a 70 °C y la agitación se ajustó a 150 RPM. El disolvente se eliminó mediante destilación al vacío hasta ca. 30 litros. La camisa se ajustó a 35 °C y el reactor se rellenó con nitrógeno. Se cargó acetato de etilo (45 L, 40,4 kg) y el reactor se calentó a 70 °C, se agitó. Se ajustó a 150 RPM y se redujo la presión. El disolvente se eliminó mediante destilación al vacío hasta ca. 30 litros. La camisa se ajustó a 35°C y el reactor se rellenó con nitrógeno. La secuencia de destilación de acetato de etilo se repitió como descrito 5 X. Los volúmenes finales de las cinco destilaciones fueron ca. 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 % H₂O). Después de pasar los criterios de contenido de agua, la camisa se calentó a 70 °C, se ajustó la agitación a 150 RPM y se redujo la presión y se continuó la destilación hasta ca. 22 litros. La camisa se ajustó a 35°C y el reactor se rellenó con nitrógeno. Se utilizó acetato de etilo (15 L, 13,5 kg). Se cargó y el contenido se filtró pulidamente a través de un filtro de 1,0 mm en el cristizador. La camisa del cristizador se ajustó a 70°C y la agitación se ajustó a 150 RPM. Se redujo la presión del recipiente y se procedió a la destilación. continuó ca. 18 litros. Una vez que se alcanzó este volumen objetivo, el cristizador se rellenó con nitrógeno y la camisa se fijó en 87°C. Se cargó acetato de etilo (9,5 L, 8,5 kg) y el contenido se agitó hasta obtener una solución homogénea. fue observado. Después de que todos los sólidos se disolvieron, se inició una rampa de enfriamiento de 85 °C a 20 °C durante 8 h.

[0313] 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 % de ensayo, 99,7 % de AN).

[0314] Opcionalmente, se cargó el Compuesto I (1,2 kg, 4,0 mol) 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 se observó una solución. Después de que todos los sólidos se disolvieron, 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 del filtro se ajustó a 46 °C. y el contenido se secó durante 24 h a presión reducida con purga de nitrógeno. El Compuesto I estaba aislado.

[0315] La forma I es una fase sin resolver. Su patrón XRPD se muestra en la FIG. 1.

Tabla 1. Datos cristalinos y parámetros de recopilación de datos para el Compuesto I, forma I

Fórmula empírica	C ₁₄ H ₂₀ FN ₅ O
Peso de fórmula	293,35
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino	Tetragonal
Grupo espacial	P4 ₁
Dimensiones de la célula unitaria	a = 8,0344(2) Å α = 90°. b = 8,0344(2) Å β = 90°. c = 23,7871(7) Å γ = 90°.
Volumen	1535,49(9) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1,269 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0,766 mm ⁻¹
F(000)	624
Tamaño del cristal	0,450 x 0,320 x 0,290 mm ³
Rango theta para la recopilación de datos	5,506 a 71,991°
Rangos de índice	-9 ≤ h ≤ 9, -9 ≤ k ≤ 9, -27 ≤ l ≤ 28
Reflexiones recopiladas	36463
Reflexiones independientes	2954 [R(int) = 0,0397]
Compleitud a theta = 67,679°	99,4 %
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
Datos / restricciones / parámetros	2954 / 1 / 203
Precisión de ajuste en F ²	1,219
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0339, wR2 = 0,0824
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)
Coefficiente de extinción	0,0098(8)
Mayor diferencia pico y agujero	0,146 y -0,147 e.Å ⁻³

Tabla 2. Tabla de picos para la forma I

Pos. [$^{\circ}2\theta$]	Int. Rel. [%]
10,9	42,72
11,5	17,57
13,2	47,27
14,7	38,18
15,5	53,84
15,6	39,90
18,4	2,21
19,0	8,77
21,4	66,66
21,9	100,00
22,3	5,33
23,2	30,44
24,2	4,77
24,6	6,37
24,9	26,03
25,7	8,09
26,5	4,13
27,0	11,23
28,8	2,99
29,7	3,56
30,4	3,53
30,9	1,12
31,8	3,44
33,2	4,08
34,0	4,63
34,7	4,13
35,4	3,16
36,1	4,79
38,2	3,29
39,1	3,36

Ejemplo 3. Ácido gentísico

[0316] Compuesto I Forma I (37,01 mg), aproximadamente un equivalente molar de ácido gentísico (18,1 mg) y acetonitrilo (300 μ l) se calentaron a 50 $^{\circ}$ C en un sistema de reactor múltiple Avantium Crystal 16[®]. Después de aproximadamente 15 minutos, el sistema del reactor se apagó para un enfriamiento rápido a temperatura ambiente. Después de alcanzar la temperatura ambiente, las muestras se recalentaron a aproximadamente 50 $^{\circ}$ C durante aproximadamente 4 horas y luego se enfriaron a aproximadamente 10 $^{\circ}$ C a 0,1 $^{\circ}$ C/min. Los sólidos fueron recolectados por filtración al vacío, se añadió a diclorometano (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 5 horas, los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío y se analizaron.

[0317] El patrón XRPD del ácido gentísico del Compuesto I se muestra en la FIG. 2.

Tabla 3. Tabla de picos para ácido gentísico

	Pos. [$^{\circ}2\theta$]	Int. Rel. [%]
5	4,4	100,00
	8,7	72,12
	12,3	1,88
	12,9	10,71
	13,9	2,00
	14,4	1,57
10	14,9	15,64
	16,3	4,01
	17,3	4,71
	18,9	3,58
	19,5	6,04
15	20,5	3,38
	21,7	1,94
	22,2	0,99
	23,0	2,82
	24,8	14,51
20	25,7	7,28
	26,3	5,81
	27,1	3,43
	27,7	1,53
	33,1	0,10
25	39,4	0,87

[0318] La curva DSC se muestra en la FIG. 3 y muestra una transición endotérmica a aproximadamente 178 °C. La curva TGA se muestra en la FIG. 4 e indica que la fase no está solucionada. La curva de sorción dinámica de vapor se muestra en la FIG. 5 y los datos indican que la forma absorbe aproximadamente el 1,1 % de agua hasta un 95 % de humedad relativa a 25 °C. Se encontró que el material no ha cambiado las formas después del experimento.

