

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 051**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/52** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2007** **E 13151442 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016** **EP 2615091**

54 Título: **Formas sólidas que comprenden 4-[9-(3S)-(tetrahydro-furan-3-il)-8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino]-trans-ciclohexan-1-ol, sus composiciones y sus usos**

30 Prioridad:

**27.10.2006 US 854757 P**

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

**19.04.2016**

73 Titular/es:

**SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)  
10300 Campus Point Drive, Suite 100  
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**BEAUCHAMPS, MARIE GEORGES;  
HILGRAF, ROBERT;  
KOTHARE, MOHIT ATUL;  
CAMERON, LOUISE MICHELLE;  
SAINDANE, MANOHAR, T. y  
XU, JEAN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 567 051 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 que comprenden 4-[9-(3S)-(tetrahydro-furan-3-il)-8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino]-trans-ciclohexan-1-ol, sus composiciones y sus usos

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. n° 60/854,757, presentada el 27 de octubre de 2006.

### Campo de la invención

Se proporcionan aquí formas sólidas que comprenden 4-[9-(tetrahydro-furan-3-il)-8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino]-ciclohexan-1-ol, para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad, y composiciones que comprenden las formas sólidas.

### 10 Antecedentes de la invención

La identificación y selección de una forma sólida de un compuesto farmacéutico es compleja, dado que un cambio en la forma sólida pueda afectar una variedad de propiedades físicas y químicas que pueden proporcionar beneficios o desventajas en el procesamiento, la formulación, la estabilidad y la biodisponibilidad, entre otras características farmacéuticas importantes. Los sólidos farmacéuticos potenciales incluyen sólidos cristalinos y sólidos amorfos. Los sólidos amorfos se caracterizan por una falta de orden estructural de largo rango, mientras que los sólidos cristalinos se caracterizan por periodicidad estructural. La clase deseada de sólido farmacéutico depende de la aplicación específica; los sólidos amorfos se seleccionan a veces sobre la base de, por ejemplo, un perfil de disolución mejorado, mientras que los sólidos cristalinos pueden ser deseables por propiedades tales como, por ejemplo, estabilidad física o química (ver, por ejemplo, S. R. Vippagunta et al., *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001) 48:3-26; L. Yu, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001) 48:27-42).

Ya sean cristalinas o amorfas, las formas sólidas potenciales de un compuesto farmacéutico incluyen sólidos de un componente y de varios componentes. Los sólidos de un componente consisten esencialmente en un compuesto farmacéutico en ausencia de otros compuestos. La variedad entre los materiales cristalinos de un componente puede surgir potencialmente del fenómeno del polimorfismo, en donde existen múltiples disposiciones tridimensionales para un compuesto farmacéutico particular (ver, por ejemplo, S. R. Byrn et al., *Solid State Chemistry de Drugs*, (1999) SSCI, West Lafayette). La importancia de descubrir polimorfos se subrayó con el caso de ritonavir, un inhibidor de HIV proteasa que se formuló como cápsulas de gelatina blanda. Aproximadamente 2 años después del lanzamiento del producto, la precipitación no anticipada de un nuevo polimorfo menos soluble en la formulación requirió el retiro del producto del mercado hasta que se pudiera desarrollar una formulación más consistente (ver S. R. Chemburkar et al., *Org. Process Res. Dev.*, (2000) 4:413-417).

La diversidad adicional entre las formas sólidas potenciales de un compuesto farmacéutico puede surgir de la posibilidad de sólidos de múltiples componentes. Los sólidos cristalinos que comprenden dos o más especies iónicas se denominan sales (ver, por ejemplo, *Handbook de Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl y C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim). Tipos adicionales de sólidos de componentes múltiples que pueden ofrecer potencialmente otras mejoras de propiedades para un compuesto farmacéutico o su sal incluyen, por ejemplo, hidratos, solvatos, cocrisales y clatratos, entre otros (ver, por ejemplo, S. R. Byrn et al., *Solid State Chemistry de Drugs* (1999) SSCI, West Lafayette). Más aún, las formas cristalinas de múltiples componentes pueden ser potencialmente susceptibles a polimorfismo, en donde puede existir una composición de múltiples componentes dada en más de una disposición cristalina tridimensional. El descubrimiento de formas sólidas es de gran importancia en el desarrollo de un compuesto farmacéutico seguro, efectivo, estable y comercializable.

El compuesto químicamente denominado 4-[9-(tetrahydro-furan-3-il)-8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino]-ciclohexan-1-ol se reveló en la solicitud de patente U. S. N.º 11/332,617, presentada el 12 de enero de 2006 y la publicación internacional N.º WO 2006/076595. Descubrimos múltiples formas sólidas de 4-[9-(tetrahydro-furan-3-il)-8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino]-ciclohexan-1-ol ("Compuesto I") y hallamos que no todas las formas sólidas del Compuesto I son igualmente útiles, tal como se evaluó por sus propiedades físicas y químicas. Así, ciertas realizaciones aquí se refieren a la necesidad de formas sólidas mejoradas del Compuesto I, por ejemplo, respecto de la pureza, estabilidad, fabricación, eficacia y biodisponibilidad.

### Compendio de la invención

50 La presente invención se refiere a una forma sólida que comprende 4-((9-((3S)-tetrahydro-3-furanil)-8-((2,4,6-trifluoro-fenil)amino)-9H-purin-2-il)amino)-trans-ciclohexanol para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad, en donde la forma sólida es una forma cristalina que comprende la base libre de 4-((9-((3S)-tetrahydro-3-furanil)-8-((2,4,6-trifluoro-fenil)-amino)-9H-purin-2-il)amino)-trans-ciclohexanol, en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X a través de polvo que comprende picos a aproximadamente 12,4, 16,0 y 18,5 °2θ, y en donde la enfermedad es:

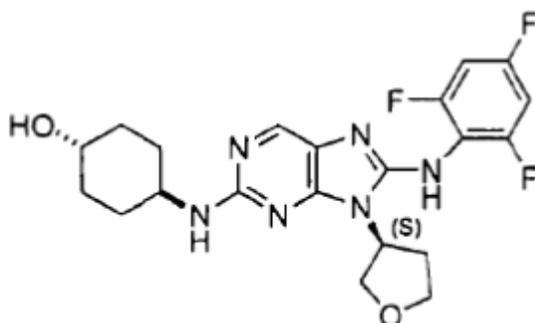
55 una enfermedad neurodegenerativa;

- una enfermedad cardiovascular;
- resistencia a la insulina;
- diabetes;
- una enfermedad fibrótica;
- 5 un trastorno causado, inducido o exacerbado por ozono, frío o esfuerzo;
- síndrome X o síndrome metabólico;
- rechazo agudo o crónico de órganos trasplantados o conservación de tejidos y órganos;
- un cáncer asociado a BCR-ABL, una quinasa de la familia de quinasas src, una quinasa de la familia de quinasas Rsk, una quinasa de la familia CDK, una quinasa de la familia de quinasas MAPK, o una tirosina quinasa; o
- 10 una leucemia; un carcinoma; un cáncer causado por aberraciones en la apoptosis; una enfermedad maligna de un paciente que necesita un trasplante de médula ósea; un trastorno mieloproliferativo; o un síndrome mielodisplásico.
- Además, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una forma sólida que comprende 4-((9-((3S)-tetrahidro-3-furanil)-8-((2,4,6-trifluoro-fenil)amino)-9H-purin-2-il)amino)-trans-ciclohexanol, en donde la forma sólida es una forma cristalina que comprende la base libre de 4-((9-((3S)-tetrahidro-3-furanil)-8-((2,4,6-trifluoro-fenil)amino)-9H-purin-2-il)amino)-trans-ciclohexanol, en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X a través de polvo que comprende picos a aproximadamente 12,4, 16,0 y 18,5 °2θ, en donde la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes activos secundarios seleccionados de:
- 15 un factor de crecimiento hematopoyético; una citoquina, y un anticuerpo monoclonal o policlonal; un agente anticanceroso;
- 20 un inductor de apoptosis en una célula de mieloma múltiple;
- un agonista de estrógenos y un antagonista de estrógenos;
- un antidepresivo, un anticonvulsivo, un antihipertensivo, un ansiolítico, un bloqueante de los canales del calcio, un relajante muscular, un analgésico no narcótico, un analgésico opioide, un anti-inflamatorio, un inhibidor de cox-2, un agente inmunomodulador, un agonista o antagonista del receptor adrenérgico alfa, un agente inmunosupresor, un
- 25 corticosteroide, oxígeno hiperbárico, una cetamina, un agente anestésico, y un antagonista de NMDA;
- un esteroide, un fotosensibilizador, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona del crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de la neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto anti-inflamatorio, y un compuesto antiangiogénico;
- 30 un anticoagulante, un diurético, un glicósido cardíaco, un bloqueante de los canales del calcio, un vasodilatador, un análogo de prostaciclina, un antagonista de endotelina, un inhibidor de fosfodiesterasa, un inhibidor de endopeptidasa, un agente hipolipemiente, un inhibidor de tromboxano, y un agente conocido por reducir la presión arterial pulmonar;
- un agonista o antagonista de dopamina, un ionhidor de MAO, un inhibidor de COMT, un inhibidor de colinesterasa,
- 35 un agente antiinflamatorio, un agente antiemético;
- un agente inmunomodulador, un agente inmunosupresor, un antihipertensivo, un anticonvulsivo, un agente fibrinolítico, un agente antiplaquetario, un antipsicótico, un antidepresivo, una benzodiazepina, una buspirona, y una amantadina;
- un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina, un agente antiepiléptico, un
- 40 agente antiarrítmico, un agente bloqueante de los canales del sodio, un inhibidor selectivo de los mediadores inflamatorios, y un agente opioide; y
- una interleuquina, un interferón, G-CSF, hidroxurea, un butirato, óxido nítrico, HEMOXINA, un antagonista de los canales de Gardos, Deferoxamina, proteína C, transfusiones de sangre, y un sucedáneo de sangre.
- 45 Sin pretender quedar limitado por cualquier teoría en particular, se cree que la estabilidad en almacenamiento, compresibilidad, densidad aparente o propiedades de disolución de las formas sólidas son beneficiosas para la fabricación, la formulación y la biodisponibilidad del Compuesto I. También se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas que comprenden las formas sólidas. También se describen métodos de uso de las mismas para el tratamiento, la prevención o el manejo de condiciones y trastornos que incluyen, pero sin limitación, cáncer, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad renal, una condición autoinmune, una condición inflamatoria,
- 50 degeneración macular, lesión por reperfusión isquémica, dolor y síndromes relacionados, pérdida de masa

relacionada con la enfermedad, una condición relacionada con amiantos, hipertensión pulmonar, lesión/daño del sistema nervioso central (SNC) o una condición tratable o prevenible por inhibición de una vía de quinasa.