Ejemplo 4. Ácido hipúrico

[0319] Compuesto I Forma I (40,09 mg), aproximadamente un equivalente molar de ácido hipúrico (24,5 mg) y acetona (300 μ l) se calentaron a aproximadamente 50 °C en un sistema de reactor múltiple Avantium Crystal 16[®]. Después de aproximadamente 15 minutos, el sistema del reactor se apagó para un enfriamiento rápido a temperatura ambiente. Después de alcanzar la temperatura ambiente, las muestras se recalentaron a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 4 horas y luego se enfriaron a aproximadamente 10 °C a 0,1 °C/min. Los sólidos fueron recolectados por filtración al vacío y analizados.

[0320] El patrón XRPD del ácido hipúrico del Compuesto I se muestra en la FIG. 6.

Tabla 4. Tabla pico para ácido hipúrico

	Pos. [$^{\circ}2\theta$]	Int. Rel. [%]
45	2,9	9,03
	5,0	100,00
	7,6	8,23
	10,4	3,52
	12,6	11,30
	14,6	1,07
	17,6	3,41
	18,1	1,74
	19,0	6,51
	20,3	3,61
	25,2	28,94
	25,6	5,54
	26,3	3,35
	26,7	2,49
	27,2	2,27
	27,9	1,49
	28,5	4,96
	29,2	1,51

[0321] La curva DSC se muestra en la FIG. 7 y muestra una transición endotérmica a aproximadamente 127 °C. La curva TGA se muestra en la FIG. 8 e indica que la fase no está solucionada. La curva de sorción dinámica de vapor se muestra en la FIG. 9 y los datos indican que la forma absorbe aproximadamente el 0,68 % de agua hasta un 95 % de humedad relativa a 25 °C. Se encontró que el material no ha cambiado las formas después del experimento.

Ejemplo 5. Ácido succínico

[0322] Se disolvió el Compuesto I, Forma I (35,7 mg) y aproximadamente medio equivalente molar de ácido succínico (7,54 mg) en isopropanol (0,5 ml) a aproximadamente 60 °C en una estación de trabajo de síntesis Mettler-Toledo EasyMax. La solución fue se enfrió a aproximadamente 5°C durante aproximadamente 9 horas. Los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío, se secaron al aire durante aproximadamente 10 minutos, y se analizaron.

[0323] El patrón XRPD del ácido succínico del Compuesto I se muestra en la FIG. 10.

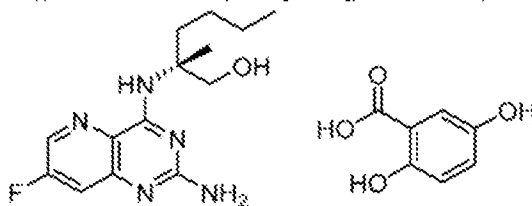
Tabla 7. Tabla de picos para ácido succínico

Pos. [°2 θ]	Int. Rel. [%]
4,6	19,38
6,8	100,00
9,3	36,09
12,7	3,55
13,2	8,09
13,6	4,77
14,1	5,61
14,9	5,69
15,8	6,68
17,5	10,00
18,2	4,60
18,7	16,13
19,0	14,47
19,3	6,42
19,7	4,79
20,7	7,51
21,3	5,50
22,0	4,99
22,5	5,25
23,0	8,23
25,7	19,51
27,0	7,81
27,4	2,60
28,3	2,18
28,7	2,77
30,1	1,75
36,4	2,43

[0324] La curva DSC se muestra en la FIG. 11 y muestra dos transiciones endotérmicas a aproximadamente 96 y 115 °C. La TGA La curva se muestra en la FIG. 12 e indica que la fase no está solucionada. La curva de sorción dinámica de vapor se muestra en FIG. 13 y los datos indican que la forma absorbe aproximadamente el 1,2 % de agua hasta un 95 % de humedad relativa a 25 °C. Se descubrió que el material no había cambiado las formas después del experimento.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del ácido (*R*)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol gentísico:



caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende tres o más picos a 4,4°, 8,7°, 12,9°, 14,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ), Compuesto I ácido gentísico.

2. La forma cristalina de la reivindicación 1, **caracterizada por** un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 4,4°, 8,7°, 12,9°, 14,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ).

3. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, **caracterizada**

(a) por un patrón XRPD que comprende picos a 4,4°, 8,7° y 14,9° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ), opcionalmente en el que

(i) el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 12,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7°, o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ), o

(ii) el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 12,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7°, o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ); o

(b) por un patrón XRPD que comprende picos a 12,9°, 24,8° y 25,7° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ), opcionalmente en el que

(i) el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 4,4°, 8,7°, 14,9°, 17,3°, 19,5°, o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ), o

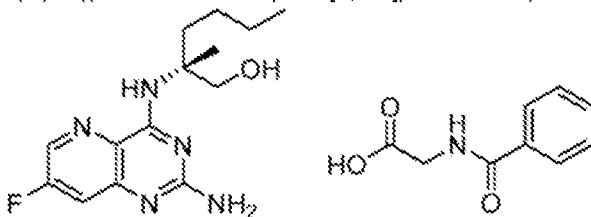
(ii) el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 4,4°, 8,7°, 14,9°, 24,8° o 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ); o

(c) por un patrón XRPD que comprende picos a 4,4°, 8,7°, 12,9°, 14,9°, 17,3°, 19,5°, 24,8°, 25,7° y 26,3° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ).

4. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por** un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 2, y/o

caracterizada por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endotermia con un inicio de aproximadamente 178°C.

5. Una forma cristalina del ácido (*R*)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol hipúrico:



caracterizada por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a 2,9°, 5,0°, 7,6°, 10,4°, 12,6°, 17,6°, 19,0°, 25,2°, o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ), Compuesto I ácido hipúrico.

6. La forma cristalina de la reivindicación 5, **caracterizada por** un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a 2,9°, 5,0°, 7,6°, 10,4°, 12,6°, 17,6°, 19,0°, 25,2° o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ).

7. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 5-6, **caracterizada**

(a) **por** un patrón XRPD que comprende picos a 5,0°, 12,6° y 25,2° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ), opcionalmente en el que

(i) el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a 2,9°, 7,6°, 10,4°, 17,6°, 19,0°, o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ), o

(ii) el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a 2,9°, 7,6°, 10,4°, 17,6°, 19,0°, o 28,5° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ), o

(b) **por** un patrón XRPD que comprende picos a 2,9°, 7,6° y 19,0° 2 θ ($\pm$ 0,2° 2 θ), opcionalmente en el que

(i) el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a $5,0^\circ$, $10,4^\circ$, $12,6^\circ$, $17,6^\circ$, $25,2^\circ$, o $28,5^\circ$ 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ), o

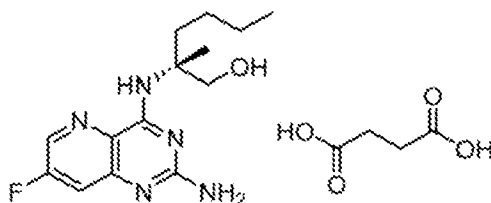
(ii) en el que el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a $5,0^\circ$, $10,4^\circ$, $12,6^\circ$, $17,6^\circ$, $25,2^\circ$, o $28,5^\circ$ 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ), o

(c) **por** un patrón XRPD que comprende picos a $2,9^\circ$, $5,0^\circ$, $7,6^\circ$, $10,4^\circ$, $12,6^\circ$, $19,0^\circ$, $17,6^\circ$, $25,2^\circ$ y $28,5^\circ$ 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ).

8. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, **caracterizada por** un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 6, y/o

caracterizada por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endotermia con un inicio de aproximadamente 127°C .

9. Una forma cristalina del ácido (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol succínico:



caracterizada por un patrón XRPD que comprende tres o más picos a $4,6^\circ$, $6,8^\circ$, $9,3^\circ$, $13,2^\circ$, $17,5^\circ$, $18,7^\circ$, $19,0^\circ$, $25,7^\circ$, o $27,0^\circ$ 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ), Compuesto I ácido succínico.

10. La forma cristalina de la reivindicación 9, **caracterizada por** un patrón XRPD que comprende cuatro o más picos a $4,6^\circ$, $6,8^\circ$, $9,3^\circ$, $13,2^\circ$, $17,5^\circ$, $18,7^\circ$, $19,0^\circ$, $25,7^\circ$ o $27,0^\circ$ 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ).

11. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 9-10, **caracterizada**

(a) **por** un patrón XRPD que comprende picos a $4,6^\circ$, $6,8^\circ$ y $9,3^\circ$ 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ), opcionalmente en el que

(i) el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a $13,2^\circ$, $17,5^\circ$, $18,7^\circ$, $19,0^\circ$, $25,7^\circ$, o $27,0^\circ$ 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ), o

(ii) el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a $13,2^\circ$, $17,5^\circ$, $18,7^\circ$, $19,0^\circ$, $25,7^\circ$, o $27,0^\circ$ 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ), o

(b) **por** un patrón XRPD que comprende picos a $18,7^\circ$, $19,0^\circ$ y $25,7^\circ$ 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ), opcionalmente en el que

(i) el patrón XRPD comprende además uno o más picos adicionales a $4,6^\circ$, $6,8^\circ$, $9,3^\circ$, $13,2^\circ$, $17,5^\circ$, o $27,0^\circ$ 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ), o

(ii) el patrón XRPD comprende además dos o más picos adicionales a $4,6^\circ$, $6,8^\circ$, $9,3^\circ$, $13,2^\circ$, $17,5^\circ$, o $27,0^\circ$ 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ), o

(c) **por** un patrón XRPD que comprende picos a $4,6^\circ$, $6,8^\circ$, $9,3^\circ$, $13,2^\circ$, $17,5^\circ$, $18,7^\circ$, $19,0^\circ$, $25,7^\circ$ y $27,0^\circ$ 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ).

12. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, **caracterizada por** un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 10, y/o

caracterizada por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endotermia con un inicio de aproximadamente 96°C , opcionalmente en el que el termograma DSC tiene una segunda endotermia con un inicio de aproximadamente 115°C .

13. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. Una forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una composición farmacéutica de la reivindicación 13 para uso en un método de tratar o prevenir una infección por VHB.

15. La forma cristalina o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 14, en la que el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

16. La forma cristalina o composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 14-15, en la que uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran simultáneamente con la forma cristalina o la composición farmacéutica.
- 5 17. La forma cristalina o composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en la que la que o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en: fármacos combinados 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), proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos inhibidores (ipi4), inhibidores de la ciclofilina, inhibidores de la entrada viral del VHB, ARNm viral de direccionamiento de oligonucleótidos antisentido, ARN de interferencia cortos (ARNic) y moduladores de endonucleasa ddARNi, inhibidores de ribonucleótido reductasa, inhibidores del antígeno E del VHB, inhibidores del ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc), agonistas del receptor farnesoide X, anticuerpos contra el VHB, antagonistas de la quimiocina CCR2, agonistas de la timosina, citocinas, moduladores de nucleoproteínas, estimuladores retinoicos del gen 1 inducibles por ácido, estimuladores NOD2, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), inhibidores de la vía de indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO), inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, agonistas de 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.
- 10 18. La forma cristalina o composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 14-17, en la que uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en: adefovir (Hepsera®), tenofovir fumarato de disoproxil + emtricitabina (Truvada®), fumarato de disoproxil tenofovir (Viread®), entecavir (Baraclude®), lamivudina (Epivir-HBV®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, telbivudina (Tyzeka®), Clevudine®, 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, Oligotida, Zutectra, Shaferon, interferón alfa-2b (Axxo), Alfaferona, 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, peginterferón alfa-2b, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferón 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 celmoleukin.
- 20 19. La forma cristalina o composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 14-18, en la que la que o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en: entecavir, adefovir, fumarato de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, telbivudina y lamivudina, opcionalmente en donde uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida y hemifumarato de tenofovir alafenamida.
- 25 20. Una forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una composición farmacéutica de la reivindicación 13 para uso en la terapia médica.