Las formas sólidas se forman a partir del Compuesto I, que se describe en la solicitud de patente U. S. N.º 11/332.617, presentada el 12 de enero de 2006 y la publicación internacional N.º WO 2006/076595.

- 5 El Compuesto I tiene la siguiente estructura (I):



(I).

También se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina de un solo componente, una forma cristalina de múltiples componentes y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 10 También se describen aquí métodos para el tratamiento, la prevención o el manejo de condiciones o trastornos, incluyendo, aunque sin limitarse a, cáncer, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad renal, una enfermedad autoinmune, una afección inflamatoria, degeneración macular, lesión por isquemia-reperfusión, dolor y síndromes relacionados, emaciación relacionada con alguna enfermedad, una condición relacionada con el amianto, hipertensión pulmonar, daño o lesión del sistema nervioso central (CNS) o una condición tratable o prevenible  
15 mediante la inhibición de una vía de la quinasa, en donde dichos métodos comprenden administrar a un sujeto, por ejemplo, un ser humano, en necesidad de dicho tratamiento, prevención o manejo una cantidad terapéutica y profilácticamente eficaz de una forma sólida proporcionada aquí.

Otros aspectos descritos aquí proporcionan métodos de preparación, aislamiento y/o caracterización de las formas sólidas de la invención.

- 20 La forma sólida proporcionada aquí es de utilidad como ingrediente activo para la preparación de formulaciones para uso en animales o seres humanos. Así, determinadas realizaciones proporcionadas aquí abarcan el uso de la forma sólida como producto farmacológico final. La forma sólida y los productos farmacológicos finales proporcionados aquí son útiles, por ejemplo, para el tratamiento, la prevención o el manejo de las condiciones y trastornos enumerados con anterioridad.

### 25 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 proporciona un patrón de difracción de rayos X a través de polvo representativo (XRPD) de la Forma A de la base libre del compuesto I.

La FIG. 2 proporciona un termograma de calorimetría diferencia de barrido representativo (DSC) de la Forma A de la base libre del Compuesto I.

- 30 La FIG. 3 proporciona un termograma de análisis gravimétrico térmico representativo (TGA) de la Forma A de la base libre del compuesto I.

La FIG. 4 proporciona un patrón de XRPD representativo de una forma cristalina hidratada de la base libre del Compuesto I.

- 35 La FIG. 5 proporciona un termograma de DSC representativo de una forma cristalina hidratada de la base libre del compuesto I.

La FIG. 6 proporciona un termograma de TGA representativo de una forma cristalina hidratada de la base libre del Compuesto I.

La FIG. 7 y la FIG. 8 proporcionan patrones de XRPD representativos de la Forma A de la sal de clorhidrato del Compuesto I.

La FIG. 9 proporciona un termograma de DSC representativo de la Forma A de la sal de clorhidrato del Compuesto I.

La FIG. 10 proporciona un termograma de TGA representativo de la Forma A de la sal de clorhidrato del compuesto I.

La FIG. 11 proporciona un patrón de XRPG representativo de la Forma A de la sal de bromhidrato del compuesto I.

5 La FIG. 12 proporciona un patrón de XRPD representativo de la fórmula A de la sal de sulfato del compuesto I.

La FIG. 13 proporciona un esquema de reacción de ejemplo para la síntesis del Compuesto I.

La FIG. 14 proporciona las estructuras químicas de compuestos que, en determinadas realizaciones, pueden estar presentes en composiciones que comprenden el compuesto I.

La FIG. 15 proporciona un esquema de reacción de ejemplo para la síntesis del compuesto I.

10 La FIG. 16 proporciona un esquema de reacción de ejemplo para la síntesis del compuesto I.

### Descripción detallada de la invención

#### Definiciones

15 Tal como se usa aquí, el término "Compuesto I" significa el compuesto que se denomina químicamente 4-[9-(tetrahydro-furan-3-il)-8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino]-ciclohexan-1-ol e incluye su forma de base libre y sus formas ionizadas, que se sometieron a formación de sal de modo que la molécula se protone en uno o varios centros básicos. El término "Compuesto I" también incluye las formas sólidas de 4-[9-(tetrahydro-furan-3-il)-8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino]-ciclohexan-1-ol descrito aquí.

20 Las sales particulares descritas más abajo incluyen "sales de clorhidrato" o "sales de HCl" del compuesto I. Una sal de clorhidrato o sal de HCl del Compuesto I es una sal por adición de ácidos que se puede formar por reacción del Compuesto I con ácido clorhídrico.

Una "sal de bis-clorhidrato" o "sal de bis-HCl" del Compuesto I es una sal que contiene aproximadamente dos equivalentes molares de ácido clorhídrico por mol del Compuesto I.

25 Las sales particulares descritas más abajo incluyen "sales de bromhidrato" o "sales de HBr" del compuesto I. Una sal de bromhidrato o sal de HBr del Compuesto I es una sal por adición de ácido que se puede formar por reacción del Compuesto I con ácido bromhídrico.

Las sales particulares descritas más abajo incluyen "sales de sulfato" del compuesto I. Una sal de sulfato del Compuesto I es una sal por adición de ácidos que se puede formar por reacción del Compuesto I con ácido sulfúrico.

30 Tal como se usa aquí, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos apropiados incluyen, pero sin limitación, ácido acético, bencensulfónico, benzoico, canforsulfónico, carbónico, cítrico, dihidrógeno-fosfórico, etansulfónico, fumárico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isobutírico, isetiónico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, metansulfónico, monohidrógeno-carbónico, monohidrógeno-fosfórico, monohidrógeno-sulfúrico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, ftálico, propiónico, subérico, succínico, sulfúrico, tartárico, toluensulfónico, incluyendo p-  
35 toluensulfónico, m-toluensulfónico y o-toluensulfónico, y similares (ver, por ejemplo, S. M. Berge et al, J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977); y Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl y C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim). También está incluidas sales de otros compuestos que poseen carácter ácido, incluyendo aminoácidos, tales como ácido aspártico y similares, y otros compuestos tales como aspirina, ibuprofeno, sacarina, y similares. Las sales por adición de ácidos se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de  
40 tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente apropiado. Como sólidos, las sales pueden existir en modificaciones cristalinas o amorfas.

Las expresiones "forma sólida", "formas sólidas" y expresiones relacionadas, cuando se usan aquí para referirse al Compuesto I, se refieren a una forma física que comprende el Compuesto I que no está predominantemente en un estado líquido o gaseoso. Las formas cristalinas y las formas amorfas son ejemplos de formas sólidas.

45 El término "cristalino" y términos relacionados usados aquí, cuando se usan para describir una sustancia, componente, producto o forma, significa que la sustancia, componente o producto es sustancialmente cristalina tal como se determina por difracción de rayos X. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA, 173 (1990); The United States Pharmacopeia, 23rd ed., 1843-1844 (1995).

50 La expresión "forma de cristal", "forma cristalina" y expresiones relacionadas aquí se refieren a una forma sólida cristalina que comprende un compuesto químico y se puede referir a una forma cristalina de componente único particular o múltiples componentes que incluyen, pero sin limitación, un polimorfo, un solvato, un hidrato, un cocrystal

u otro complejo molecular, una sal, un solvato de una sal, un hidrato de una sal, un cocrystal u otro complejo molecular de una sal o su polimorfo.

Las expresiones "polimorfos", "formas polimórficas" y expresiones relacionadas aquí se refieren a dos o varias formas cristalinas que comprenden la misma molécula, moléculas o iones. Diferentes polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como, por ejemplo, temperaturas de fusión, calores de fusión, solubilidades, tasas de disolución y/o espectros vibracionales como resultado de la disposición o conformación de las moléculas o iones en la red cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas exhibidas por polimorfos afectan los parámetros farmacéuticos tales como estabilidad en almacenamiento, compresibilidad y densidad (importante en formulación y fabricación del producto) y tasa de disolución (un importante factor en biodisponibilidad). Las diferencias de estabilidad pueden resultar de cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación diferencial, de modo tal que una forma de dosificación se decolore más rápidamente cuando está compuesta por un polimorfo que cuando está compuesta por otro polimorfo) o cambios mecánicos (por ejemplo, los comprimidos se desmenuzan en almacenamiento cuando un polimorfo favorecido cinéticamente se convierte en un polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (por ejemplo, comprimidos de un polimorfo son más susceptibles de fracturarse con alta humedad). Como resultado de diferencias de solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones polimórficas pueden dar como resultado falta de potencia o, en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas del cristal pueden ser importantes en el procesamiento; por ejemplo, es más probable que un polimorfo forme solvatos o que pueda ser difícil de filtrar y lavar libre de impurezas (por ejemplo, forma de partículas y distribución del tamaño pueden ser diferentes entre polimorfos).

El término "solvato" y "solvato", tal como se usan aquí, se refiere a una forma cristalina de una sustancia que contiene disolvente. El término "hidrato" e "hidratado" se refieren a un solvato en el que el disolvente es agua. "Polimorfos de solvatos" se refiere a la existencia de más de una forma cristalina para una composición solvatada particular. De modo similar, "polimorfos de hidratos" se refiere a la existencia de más de una forma cristalina para una composición hidratada particular. La expresión "solvato desolvato", tal como se usa aquí, se refiere a una forma cristalina de una sustancia que sólo se puede preparar removiendo el disolvente de un solvato.

La expresión "amorfo", "forma amorfa" y expresiones relacionadas usadas aquí significan que la sustancia, el componente o el producto en cuestión no es sustancialmente cristalino como se determina por difracción por rayos X. En determinadas realizaciones, una muestra que comprende una forma amorfa de una sustancia que puede estar sustancialmente libre de otras formas amorfas y/o formas cristalinas.

Tal como se usan aquí y a menos que se especifique lo contrario, las expresiones "alrededor" y "aproximadamente", cuando se usan en conexión con dosis, cantidades o porcentaje en peso de ingredientes de una composición o una forma de dosificación, significan una dosis, cantidad o porcentaje en peso que es reconocido por los expertos en el arte para proporcionar un efecto farmacológico equivalente al obtenido de la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificados. Específicamente, las expresiones "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en este contexto, contemplan una dosis, cantidad o porcentaje en peso dentro del 15%, más específicamente, dentro del 10%, más específicamente, dentro del 5% de la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificados.

Las técnicas para caracterizar formas cristalinas y formas amorfas incluyen, pero sin limitación, análisis termogravimétrico (TGA), microscopía por calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de polvos por rayos X (XRPD), difracción por rayos X de cristales simples, espectroscopía vibracional, por ejemplo, espectroscopía infrarroja (IR) y de Raman, espectroscopía por resonancia magnética nuclear en estado sólido y solución (RMN), microscopía óptica, microscopía óptica en etapa caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis del tamaño de partículas (PSA), análisis del área superficial, estudios de solubilidad y estudios de disolución.

Tal como se usa aquí y, a menos que se especifique otra cosa, las expresiones "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en conexión con un valor numérico o intervalo de valores que se suministra para caracterizar una forma sólida particular, por ejemplo, una temperatura o intervalo de temperaturas específicos como, por ejemplo, aquellos que describen una temperatura de fusión, deshidratación, desolvación o de transición vítrea; un cambio de masa como, por ejemplo, un cambio de masa en función de la temperatura o humedad; un disolvente o contenido de agua, en términos de, por ejemplo, masa o porcentaje; o una posición de pío como, por ejemplo, en el análisis de espectroscopía IR o Raman o XRPD; indican que el valor o intervalo de valores se puede desviar en una medida razonable para un experto en el arte, mientras siga describiendo la forma sólida particular. Específicamente, las expresiones "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en este contexto, indican que el valor numérico o intervalo de valores puede variar, en particulares realizaciones, dentro del 20%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5% o 0,25% del valor o intervalo de valores mencionado.

Tal como se usa aquí, una forma sólida (por ejemplo, una forma cristalina o forma amorfa) que es "sustancialmente pura" puede comprender, en particulares realizaciones, menos de aproximadamente el 20%, 15%, 10%, 5%, 3%, 2%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25% o 0,1% en peso de una o más formas cristalinas, forma amorfas y/o compuestos químicos distintos. En determinadas realizaciones, una forma sólida que es sustancialmente pura está sustancialmente libre de una o más formas cristalinas, formas amorfas y/o compuestos químicos particulares distintos.

Tal como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, una composición que está “sustancialmente libre” de una forma sólida y/o sustancia química contiene menos de aproximadamente el 20%, 15%, 10%, 5%, 3%, 2%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25% o 0,1% en peso de la forma sólida y/o compuesto químico.

5 Tal como se usan aquí y a menos que se especifique otra cosa, los términos “tratar”, “tratando” o “tratamiento” se refieren a erradicar o mejorar una enfermedad o trastorno o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En ciertas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la difusión o el empeoramiento de la enfermedad o el trastorno resultante de la administración de uno o más agentes preventivos o terapéuticos a un sujeto con tal enfermedad o trastorno.

10 Tal como se usa aquí y a menos que se especifique otra cosa, los términos “prevenir”, “previniendo” y “prevención” se refieren a la prevención del inicio, recurrencia o difusión de una enfermedad o trastorno o de uno o más síntomas.

Tal como se usa aquí y a menos que se especifique otra cosa, los términos “controlar,” “controlando” y “control” se refieren a prevenir o lentificar la progresión, la difusión o el empeoramiento de una enfermedad o trastorno o de uno o más síntomas de ellos. A menudo, los efectos beneficiosos que un sujeto deriva de un agente preventivo o terapéutico no dan como resultado una cura de la enfermedad o el trastorno.

15 Tal como se usa aquí y a menos que se especifique otra cosa, una “cantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o el manejo de una enfermedad o trastorno, o retardar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o el manejo de la enfermedad o el trastorno. La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” puede comprender una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita síntomas o causa de enfermedad o trastorno o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

20 Tal como se usa aquí y a menos que se especifique otra cosa, una “cantidad preventivamente efectiva” de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno o prevenir su recurrencia. Una cantidad preventivamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio preventivo en la prevención de la enfermedad. La expresión “cantidad preventivamente efectiva” puede comprender una cantidad que mejora la prevención general o mejora la eficacia preventiva de otro agente preventivo.

30 El término “composición” tal como se usa aquí pretende comprender un producto que comprende los ingredientes específicos (y en las cantidades especificadas, si se indican), así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por “farmacéuticamente aceptable”, se entiende que el diluyente, excipiente o portador debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no deletéreo para su receptor.

35 La expresión “cantidad terapéutica y preventivamente efectiva” se refiere a la cantidad de la forma sólida objeto que producirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano buscada por el investigador, el veterinario, el doctor u otro clínico o que es suficiente para evitar el desarrollo o aliviar en cierto grado uno o varios de los síntomas de la enfermedad que se está tratando.

40 Los términos “sujeto” y “paciente,” a menos que se especifique otra cosa, se definen aquí para incluir animales tales como mamíferos que incluyen, pero sin limitación, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones específicas, el sujeto o paciente es un humano.

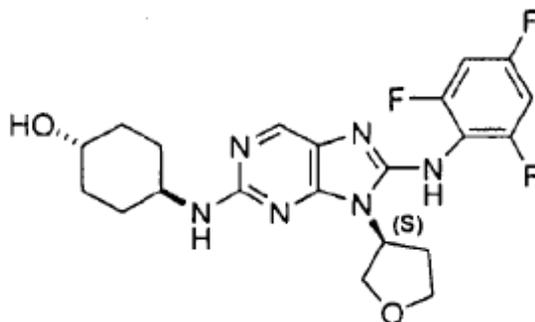
45 Además de las formas sólidas que comprenden el Compuesto I, los aspectos descritos aquí proporcionan formas sólidas de profármacos del Compuesto I. Los profármacos de los compuestos descritos aquí son formas estructuralmente modificadas del compuesto que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en el compuesto mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en un compuesto cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima adecuada o un reactivo químico adecuado. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto o fármaco de origen. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles por administración oral mientras que el fármaco original no lo está. El profármaco también puede tener mejor solubilidad en composiciones farmacéuticas que el fármaco de origen. Una amplia variedad de derivados de profármacos son conocidos en la técnica, tales como aquellos que dependen de la escisión hidrolítica o de la activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra como un éster (el “profármaco”), pero luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa. Ejemplos adicionales incluyen los derivados de peptidilo de un compuesto.

55 En determinadas realizaciones, el Compuesto I puede contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o varios de los átomos. Por ejemplo, el compuesto puede estar radiorrotulado con isótopos radiactivos tales como, por ejemplo, tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ), azufre-35 ( $^{35}\text{S}$ ) o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Los compuestos radiorrotulados son de utilidad como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de

investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo de ligación y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes para representación de imágenes in vivo. Todas las variaciones isotópicas del Compuesto I, ya sean radiactivos o no, pretenden estar comprendidos dentro del alcance de las realizaciones proporcionadas aquí.

#### Formas sólidas que comprenden el Compuesto I

- 5 Ciertas realizaciones aquí proporcionan formas sólidas de un solo componente para uso, que comprenden 4-[9-(tetrahydro-furan-3-il)-8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino]-ciclohexan-1-ol ("Compuesto I"), que tiene la estructura química mostrada a continuación:



10 El Compuesto I se puede sintetizar u obtener de acuerdo con cualquier método obvio para un experto en el arte en base a las enseñanzas de la presente, incluyendo los métodos descritos en detalle en los siguientes ejemplos. El Compuesto I también se puede preparar de acuerdo con los métodos descritos en la solicitud de patente U. S. N.º 11/332.617, presentada el 12 de enero 2006 y la publicación internacional N.º WO 2006/076595.

15 En ciertos aspectos descritos, el Compuesto I se prepara por medio de un proceso que comprende las etapas de: (1) sustitución de una nitropirimidina con un compuesto con contenido de amina (por ejemplo, un heterociclo con contenido de amina como un tetrahydrofurano sustituido con amina) o su sal; (2) otra sustitución con un compuesto con contenido de amina adicional (por ejemplo, carbociclo con contenido de amina como un ciclohexanol con contenido de amina) o su sal; (3) reducción del grupo nitro en la correspondiente amina (por ejemplo, en anilina sustituida); (4) acoplamiento con un compuesto arilo o heteroarilo sustituido con isotiocianato (por ejemplo, 2,4,6-trifluorofenilisotiocianato); y (5) cierre del anillo que resulta en la formulación de purina sustituida. En ciertas realizaciones, dos o más de las etapas del proceso se pueden combinar y/o llevar a cabo en secuencia sin aislamiento de los compuestos intermediarios. En determinadas realizaciones, las etapas del proceso se llevan a cabo en un orden en el que se enumeran. En determinadas realizaciones, las etapas del proceso se llevan a cabo en un orden distinto a aquel en el que se enumeran.

25 En una realización particular, la etapa (1) se lleva a cabo en presencia de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA). En otra realización particular, la etapa (2) se lleva a cabo en presencia de DIPEA. En otra realización particular, la etapa (3) se lleva a cabo en presencia de catalizador de Pd. En otra realización particular, la etapa (4) se lleva a cabo en THF. En otra realización particular, la etapa (5) se lleva a cabo en presencia de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC).

30 Las formas sólidas que comprenden el Compuesto I proporcionadas aquí incluyen formas de un solo componente, incluyendo las formas cristalinas y polimorfos. Las formas sólidas proporcionadas aquí se pueden preparar por medio de los métodos descritos aquí, incluyendo los métodos descritos en detalle en los siguientes ejemplos o por medio de técnicas conocidas en el arte, incluyendo calentamiento, enfriamiento de la masa fundida, enfriamiento rápido de la masa fundida, secado por congelamiento, liofilización, extinción del enfriamiento de la masa fundida, rápida evaporación del disolvente, lenta evaporación del disolvente, recristalización del disolvente, recristalización de la suspensión, cristalización en la masa fundida, desolvatación, sublimación, recristalización en espacios confinados tales como, por ejemplo, en nanoporos o capilares, recristalización en superficies o plantillas tales como, por ejemplo, en polímeros, recristalización en presencia de aditivos tales como, por ejemplo, contramoléculas cocrystalinas, desolvatación, deshidratación, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor, sublimación, molienda, criomolienda, molienda con goteo de disolvente, precipitación inducida por microondas, precipitación inducida por ultrasonificación, precipitación inducida por láser y precipitación de un fluido supercrítico.

45 Realizaciones particulares aquí proporcionan composiciones que comprenden una o más de las formas sólidas. Ciertos aspectos descritos aquí proporcionan métodos de uso de estas composiciones para el tratamiento, la prevención o el manejo de condiciones y trastornos que incluyen, pero sin limitación, cáncer, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad renal, una condición autoinmune, una condición inflamatoria, degeneración macular, lesión por reperfusión isquémica, dolor y síndromes relacionados, pérdida de masa relacionada con la enfermedad, una condición relacionada con amiantos, hipertensión pulmonar, lesión/daño del sistema nervioso central (SNC) o una condición tratable o prevenible por inhibición de una vía de quinasas.