FIG. 1. Patrón XRPD de Compuesto I Forma I

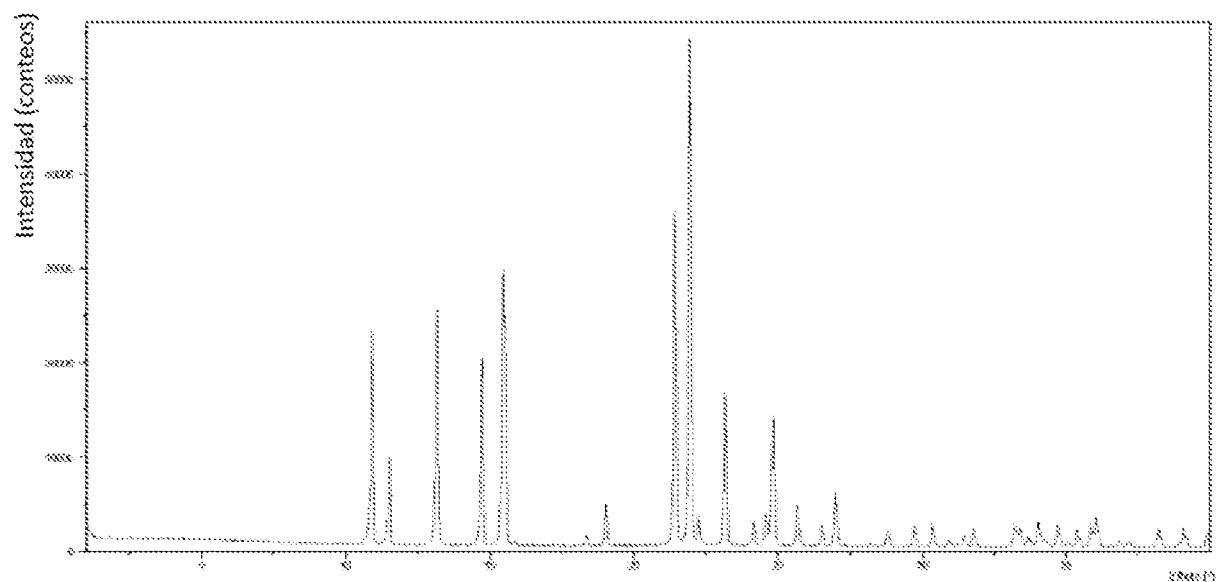


FIG. 2. Patrón XRPD de Compuesto I Ácido Gentísico

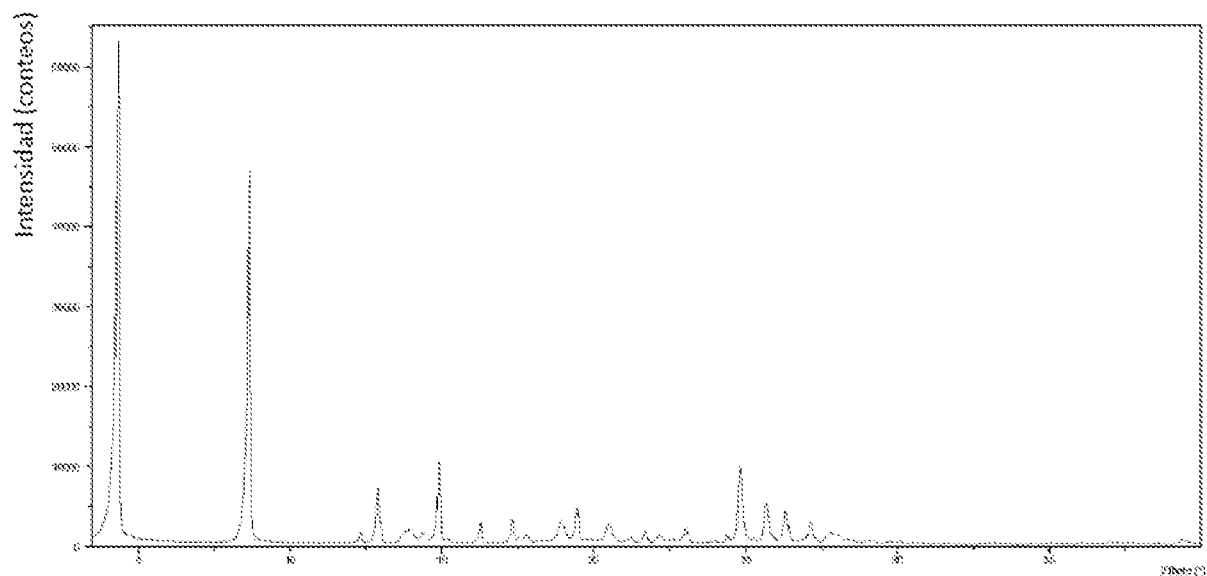


FIG. 3. DSC de Compuesto I Ácido Gentísico