Realizaciones particulares aquí proporcionan una composición que comprende una forma cristalina y una forma amorfa del Compuesto I que también comprenden uno o más de los compuestos proporcionados en la FIG. 14. En realizaciones específicas, una composición que comprende una forma cristalina y una forma amorfa del Compuesto I también comprende un compuesto proporcionado en la FIG. 14 en una cantidad de menos de aproximadamente el

5 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,5%, 2,0%, 2,5%, 3,0%, 3,5%, 4,0%, 4,5%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% de la cantidad total del Compuesto I en la composición sobre una base en peso.

Si bien no se pretende quedar ligado por ninguna teoría en particular, determinadas formas sólidas proporcionadas aquí se caracterizan por propiedades físicas, por ejemplo, estabilidad, solubilidad y tasa de disolución, apropiadas para las formas de dosificación clínicas y terapéuticas. Más aún, si bien no se pretende quedar ligado por ninguna

10 teoría en particular, determinadas sales y formas cristalinas proporcionadas aquí se caracterizan por propiedades físicas, por ejemplo, morfología cristalina, compresibilidad y dureza, apropiadas para la fabricación de una forma de dosificación sólida. Estas propiedades se pueden determinar usando técnicas tales como difracción por rayos X, microscopía, espectroscopia IR y análisis térmico, tal como se describe aquí y se conocen en el arte.

Formas sólidas de un componente del Compuesto I

15 Ciertas realizaciones aquí proporcionan formas sólidas de un componente de la base libre de 4-[9-(tetrahydro-furan-3-il)-8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino]-ciclohexan-1-ol ("Compuesto I") con utilidad para el tratamiento, la prevención o el manejo de condiciones y trastornos que incluyen, pero sin limitación, cáncer, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad renal, una condición autoinmune, una condición inflamatoria, degeneración macular, lesión por reperfusión isquémica, dolor y síndromes relacionados, pérdida de masa relacionada con la enfermedad,

20 una condición relacionada con amiantos, hipertensión pulmonar, lesión/daño del sistema nervioso central (SNC) o una condición tratable o prevenible por inhibición de una vía de quinasa.

Ciertos aspectos descritos aquí proporcionan formas sólidas amorfas de un solo componente de la base libre del Compuesto I. Ciertas realizaciones aquí proporcionan formas cristalinas de un solo componente o polimorfos de la base libre del compuesto I.

25 Las formas sólidas de un componente del Compuesto I se pueden preparar por medio de cualquier método obvio por los expertos en el arte en base a las enseñanzas de la presente. Las formas sólidas de un componente del Compuesto I también se pueden preparar de acuerdo con las técnicas descritas aquí, incluyendo los métodos descritos en detalle en los siguientes ejemplos.

30 Tal como se describe más abajo, determinadas formas sólidas de un componente del Compuesto I muestran superiores propiedades en comparación con otras formas sólidas del compuesto I.

Forma A de la base libre del Compuesto I

Ciertas realizaciones aquí proporcionan la forma cristalina Forma A de la base libre del compuesto I. En determinadas realizaciones, la Forma A de la base libre del Compuesto I se puede obtener por medio de un procedimiento que comprende evaporar una solución de la base libre en uno o varios disolventes que incluyen, pero

35 sin limitación, acetona, n-butanol, etanol, metanol, 2-propanol, tetrahydrofurano (THF), etanol/agua (1/1) y mezclas de dos o más de ellos. En determinadas realizaciones, la evaporación se puede llevar a cabo, por ejemplo, a aproximadamente 25 °C o aproximadamente 50 °C. En determinadas realizaciones, la Forma A de la base libre del Compuesto I se puede obtener por medio de un procedimiento que comprende suspender la base libre en uno o

40 más disolventes, incluyendo, pero sin limitación, acetona, acetonitrilo, n-butanol, etanol, acetato de etilo, heptano, cloruro de metileno, metiletilcetona, éter t-butilmetílico (MTBE), 2-propanol, tolueno, agua, etanol/agua (1/1) y mezclas de dos o más de ellos. En determinadas realizaciones, la suspensión se puede llevar a cabo, por ejemplo, a

45 aproximadamente 25 °C o aproximadamente 50 °C. En determinadas realizaciones, la Forma A de la base libre del Compuesto I se puede obtener por medio de un procedimiento que comprende precipitado de disolvente/antidisolvente, incluyendo, pero sin limitación, sistemas disolventes de etanol/agua, etanol/MTBE,

50 etanol/heptano, THF/MTBE, THF/heptano y THF/tolueno. En determinadas realizaciones, la precipitación se puede llevar a cabo, por ejemplo, en relaciones de disolvente/antidisolvente de aproximadamente 1/10 y a temperaturas de aproximadamente 50 °C. En determinadas realizaciones, la Forma A de la base libre del Compuesto I se puede obtener por medio de un procedimiento que comprende suspender otra forma sólida que comprende la base libre del Compuesto I (por ejemplo, un hidrato del Compuesto I) en un solvente tales como, por ejemplo, acetonitrilo, heptano,

55 acetato de etilo, MTBE, tolueno o mezclas de dos o más de ellos. En determinadas realizaciones, la Forma A de la base libre del Compuesto I se puede obtener de diversos disolventes, que incluyen, pero sin limitación, etanol, agua, y una mezcla de etanol/agua.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma A de la base libre del Compuesto I se proporciona en la FIG. 1. En determinadas realizaciones, la Forma A de la base libre del Compuesto I se caracteriza por picos de XRPD ubicados

55 en una o más de las siguientes posiciones aproximadas: 10,0, 12,4, 12,8, 15,2, 16,0, 16,3, 17,7, 18,5, 18,9, 19,4, 20,0, 20,6, 20,9, 21,6, 22,7, 23,2, 26,1, 26,6, 26,8, 25,7, 26,0, 26,4, 26,6, 27,2, 27,9, 30,2, 30,8, 31,0, 31,5 grados 2θ. En particular realizaciones, la Forma A de la base libre del Compuesto I se caracteriza por picos de XRPD ubicados en una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las siguientes posiciones aproximadas: 12,4, 16,0, 17,7, 18,5,

23,2, 24,1 grados 2 $\theta$ . En determinadas realizaciones, la Forma A de la base libre del Compuesto I tiene un patrón de XRPD que comprenden picos a aproximadamente 12,4, 16,0 y 18,5  $^{\circ}2\theta$ . En determinadas realizaciones, la Forma A de la base libre del Compuesto I tiene un patrón de XRPD que también comprende picos a aproximadamente 17,7, 23,2 y 24,1  $^{\circ}2\theta$ .

5 Las características térmicas representativas de la Forma A de la base libre del Compuesto I se muestran en la FIG. 2 y la FIG. 3. Un termograma de DSC representativo, presentado en la FIG. 2, exhibe un evento endotérmico con una temperatura inicial a aproximadamente 225  $^{\circ}C$ . En realizaciones particulares, el evento térmico a aproximadamente 225  $^{\circ}C$  es un evento de fusión. En realizaciones particulares, la Forma A se funde a aproximadamente 225,0  $^{\circ}C$ . Un termograma de TGA representativo, presentado en la FIG. 3, exhibe una pequeña pérdida de masa, en el orden de menos de aproximadamente el 1% de la masa total de la muestra, después del calentamiento desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 200  $^{\circ}C$ . Los datos térmicos indican que la Forma A de la base libre del Compuesto I no contiene cantidades sustanciales ya sea de agua o disolvente en la red cristalina. En determinadas realizaciones, la Forma A es no solvatada. En determinadas realizaciones, la Forma A es anhidra.

15 La Forma A de la base libre del Compuesto I exhibe características deseables para la síntesis, el procesamiento y la fabricación de producto farmacológico que contiene el compuesto I. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la Forma A de la base libre del Compuesto I tiene un perfil de estabilidad ventajoso que es una importante característica para el procesamiento y la fabricación. En determinadas realizaciones, la Forma A de la base libre del Compuesto I es estable durante el secado temperaturas de hasta aproximadamente 40-45  $^{\circ}C$ . En determinadas realizaciones, la cristalización y/o la recristalización de la Forma A de la base libre del Compuesto I proporciona un medio efectivo de purificación por eliminación o reducción de los niveles de impurezas químicas (tales como, por ejemplo, uno o varios de los compuestos químicos proporcionados en la FIG. 14) en el material resultante. En determinadas realizaciones, la Forma A de la base libre del compuesto es sustancialmente pura. En determinadas realizaciones, la Forma A de la base libre del Compuesto I es no higroscópica, por ejemplo, exhibe un aumento de masa de menos de aproximadamente el 2% que cuando se sometía a un aumento de humedad de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 80% de humedad relativa (RH). Por ejemplo, en determinadas realizaciones, cuando se somete a análisis de sorción de humedad, la Forma A exhibe un aumento de masa de aproximadamente el 0,5% cuando se incrementaba de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 80% de RH y exhibe un aumento de masa de aproximadamente el 1,4% cuando se incrementaba de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 95% de RH. En determinadas realizaciones, después del análisis de sorción de humedad, el patrón de XRPD de la Forma A material sustancialmente no cambia. En determinadas realizaciones, la Forma A de la base libre del Compuesto I es estable después de compresión. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, cuando se somete a ensayo de compresión que incluye aproximadamente 2000-psi de presión durante aproximadamente 1 min, el patrón de XRPD de la Forma A sustancialmente no cambia.

35 Ciertas realizaciones aquí proporcionan la forma cristalina Forma A de la base libre del Compuesto I que es sustancialmente pura. En realizaciones particulares, una muestra de la Forma A sustancialmente pura está sustancialmente libre de otras formas sólidas, incluyendo otras formas sólidas que comprenden el Compuesto I, tales como, por ejemplo, otras formas sólidas que comprenden el Compuesto I descrito aquí. En realizaciones particulares, una muestra de la Forma A sustancialmente pura está sustancialmente libre de otros compuestos químicos que incluyen, por ejemplo, disolvente, agua, y/o los compuestos representados en la FIG. 14.

40 Forma B de la base libre del Compuesto I

Ciertos aspectos descritos aquí proporcionan la forma cristalina Forma B de la base libre del Compuesto I. La Forma B tiene una temperatura de fusión inicial a aproximadamente 213  $^{\circ}C$ , tal como se mide, por ejemplo, por DSC. La forma cristalina Forma B de la base libre del Compuesto I se puede preparar, por ejemplo, por calentamiento de una forma hidratada de la base libre del Compuesto I anterior a más de 185  $^{\circ}C$ . Los datos de caracterización para la Forma B de la base libre del Compuesto I se proporcionan en la FIG. 5, en donde un hidrato de la base libre del Compuesto I se convierte en la Forma B de la base libre del compuesto por deshidratación después de calentar.

Formas sólidas de múltiples componentes del Compuesto I

50 Ciertos aspectos descritos aquí proporcionan formas sólidas de múltiples componentes que comprenden el Compuesto I que tiene utilidad para el tratamiento, la prevención o el manejo de condiciones y trastornos que incluyen, pero sin limitación, cáncer, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad renal, una condición autoinmune, una condición inflamatoria, degeneración macular, lesión por reperfusión isquémica, dolor y síndromes relacionados, pérdida de masa relacionada con la enfermedad, una condición relacionada con amiantos, hipertensión pulmonar, lesión/daño del sistema nervioso central (SNC) o una condición tratable o prevenible por inhibición de una vía de quinasa.

55 Ciertos aspectos descritos aquí proporcionan formas amorfas de múltiples componentes que comprenden el Compuesto I. Ciertas realizaciones descritas aquí proporcionan formas cristalinas de múltiples componentes que comprenden el Compuesto I. Las formas sólidas de múltiples componentes que comprenden el Compuesto I pueden ser complejos neutros o iónicos o pueden comprender componentes tanto neutros como iónicos juntos en la forma sólida. Las formas sólidas de múltiples componentes proporcionadas aquí incluyen formas sólidas que se pueden

describir por medio de los términos sal, cocrystal, hidrato, solvato, clatrato y/o polimorfo e incluyen formas sólidas que se pueden describir con precisión por uno o varios de estos términos.

5 Las formas sólidas de múltiples componentes que comprenden el I Compuesto I se pueden preparar por cualquier método obvio para los expertos en el arte en base a sus enseñanzas. Las formas sólidas de múltiples componentes del Compuesto I también se pueden preparar de acuerdo con las técnicas descritas aquí, incluyendo los métodos descritos en detalle en los siguientes ejemplos.

Tal como se describe más abajo, determinadas formas sólidas de múltiples componentes del Compuesto I muestran superiores propiedades en comparación con otras formas sólidas del Compuesto I.

#### Hidrato de la base libre del Compuesto I

10 Ciertos aspectos descritos aquí proporcionan una forma cristalina hidrato de la base libre del Compuesto I. En ciertos aspectos descritos, este hidrato de la base libre del Compuesto I se puede obtener por precipitación del Compuesto I de diversos disolventes, incluyendo, pero sin limitación, etanol, agua, o una mezcla de ello. En ciertos aspectos descritos, este hidrato de la base libre del Compuesto I se puede obtener por precipitación después de un procedimiento de enfriamiento. En ciertos aspectos descritos, la relación de agua en el producto resultante se puede confirmar usando análisis elemental, análisis de Karl Fischer, análisis termogravimétrico (TG), TG acoplado con análisis de espectroscopia infrarroja (TG/IR), TG acoplado con análisis de espectrometría de masa (TG/MS) y/o determinación de la estructura cristalina. En ciertos aspectos descritos, el hidrato de la base libre del Compuesto I contiene aproximadamente 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 o 5,0 equivalentes molares de agua por mol del Compuesto I en la red cristalina. En ciertos aspectos descritos, el hidrato contiene aproximadamente el 9% de agua sobre una base en peso. En ciertos aspectos descritos, el material hidratado se puede deshidratar, por ejemplo, por calentamiento a más de una temperatura de aproximadamente 100 °C.

25 Un patrón de XRPD representativo de este hidrato de la base libre del Compuesto I se proporciona en la FIG. 4. En ciertos aspectos descritos, la forma cristalina hidratada de la base libre del Compuesto I se caracteriza por picos de XRPD ubicados en una o más de las siguientes posiciones aproximadas: 6,5, 9,2, 10,3, 11,2, 13,0, 13,4, 15,9, 18,4, 19,5, 20,1, 20,5, 21,1, 21,5, 21,8, 23,0, 23,8, 24,7, 25,6, 26,0, 26,8 grados  $2\theta$ . En ciertos aspectos particulares descritos, la forma cristalina hidratada de la base libre del Compuesto I se caracteriza por picos de XRPD ubicados a una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete de las siguientes posiciones aproximadas: 6,5, 13,0, 13,4, 19,5, 20,1, 23,0, 23,8 grados  $2\theta$ . En ciertos aspectos descritos, la forma cristalina hidrato de la base libre del Compuesto I tiene un patrón de XRPD que comprende picos a aproximadamente 6,5, 13,0 y 23,0  $^{\circ}2\theta$ . En determinadas realizaciones, la forma cristalina hidratada de la base libre del Compuesto I tiene un patrón de XRPD que también comprende picos a aproximadamente 13,4, 20,1 y 23,8  $^{\circ}2\theta$ .

35 Las características térmicas representativas de este hidrato de la base libre del Compuesto I se muestran en la FIG. 5 y la FIG. 6. Un termograma de DSC representativo, presentado en la FIG. 5, exhibe eventos endotérmicos iniciales con temperaturas pico a aproximadamente 79 °C y aproximadamente 95 °C, seguido de un evento exotérmico con una temperatura pico a aproximadamente 181 °C, seguido de dos eventos endotérmicos con temperaturas iniciales a aproximadamente 215 °C y aproximadamente 227 °C. Un termograma de TGA representativo, presentado en la FIG. 6, exhibe una pérdida de masa de aproximadamente el 10% de la masa total de la muestra después del calentamiento de temperatura ambiente hasta aproximadamente 200 °C. El análisis de TG/IR indicó que la pérdida de masa comprendía una pérdida de agua.

40 Esta forma cristalina hidratada de la base libre del Compuesto I exhibe características deseables para la síntesis, el procesamiento y la fabricación del producto farmacológico que contiene el compuesto I. Por ejemplo, la cristalización o la recristalización de este hidrato de la base libre del Compuesto I proporciona un medio efectivo de purificación. En ciertos aspectos descritos, el hidrato de la base libre del Compuesto I es sustancialmente pura.

#### Forma A de la sal de HCl del Compuesto I

45 Ciertos aspectos descritos aquí proporcionan la forma cristalina Forma A de la sal de HCl del Compuesto I. En ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de HCl del compuesto I se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto I con HCl en diversos disolventes que incluyen, pero sin limitación, etanol, isopropanol, agua o mezclas de ellos. El HCl se puede cargar en la reacción como una solución, por ejemplo, una solución acuosa concentrada, o como un gas. En ciertos aspectos descritos, la estequiometría del producto resultante se puede confirmar, por ejemplo, usando análisis elemental para cloro. En ciertos aspectos descritos, la sal de HCl del Compuesto I contiene aproximadamente dos equivalentes molares de ion cloruro por mol del Compuesto I. En ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de HCl del Compuesto I es una sal de bis-HCl del Compuesto I. En ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de HCl del Compuesto I se puede preparar, por ejemplo, por precipitación después de evaporación (por ejemplo, a aproximadamente 25 °C o aproximadamente 50 °C) de soluciones de la sal de HCl en disolventes que incluyen, pero sin limitación, n-butanol, etanol, metanol, 2-propanol, agua, etanol/agua (1/1) y mezclas de dos o más de ellos. En ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de HCl del Compuesto I se puede preparar, por ejemplo, suspendiendo la sal de HCl (por ejemplo, a aproximadamente 25 °C o aproximadamente 50 °C en disolventes que incluyen, pero sin limitación, acetona, acetonitrilo, n-butanol, acetato de etilo, heptano, cloruro

de metileno, metiletilcetona, MTBE, 2-propanol, tolueno y THF y mezclas de dos o más de ellos.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma A de la sal de HCl del Compuesto I se proporciona en la FIG. 7. En ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de HCl del Compuesto I se caracteriza por picos de XRPD ubicados en una o más de las siguientes posiciones aproximadas: 5,2, 6,1, 14,2, 17,3, 18,7, 21,1, 21,9, 22,4, 23,5, 24,8, 27,7, 29,3, 31,2 grados  $2\theta$ . En aspectos particulares descritos, la Forma A de la sal de HCl del Compuesto I se caracteriza por picos de XRPD ubicadas en una, dos, tres, cuatro o cinco de las siguientes posiciones aproximadas: 17,3, 18,7, 21,1, 22,4, 23,5, 24,8 grados  $2\theta$ . En ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de HCl del Compuesto I tiene un patrón de XRPD que comprende picos a aproximadamente 17,3, 18,7 y 22,4  $2\theta$ . En ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de HCl del Compuesto I tiene un patrón de XRPD que comprende picos a aproximadamente 21,1, 23,5 y 24,8  $2\theta$ . En ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de HCl del Compuesto I tiene un patrón de XRPD que comprende un pico ubicado al menos en una de las siguientes dos posiciones: 5,2, 6,1 grados  $2\theta$ .

Las características térmicas representativas de la Forma A de la sal de HCl del Compuesto I se muestran en la FIG. 9 y la FIG. 10. Un termograma de DSC representativo, presentado en la FIG. 9, exhibe un evento endotérmico amplio inicial seguido de otro evento endotérmico con una temperatura inicial a aproximadamente 170 °C. Un termograma de TGA representativo, presentado en la FIG. 10, exhibe una pérdida de masa en el orden de entre aproximadamente 1-2% de la masa total de la muestra después del calentamiento desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 125 °C.

La Forma A de la sal de HCl del Compuesto I exhibe características deseables para la síntesis, el procesamiento y la fabricación de producto farmacológico que contiene el Compuesto I. Por ejemplo, en ciertos aspectos descritos, la cristalización o recristalización de la Forma A de la sal de HCl del Compuesto I proporciona un medio efectivo de purificación por eliminación o reducción de los niveles de impurezas químicas en la sustancia farmacológica resultante. En ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de HCl del Compuesto I es sustancialmente pura. En ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de HCl del Compuesto I es estable después de suspender en disolventes particulares a temperaturas particulares. Por ejemplo, en ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de HCl es estable, por ejemplo, en acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, heptano, MTBE, tolueno, THF y mezclas de uno o más de ellos a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente cuatro semanas. En ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de HCl es estable después de almacenar en condiciones de estrés particulares. Por ejemplo, en ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de HCl del compuesto es estable después del almacenamiento a aproximadamente 40 °C y aproximadamente 75% de RH durante aproximadamente cuatro semanas.