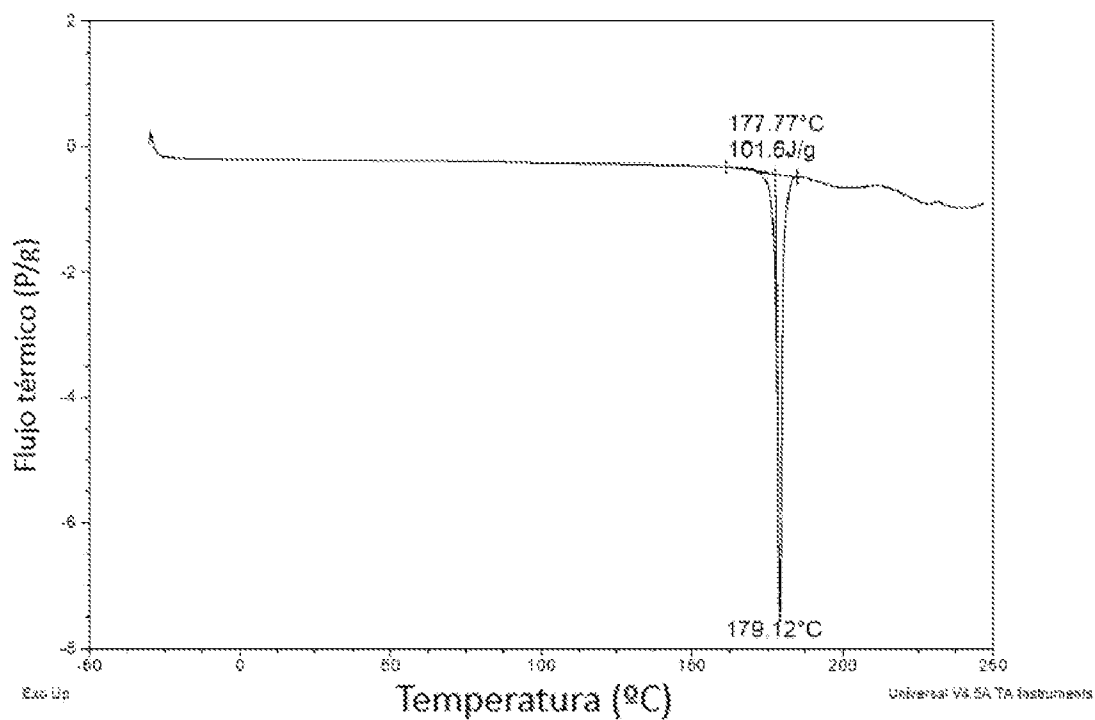


FIG. 4. TGA de Compuesto I Ácido Gentísico

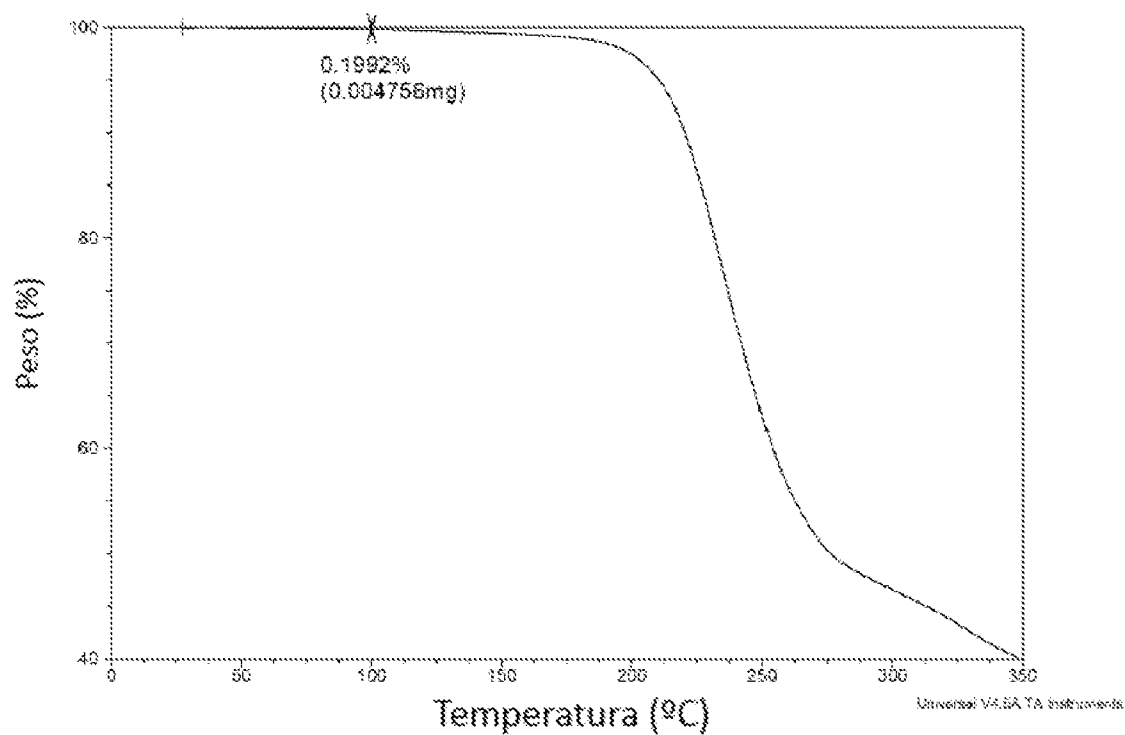


FIG. 5. DVS de Compuesto I Ácido Gentísico

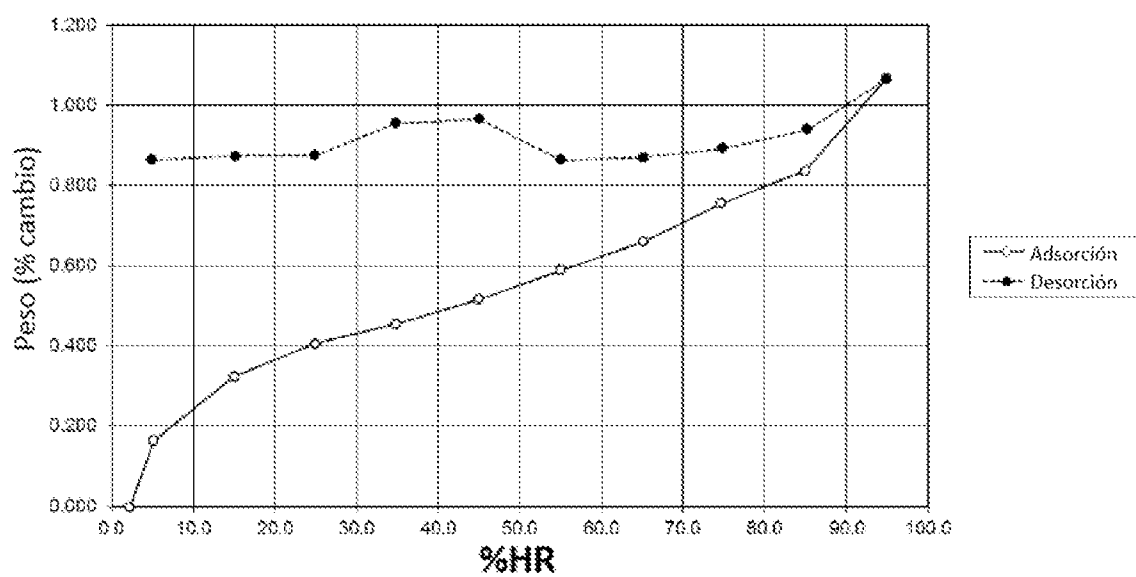