Forma A de la sal de HBr del Compuesto I

Ciertos aspectos descritos aquí proporcionan la forma cristalina Forma A de la sal de HBr del compuesto I. En ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de HBr del Compuesto I se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto I con HBr en diversos disolventes que incluyen, pero sin limitación, etanol, isopropanol, agua o mezclas de ellos. El HBr se puede cargar a la reacción como una solución, por ejemplo, una solución acuosa concentrada, o como un gas. Un patrón de XRPD representativo de la Forma A de la sal de HBr del Compuesto I se proporciona en la FIG. 11. En ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de HBr del Compuesto I se caracteriza por picos de XRPD ubicados en una o más de las siguientes posiciones aproximadas: 5,1, 5,8, 16,9, 18,5, 18,7, 20,9, 21,5, 22,7, 23,1, 24,1, 26,0, 26,8, 27,8, 28,9, 29,3 grados  $2\theta$ . En ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de HBr del Compuesto I se caracteriza por picos de XRPD ubicados en una, dos, tres, cuatro o cinco de las siguientes posiciones aproximadas: 5,1, 5,8, 18,5, 21,5, 27,8 grados  $2\theta$ .

La Forma A de la sal de HBr del Compuesto I exhibe características deseables para la síntesis, el procesamiento y la fabricación del producto farmacológico que contiene el compuesto I. Por ejemplo, la cristalización o la recristalización de la Forma A de la sal de HBr del Compuesto I proporciona un medio efectivo de purificación por eliminación o reducción de los niveles de impurezas químicas en la sustancia farmacológica resultante. En ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de HBr del Compuesto I es sustancialmente pura.

Forma A de la sal de sulfato del Compuesto I

Ciertos aspectos descritos aquí proporcionan la A forma cristalina Forma A de la sal de sulfato del Compuesto I. En ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de sulfato del Compuesto I se puede obtener haciendo reaccionar el Compuesto I con ácido sulfúrico en diversos disolventes, incluyendo, pero sin limitación, etanol, isopropanol, agua o mezclas de ellos.

Un patrón de XRPD representativo de la Forma A de la sal de sulfato del Compuesto I se proporciona en la FIG. 12. En ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de sulfato del Compuesto I se caracteriza por picos de XRPD ubicados en una o más de las siguientes posiciones aproximadas: 7,0, 14,1, 16,7, 17,6, 17,9, 19,9, 20,3, 20,8, 21,2, 21,7, 23,1, 23,7, 23,9, 24,3, 25,3 grados  $2\theta$ . En ciertos aspectos descritos particulares, la Forma A de la sal de sulfato del Compuesto I se caracteriza por picos de XRPD ubicados en una, dos, tres, cuatro o cinco de las siguientes posiciones aproximadas: 7,0, 14,1, 17,6, 23,7, 24,3 grados  $2\theta$ . En ciertos aspectos descritos, la Forma A de la sal de sulfato del Compuesto I es sustancialmente pura.

**Usos en métodos**

5 Las formas sólidas que comprenden el Compuesto I tienen utilidad como productos farmacéuticos para tratar, prevenir y/o controlar enfermedad en animales o humanos. Además, las formas sólidas que comprenden el Compuesto I son activas contra proteína quinasas que incluyen aquellas implicadas en cáncer, condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, condiciones metabólicas, resistencia a la insulina, diabetes, enfermedades fibróticas y trastornos causados, inducidos o exacerbados por ozono, resfrío o ejercicio.. Por consiguiente, se proporcionan aquí muchos usos de las formas sólidas que comprenden el compuesto I, incluyendo el tratamiento o la prevención de aquellas enfermedades establecidas más abajo, así como las descritas en la solicitud de patente U .S. N.º 11/332.617, presentada el 12 de enero de 2006 y la publicación internacional N.º WO 2006/076595, la solicitud de patente U. S. N.º 11/411.413, presentada el 26 de abril de 2006, publicada como publicación de solicitud de patente U. S. N.º 2007/0060598 presentada el 15 de marzo de 2007 y la solicitud de patente U. S. N.º 11/708.150, presentada el 15 de febrero de 2007.

15 Las condiciones inmunológicas representativas para las que las formas sólidas que comprenden el Compuesto I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero sin limitación, artritis reumatoidea, espondilitis reumatoidea, osteoartritis, esclerosis múltiple, lupus, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, enfermedad de Graves y diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo I).

20 Las condiciones inflamatorias para las que las formas sólidas que comprenden el Compuesto I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero sin limitación, asma y rinitis alérgica, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerativa (por ejemplo, diabetes de tipo I y diabetes de tipo II) y obesidad.

Las condiciones metabólicas representativas para las que las formas sólidas que comprenden el Compuesto I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero sin limitación, obesidad y diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo II).

25 Las enfermedades cardiovasculares representativas para las que las formas sólidas que comprenden el Compuesto I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero sin limitación, accidente cerebrovascular, infarto del miocardio o daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro,

30 Las enfermedades cardiovasculares y renales representativas para las que el stent o injerto de stent recubierto o con contenido de una forma sólida que comprende el Compuesto I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero sin limitación, incluyen aterosclerosis y el tratamiento o la prevención de reestenosis después de intervención vascular como angioplastia.

Las enfermedades neurodegenerativas representativas para las que las formas sólidas que comprenden el Compuesto I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y encefalitis asociada con HIV.

35 Los trastornos representativos causados, inducidos o exacerbados por ozono, resfrío o ejercicio incluyen, pero sin limitación, asma, bronquitis, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación pulmonar o hiperrespuesta de las vías aéreas.

En otra realización, se proporcionan aquí formas sólidas para usar en métodos para el tratamiento o la prevención de síndrome X o síndrome metabólico.

40 En una realización particular, se proporcionan aquí formas sólidas para usar en los métodos para el tratamiento o la prevención de resistencia a la insulina. En determinadas realizaciones, se proporcionan aquí formas sólidas para usar en los métodos para el tratamiento o la prevención de resistencia a la insulina que lleva a diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo II).

45 En otra realización, se proporcionan aquí formas sólidas para usar en métodos para el tratamiento o la prevención de diabetes. La diabetes representativa para la que las formas sólidas que comprenden el Compuesto I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero sin limitación, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, diabetes de tipo I de inicio lento, diabetes insipidus, diabetes mellitus, diabetes mellitus gestacional, diabetes de inicio en la madurez, diabetes juvenil, diabetes insulino dependiente, diabetes no insulino dependiente, diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes tendiente a cetosis, prediabetes, diabetes relacionada con fibrosis quística o diabetes resistente a cetosis.

50 En otra realización, se proporcionan aquí formas sólidas para usar en métodos para el tratamiento o la prevención de enfermedades fibróticas y trastornos. Las enfermedades fibróticas representativas para las que las formas sólidas que comprenden el Compuesto I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero sin limitación, fibrosis pulmonar idiopática, mielofibrosis, fibrosis hepática, fibrosis renal, nefropatía crónica por aloinjerto, glomerulonefritis, esteatofibrosis o esteatohepatitis.

55 Una forma sólida que comprende el Compuesto I que contiene un stent recubierto o injerto de stent también puede comprender una cantidad efectiva de otro agente activo útil para tratar o prevenir una enfermedad cardiovascular o

renal incluyendo, pero sin limitación, un agente anticoagulante, un agente antimetabolito, un agente antiinflamatorio, un agente antiplaquetario, un agente antitrombina, un agente antimitótico, un agente citostático o un agente antiproliferativo.

5 Las formas sólidas que comprenden el Compuesto I también son de utilidad para tratar o prevenir lesión por reperfusión isquémica en general. Por consiguiente, las formas sólidas que comprenden el Compuesto I son útiles para tratar o prevenir rechazo al trasplante de órganos agudo o crónico y para la conservación de tejido y órganos.

10 Los cánceres representativos para los que las formas sólidas que comprenden el Compuesto I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero sin limitación, cánceres de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, huesos, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cérvix, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas y cerebro o sistema nervioso central.

15 Los cánceres dentro del alcance de los métodos proporcionados aquí incluyen aquellos asociados con BCR-ABL y mutantes o sus isoformas, así como quinasas de la familia de las src quinasas, quinasas de la familia de las Rsk quinasas, quinasas de la familia de las CDK quinasas, quinasas de la familia de las MAPK quinasas y tirosina quinasas tales como Fes, Lyn y Syk quinasas y sus mutantes o isoformas.