FIG. 6. Padrón XRPD de Compuesto I Ácido Hipúrico

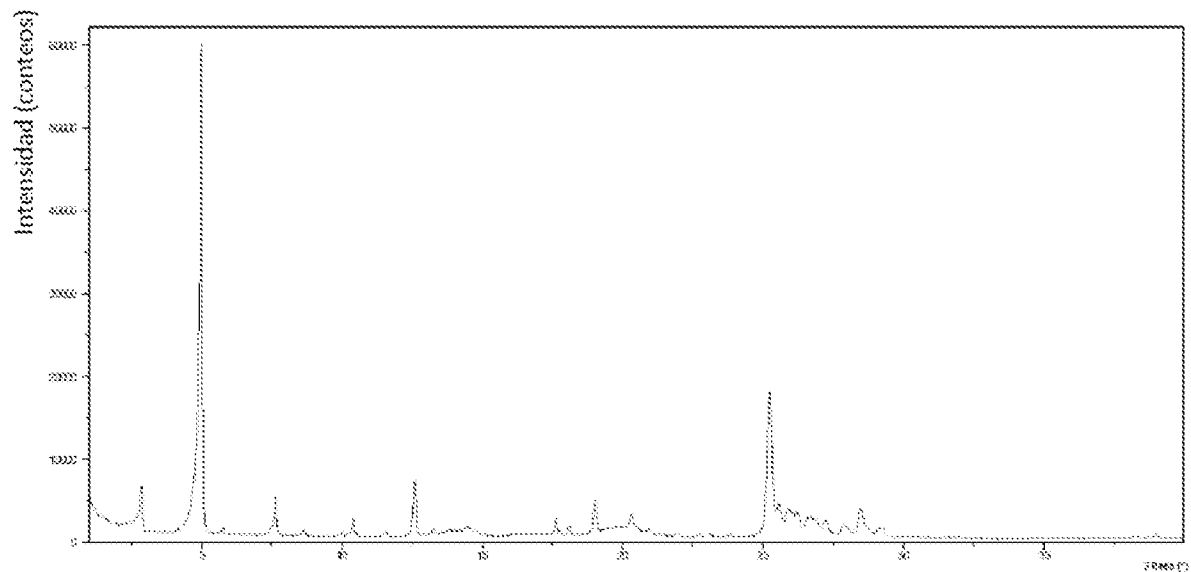


FIG. 7. DSC de Compuesto I Ácido Hipúrico

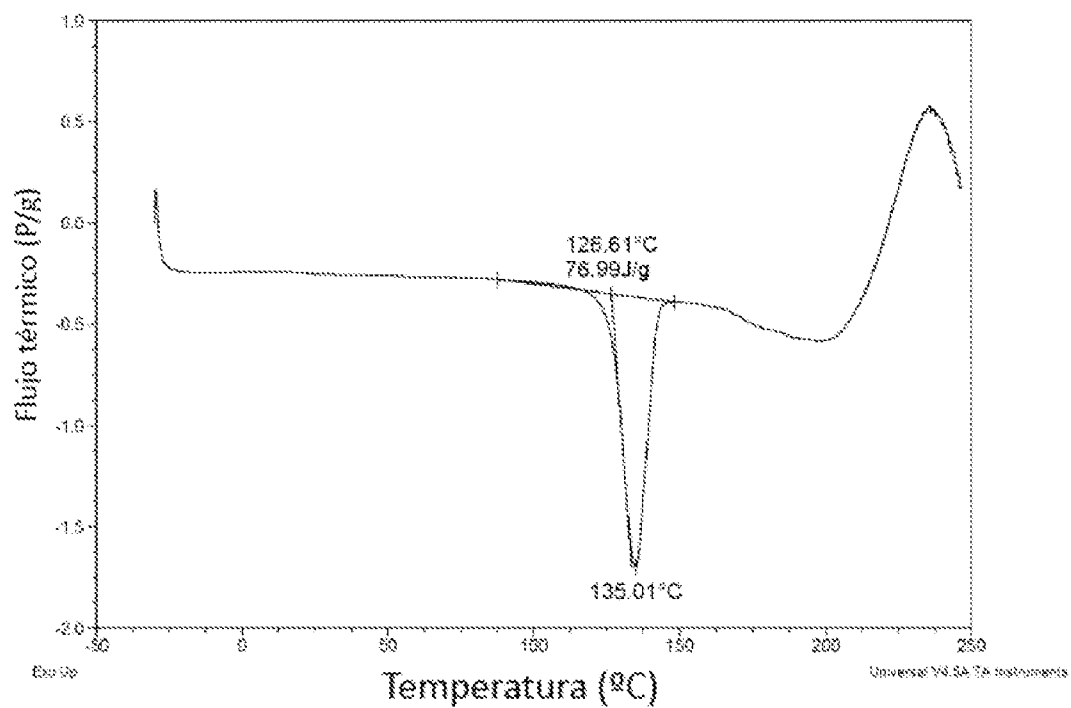


FIG. 8. TGA de Compuesto I Ácido Hipúrico