20 En una realización particular, se proporcionan aquí formas sólidas para usar en los métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociado con la modulación, por ejemplo, inhibición de una quinasa, incluyendo, pero sin limitación, tirosina-proteína quinasa (SYK), tirosina-proteína quinasa (ZAP-70), proteína tirosina quinasa 2 beta (PYK2), quinasa 1 de adhesión focal (FAK), quinasa de linfocitos B (BLK), quinasa de células hematopoyéticas (HCK), homólogo de oncogén relacionado con sarcoma viral de v-yes-1 Yamaguchi (LYN), proteína-tirosina quinasa específica de células T (LCK), tirosina-proteína quinasa de protooncogén (YES), tirosina-proteína quinasa de protooncogén (SRC), tirosina-proteína quinasa de protooncogén (FYN), tirosina-proteína quinasa de protooncogén (FGR), tirosina-proteína quinasa de protooncogén (FER), tirosina-proteína quinasa de protooncogén (FES), C-SRC quinasa, proteína-tirosina quinasa (CYL), tirosina proteína quinasa (CSK), tirosina-proteína quinasa asociada con megacariocitos (CTK), tirosina-proteína quinasa receptora (EPH), receptor 1 de efrina tipo A, receptor 4 de efrina tipo A (EPHA4), receptor 3 de efrina tipo B (EPHB3), receptor 8 de efrina tipo A (EPHA8), tirosina quinasa receptora neurotrófica, de tipo 1 (NTRK1), proteína-tirosina quinasa (PTK2), tirosina quinasa relacionada con syk (SRK), proteína tirosina quinasa (CTK), proteína tirosina quinasa tyro3 (TYR03), tirosina quinasa de agammaglobulinemia de Bruton (BTK), tirosina quinasa de leucocitos (LTK), proteína-tirosina quinasa (SYK), proteína-tirosina quinasa (STY), tirosina quinasa tek (TEK), tirosina quinasa relacionada con erk (ERK), tirosina quinasa con dominios de homología de inmunoglobulina y factor egf (TIE), proteína tirosina quinasa (TKF), tirosina quinasa neurotrófica receptora, de tipo 3 (NTRK3), proteína quinasa-3 de linaje mixto (MLK3), proteína quinasa, activada con mitógenos 4 (PRKM4), proteína quinasa, activada con mitógenos 1 (PRKMI), proteína tirosina quinasa (PTK7), proteína tirosina quinasa (EEK), homólogo de minicerebro (drosophila) (MNBH), quinasa de la médula ósea, ligada a x (BMX), tirosina quinasa 1 de tipo eph (ETK1), receptor 1 estimulante de macrófagos (MSTIR), proteína asociada con btk, 135 kd, proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK), receptor-2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2), proteína tirosina quinasa-3 (TYK3), proteína tirosina quinasa (TXK), proteína tirosina quinasa tec (TEC), proteína tirosina quinasa-2 (TYK2), ligando 1 de tirosina quinasa receptora relacionada con eph (EPLGI), tirosina quinasa de células T (EMT), tirosina quinasa 1 eph (EPHT1), tirosina quinasa receptora de zona pellucida, 95 kd (ZRK), proteína quinasa, quinasa 1 activada con mitógenos (PRKMKI), tirosina quinasa 3 eph (EPHT3), gen 6 específico de la detención del crecimiento (GAS6), receptor del dominio de inserto de quinasa (KDR), tirosina quinasa receptora axl (AXL), receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1), homólogo 2 de oncogén viral de leucemia eritroblástica aviar v-erb-b2 (ERBB2), tirosina quinasa-3 de tipo fms (FLT3J), tirosina quinasa neuroepitelial (NEP), tirosina quinasa neurotrófica relacionada con receptor 3 (NTRKR3), ligando 5 de tirosina quinasa receptora relacionada con eph (EPLG5), tirosina quinasa neurotrófica receptora, de tipo 2 (NTRK2), tirosina quinasa de tipo receptora (RYK), tirosina quinasa, específica de linfocitos b (BLK), tirosina quinasa 2 eph (EPHT2), ligando 2 de tirosina quinasa receptora relacionada con eph (EPLG2), enfermedad VIII de almacenamiento de glucógeno, ligando 7 de tirosina quinasa receptora relacionada con eph (EPLG7), janus quinasa 1 (JAK1), tirosina quinasa-1 relacionada con fms (FLT1), proteína quinasa, dependiente de camp, regulatoria, de tipo 1, alfa (PRKAR1A), tirosina quinasa wee-1 (WEE1), tirosina quinasa 2 de tipo eph (ETK2), tirosina quinasa receptora musk, receptor insulínico (INSR), janus quinasa 3 (JAK3), tirosina quinasa-3 relacionada con fms, ligando de proteína quinasa c, beta 1 (PRKCβ1), receptor de superficie celular de tipo tirosina quinasa (HER3), janus quinasa 2 (JAK2), quinasa de dominio lim 1 (LIMK1), fosfatasa de especificidad dual 1 (DUSP1), quinasa de células hematopoyéticas (HCK), proteína de activación de la tirosina 3-monooxigenasa / triptófano 5-monooxigenasa, polipéptido eta (YWHAH), protooncogén ret (RET), proteína de activación de tirosina 3-monooxigenasa/triptófano 5-monooxigenasa, polipéptido zeta (YWHAZ), proteína de activación de tirosina 3-monooxigenasa / triptófano 5-monooxigenasa, polipéptido beta (YWHAB), quinasa de hepatoma transmembrana (HTK), map quinasa 6, fosfatidilinositol 3-quinasa, catalítica, polipéptido alfa (PIK3CA), inhibidor de quinasa 3 dependiente de ciclina (CDKN3), diacilglicerol quinasa, delta, 130 kd, proteína-tirosina fosfatasa, tipo no receptor, 13 (PTPN13), homólogo de oncogén viral de leucemia murina de Abelson 1 (ABL1), diacilglicerol quinasa, alfa (DAGKI), quinasa 2 de adhesión focal, receptor del dominio de discoidina epitelial 1 (EDDR1), quinasa de ñmfp,a anaplásico (ALK), fosfatidilinositol 3-quinasa, catalítica, polipéptido gamma (PIK3CG), subunidad de regulación de fosfatidilinositol 3-quinasa, (PIK3R1), quinasa-1 de homología eph (EHK1), homólogo de oncogén viral de sarcoma felino v-kit hardy-zuckerman 4 (KIT), receptor del

factor de crecimiento de fibroblastos 3 (FGFR3), factor c del crecimiento endotelial vascular (VEGFC), receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), oncogén (TRK), proteína ligada al receptor del factor de crecimiento 7 (GRB7), activador de la proteína ras p21 (RASA2), protooncogén met (MET), adaptador tipo src (SLA), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (YEGFR), receptor del factor de crecimiento nervioso (NGFR), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas beta (PDGFRB), quinasa 2 regulada por fosforilación de tirosina (Y) de especificidad dual (DYRK2), quinasa 3 regulada por fosforilación de tirosina (Y) de especificidad dual (DYRK3), quinasa 4 regulada por fosforilación de tirosina (Y) de especificidad dual (DYRK4), quinasa 1A regulada por fosforilación de tirosina (Y) de especificidad dual (DYRK1A), quinasa 1B regulada por fosforilación de tirosina (Y) de especificidad dual (DYRK1B), quinasa 1 tipo CDC (CLK1), proteína tirosina quinasa STY, quinasa 4 de tipo CDC (CLK4), quinasa 2 de tipo CDC (CLK2) o quinasa 3 de tipo CDC (CLK3).

En otra realización, se proporcionan aquí formas sólidas para usar en métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociados con la modulación, por ejemplo, la inhibición de serina/treonina quinasa o moléculas relacionadas que incluyen, pero sin limitación, quinasa 7 dependiente de ciclina (CDK7), serina/treonina proteína quinasa rac, serina-treonina proteína quinasa n (PKN), serina-treonina proteína quinasa 2 (STK2), proteína quinasa zipper (ZPK), proteína-tirosina quinasa (STY), tirosina quinasa de agammaglobulinemia de Bruton (BTK), mkn28 quinasa, proteína quinasa, ligada con x (PRKX), tirosina quinasa relacionada con elk (ERK), proteína s6 quinasa ribosomal, 90 kd, polipéptido 3 (RPS6KA3), enfermedad VIII por almacenamiento de glucógeno, proteína quinasa 1 asociada con la muerte (DAPK1), proteína quinasa 1 ptaire (PCTK1), proteína quinasa, ARN bicatenario inducible por interferón (PRKR), receptor de activina, quinasa 1 de tipo II (ACVRLK1), proteína quinasa, dependiente de camp, catalítica, alfa (PRKACA), proteína quinasa, ligada a y (PRKY), quinasa receptora 2 acoplada a la proteína G (GPRK21), proteína quinasa c, forma theta (PRKCC), quinasa 1 de dominio lim (LIMK1), fosfoglicerato quinasa 1 (PGK1), quinasa 2 de dominio lim (LIMK2), c-jun quinasa, receptor de activina, quinasa 2 de tipo II (ACVRLK2), janus quinasa 1 (JAK1), quinasa de motivo elk1 (EMK1), quinasa asociada con células germinales masculinas (MAK), caseína quinasa 2, subunidad alfa-prima (CSNK2A2), caseína quinasa 2, polipéptido beta (CSNK2B), caseína quinasa 2, polipéptido alfa 1 (CSNK2A1), protooncogén ret (RET), quinasa 1 progenitora hematopoyética, quinasa ubicua de hélice-bucle-hélice conservada (CHUK), caseína quinasa 1, delta (CSNK1D), caseína quinasa 1, epsilon (CSNK1E), homólogo 1 de oncogén viral de timoma murino v-akt (AKT1), proteína tumoral p53 (TP53), proteína fosfatasa 1, subunidad regulatoria (inhibidor) 2 (PPP1R2), o neogen pim-1 (PIM1), receptor beta del factor de crecimiento transformante, tipo II (TGFB2), receptor beta del factor de crecimiento transformante, tipo I (TGFB1), homólogo de oncogén viral de sarcoma murino v-raf b1 (BRAF), receptor morfogenético óseo de tipo II (BMP2), homólogo 1 de oncogén viral de sarcoma murino 3611 v-raf (ARAF1), homólogo 2 de oncogén viral de sarcoma murino 3611 v-raf (ARAF2), proteína quinasa C (PKC), homólogo de oncogén viral de sarcoma felino v-kit hardy-zuckerman 4 (KIT) o receptor c-KIT (KITR).

En otra realización, se proporcionan aquí formas sólidas para usar en los métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociados con la modulación, por ejemplo, la inhibición, de una MAP quinasa, que incluyen, pero sin limitación, proteína quinasa 3 activada por mitógenos (MAPK3), p44erkl, p44mapk, proteína quinasa 3 activada por mitógenos (MAP quinasa 3; p44), ERK1, PRKM3, P44ERK1, P44MAPK, proteína quinasa 1 activada por mitógenos (MAPK 1), proteína quinasa 1 activada por mitógenos (MEK1), MAP2K1 proteína tirosina quinasa ERK2, proteína quinasa 2 activada por mitógenos, quinasa 2 regulada por señales extracelulares, proteína tirosina quinasa ERK2, proteína quinasa 2 activada por mitógenos, quinasa 2 regulada por señales extracelulares, ERK, p38, p40, p41, ERK2, ERT1, MAPK2, PRKM1, PRKM2, P42MAPK, p41mapk, proteína quinasa 7 activada por mitógenos (MAPK7), BMK1 quinasa, quinasa 5 regulada por señales extracelulares, BMK1, ERK4, ERK5, PRLM7, quinasa tipo nemo (NLK), probablemente ortólogo de quinasa de tipo nemo murino, proteína quinasa 8 activada por mitógenos (MAPK8), proteína quinasa JNK1, proteína quinasa JNK1, proteína quinasa JKN1 alfa, quinasa 1 c-Jun N-terminal, proteína quinasa activada por estrés JNK1, JNK, JNK1, PRKM8, SAPK1, JNK1A2, JNK21B1/2, proteína quinasa activada por mitógenos 10 (MAPK10), c-Jun quinasa 3, proteína quinasa JNK3 alfa, quinasa 3 c-Jun N-terminal, proteína quinasa activada por estrés JNK3, proteína quinasa beta activada por estrés, proteína quinasa 9 activada por mitógenos (MAPK9), MAP quinasa 9, c-Jun quinasa 2, quinasa c-Jun N-terminal 2, proteína quinasa activada por estrés JNK2, JNK2, JNK2A, JNK2B, PRKM9, JNK-55, JNK2BETA, p54aSAPK, JNK2ALPHA, proteína quinasa 14 activada por mitógenos (MAPK14), p38 MAP quinasa, MAP quinasa Mxi2, proteína de ligación a Csais, proteína 2 que interactúa con MAX, proteína quinasa 2A activada por estrés, proteína quinasa activada por mitógenos p38, proteína de ligación a fármaco antiinflamatorio supresor de citoquinas, RK, p38, EXIP, Mxi2, CSBP1, CSBP2, CSPB1, PRKM14, PRKM15, SAPK2A, p38ALPHA, proteína quinasa 11 activada por mitógenos (MAPK11), proteína quinasa-2 activada por estrés, proteína quinasa-2b activada por estrés, proteína quinasa p38-2 activada por mitógenos, proteína quinasa p38beta activada por mitógenos, P38B, SAPK2, p38-2, PRKM11, SAPK2B, p38Beta, P38BETA2, proteína quinasa 13 activada por mitógenos (MAPK13), proteína quinasa 4 activada por estrés, proteína quinasa p38 delta activada por mitógenos, SAPK4, PRKM13, p38delta, proteína quinasa 12 activada por mitógenos (MAPK12), p38gamma, proteína quinasa 3 activada por estrés, proteína quinasa 3 activada por mitógenos, ERK3, ERK6, SAPK3, PRKM12, SAPK-3, P38GAMMA, proteína quinasa 6 activada por mitógenos (MAPK6), MAP quinasa isoforma p97, proteína quinasa activada por mitógenos 5, proteína quinasa activada por mitógenos 6, quinasa 3 regulada por señales extracelulares, quinasa regulada por señales extracelulares, p97, ERK3, PRKM6, p97MAPK, proteína quinasa 4 activada por mitógenos (MAPK4), proteína quinasa relacionada con erk3, proteína quinasa activada por mitógenos 4 (MAP quinasa 4; p63), PRKM4, p63MAPK,

quinasa 8 relacionada con ERK3 o con señales extracelulares (ERK7).