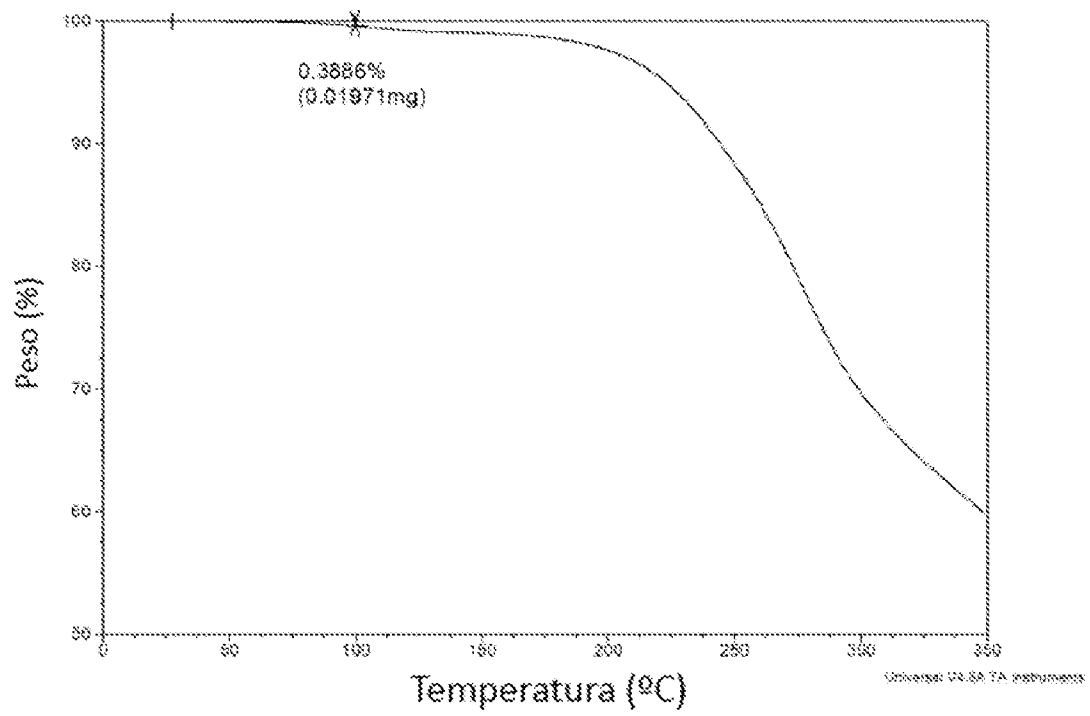


FIG. 9. DVS de Compuesto I Ácido Hipúrico

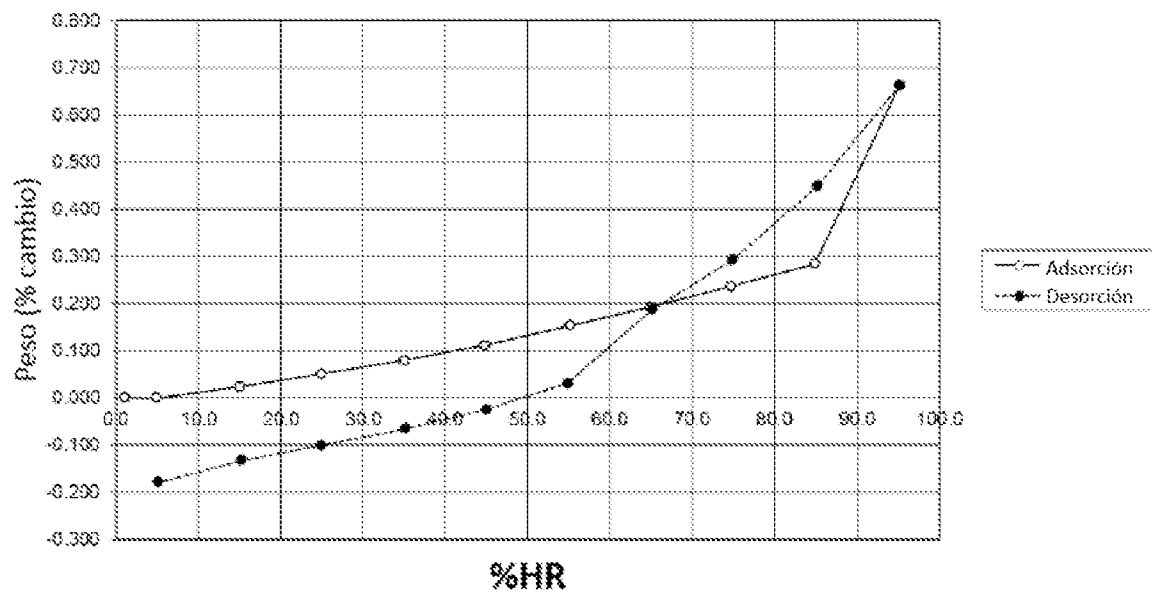


FIG. 10. Patrón XRPD de Compuesto I Ácido Succínico

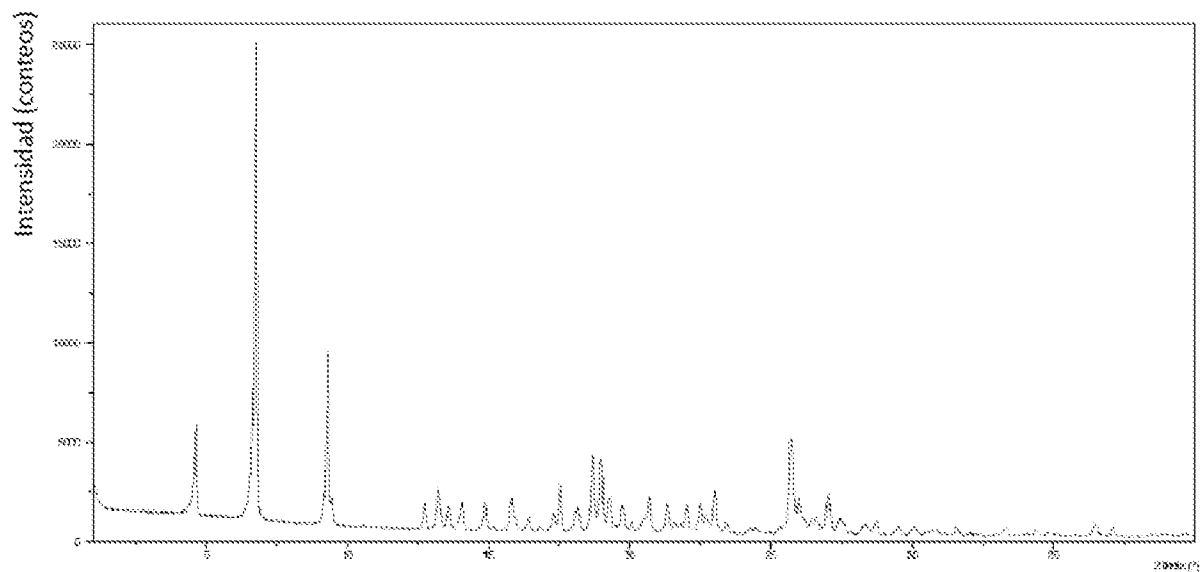


FIG. 11. DSC de Compuesto I Ácido Succínico

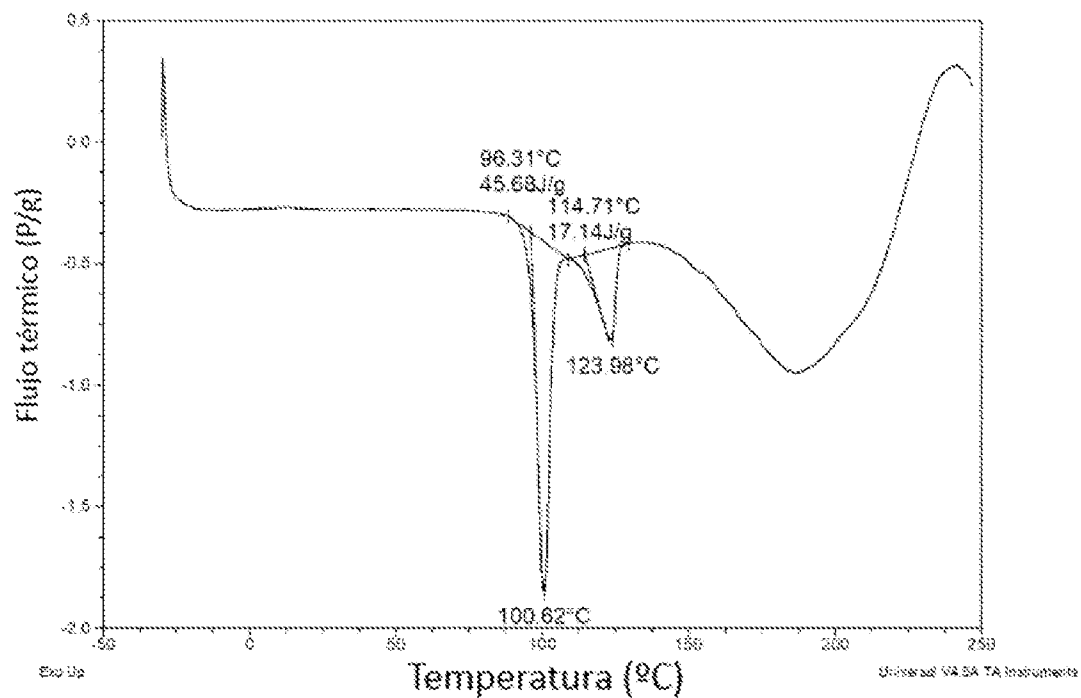


FIG. 12. TGA de Compuesto I Ácido Succínico

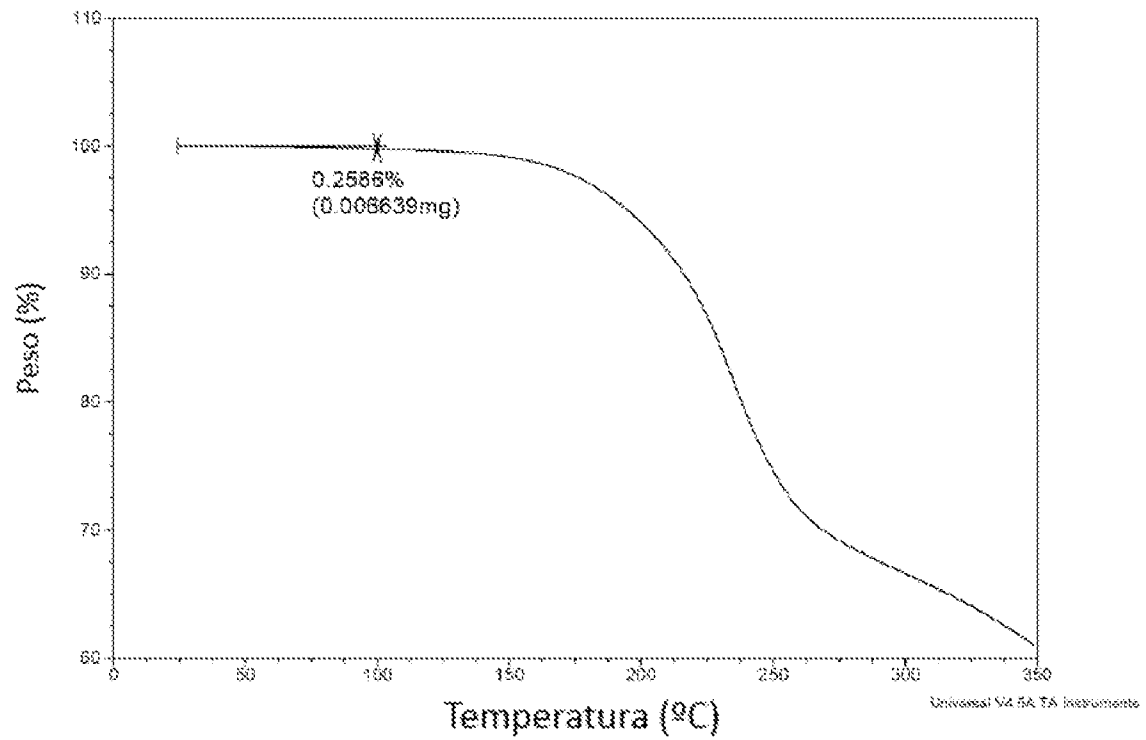


FIG. 13. DVS de Compuesto I Ácido Succínico