Más en particular, los cánceres y trastornos relacionados que se pueden tratar o prevenir con las formas sólidas para uso y las composiciones proporcionadas aquí incluyen, pero sin limitación, los siguientes: leucemias tales como, pero sin limitación, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemias mielocíticas tales como leucemias mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia y síndrome mielodisplásico (o un síntoma de él tales como anemia, trombocitopenia, neutropenia, bicitopenia o pancitopenia), anemia refractaria (RA), RA con sideroblastos en anillo (RARS), RA con exceso de blastos (RAES), RAES en transformación (RAEB-T), preleucemia y leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemias crónicas tales como, pero sin limitación, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas; policitemia vera; linfomas tales como, pero sin limitación, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no Hodgkin; mielomas múltiples tales como, pero sin limitación, mieloma múltiple asintomático, mieloma no secretorio, mieloma osteosclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma solitario y plasmacitoma extramedular; macroglobulinemia de Waldenstrom; gammopatía monoclonal de significado indeterminado; gammopatía monoclonal benigna; enfermedad de cadena pesada; sarcomas de los huesos y tejido conectivo tales como, pero sin limitación, sarcoma óseo, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor maligno de células gigantes, fibrosarcoma óseo, cordoma, sarcoma periosteal, sarcomas de los tejidos blandos, angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiomasarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, cánceres metastásicos, neurilemoma, rabdomyosarcoma, sarcoma sinovial; tumores cerebrales tales como, pero sin limitación, glioma, astrocitoma, glioma de células cerebrales, ependimoma, oligodendroglioma, tumor no glial, neurinoma acústico, craneofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma, linfoma cerebral primario; cáncer de mama que incluye, pero sin limitación, adenocarcinoma, carcinoma lobular (de células pequeñas), carcinoma intraductal, cáncer de mama medular, cáncer de mama mucinoso, cáncer tubular de mama, cáncer de mama papilar, cánceres primarios, enfermedad de Paget y cáncer de mama inflamatorio; cáncer adrenal tales como, pero sin limitación, feocromocitoma y carcinoma adrenocortical; cáncer de tiroides tales como, pero sin limitación, cáncer de tiroides papilar o folicular, cáncer de tiroides medular y cáncer de tiroides anaplásico; cáncer de páncreas tales como, pero sin limitación, insulinooma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, tumor segregante de somatostatina y carcinoide o tumor de células en isleta; cánceres de la pituitaria tales como, pero sin limitación, enfermedad de Cushing, tumor segretante de prolactina, acromegalia y diabetes insipius; cánceres oculares tales como, pero sin limitación, melanoma ocular tales como melanoma de iris, melanoma coroidal y melanoma de cuerpos ciliares y retinoblastoma, cánceres vaginales tales como carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y melanoma; cánceres vulvares tales como carcinoma de células escamosas, melanoma, adenocarcinoma, carcinoma de células basales, sarcoma y enfermedad de Paget; cánceres cervicales tales como, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma; cánceres uterinos tales como, pero sin limitación, carcinoma endometrial y sarcoma uterino; cánceres ováricos tales como, pero sin limitación, carcinoma epitelial ovárico, tumor de bajo potencial de malignidad, tumor de células germinales y tumor estromal; cánceres esofágicos tales como, pero sin limitación, cáncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma quístico de adenoides, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmacitoma, carcinoma verrugoso y carcinoma de células de avena (células pequeñas); cánceres de estómago tales como, pero sin limitación, adenocarcinoma, linfoma fungante (polipoide), ulcerante, de difusión superficial, de dispersión difusa, linfoma maligno, liposarcoma, fibrosarcoma y carcinosarcoma; cánceres de colon; cánceres rectales; cánceres de hígado tales como, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma, cánceres de la vejiga biliar tales como adenocarcinoma; colangiocarcinomas tales como, pero sin limitación, papilar, nodular y difuso; cánceres de pulmón tales como cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y cáncer de pulmón de células pequeñas; cánceres testiculares tales como, pero sin limitación, tumor germinal, seminoma, anaplásico, clásico (típico), espermatocítico, no seminoma, carcinoma embrionario, teratoma carcinoma, coriocarcinoma (tumor del saco vitelino), cánceres de próstata tales como, pero sin limitación, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma y rabdomyosarcoma; cánceres de pene; cánceres orales tales como, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas; cánceres basales; cánceres de las glándulas salivales tales como, pero sin limitación, adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide y carcinoma quístico de adenoides; cánceres de faringe tales como, pero sin limitación, cáncer de células escamosas y verrugoso; cánceres de piel tales como, pero sin limitación, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma, melanoma de difusión en superficie, melanoma nodular, melanoma maligno lentiginoso, melanoma lentiginoso acral; cánceres de riñón tales como, pero sin limitación, cáncer de células renales, adenocarcinoma, hipemefroma, fibrosarcoma, cáncer de células transicionales (renal pelvis y/o uréter); tumor de Wilms; cánceres de vejiga tales como, pero sin limitación, carcinoma de células transicionales, cáncer de células escamosas, adenocarcinoma, carcinosarcoma. Además, los cánceres incluyen mixosarcoma, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar y adenocarcinomas papilares (para una reseña, ver Fishman et al., *Medicine* (1985), 2d ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia, y Murphy et al., *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment and Recovery*, (1997), Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., Estados Unidos).

Por consiguiente, las formas sólidas para uso y las composiciones proporcionadas aquí también son de utilidad en el tratamiento o la prevención de una variedad de cánceres u otras enfermedades proliferativas anormales incluyendo (pero sin limitación) los siguientes: carcinoma, incluyendo aquel de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón,

5 ovario, páncreas, estomago, cérvix, tiroides y piel; incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Berkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, tetratocarcinoma, neuroblastoma y glioma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, glioma y schwannomas; tumores sólidos y transmitidos por la sangre de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma y osteosarcoma; y otros tumores, incluyendo melanoma, xenoderma pigmentosum, queratoactantoma, seminoma, cáncer folicular tiroideo y teratocarcinoma. También se  
10 contempla que los cánceres causados por aberraciones en apoptosis también se tratarían por medio de los métodos y las composiciones reveladas aquí. Estos cánceres pueden incluir, pero sin limitación, linfomas foliculares, carcinomas con mutaciones p53, tumores hormonodependientes de mama, próstata y ovario y lesiones precancerosas tales como poliposis adenomatosa familiar y síndromes mielodisplásicos. En realizaciones específicas, las malignidades o los cambios disproliferativos (tales como metaplasias y displasias) o trastornos hiperproliferativos se tratan o previenen en el ovario, la vejiga, la mama, el colon, el pulmón, la piel, el páncreas o el útero. En otras realizaciones específicas, el sarcoma, el melanoma o la leucemia se tratan o previenen.

20 En otra realización, las formas sólidas para uso y las composiciones proporcionadas aquí también son de utilidad para administrar a pacientes que necesitan de un trasplante de médula ósea para tratar una enfermedad maligna (por ejemplo, pacientes que padecen de leucemia linfocítica aguda, mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, síndrome mielodisplásico ("preleucemia"), síndrome de monosomía 7, linfoma no Hodgkin, neuroblastoma, tumores cerebrales, mieloma múltiple, tumores de células germinales testiculares, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, melanoma, glioma, sarcoma y otros tumores sólidos), aquellos que necesitan de un trasplante de médula ósea para tratar una enfermedad no maligna (por ejemplo, pacientes que padecen de trastornos hematológicos, inmunodeficiencias congénitas, mucopolisacaridosis, lipidasas, osteoporosis, histiocitosis de células de Langerhans, síndrome de Lesch-Nihan o enfermedades de almacenamiento de glucógeno), aquellos que se someten a quimioterapia o radioterapia, aquellos que se preparan para someterse a quimioterapia o radioterapia y aquellos que se sometieron previamente a una quimioterapia o radioterapia.

30 En otra realización, se proporcionan aquí formas sólidas para usar en los métodos para el tratamiento de trastornos mieloproliferativos o síndromes mielodisplásicos que comprenden la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de una forma sólida que comprende el Compuesto I o una de sus composiciones. En determinadas realizaciones, el trastorno mieloproliferativo es policitemia rubra vera; trombocitemia primaria; leucemia mielógena crónica; leucemia granulocítica aguda o crónica; leucemia mielomonocítica aguda o crónica; mielofibroeritroleucemia; o metaplasia mieloide agnógena.

35 En otra realización, se proporcionan aquí formas sólidas para usar en los métodos para el tratamiento de cáncer o tumores resistentes a otros inhibidores de quinasa tales como tratamiento con mesilato de imatinib (STI-571 o Gleevec<sup>TM</sup>), que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de una forma sólida que comprende el Compuesto I o una de sus composiciones. En una realización particular, se proporcionan aquí formas sólidas para usar en los métodos para el tratamiento de leucemias, incluyendo, pero sin limitación, tumor estromal gastrointestinal (GIST), leucemia linfocítica aguda o leucemia mielocítica crónica resistente al  
40 tratamiento con mesilato de imatinib (STI-571 o Gleevec<sup>TM</sup>), que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de una forma sólida que comprende el compuesto o una de sus composiciones.

45 En una realización, se proporcionan aquí formas sólidas para usar en los métodos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno tratable o prevenible por modulación de una vía de quinasa, en una realización, la vía de JNK, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma sólida que comprende el Compuesto I a un paciente que necesita del tratamiento o la prevención. Las enfermedades particulares que son tratables o prevenibles por modulación, por ejemplo, inhibición de una vía de quinasa, en una realización, la vía de JNK, incluyen, pero sin limitación, artritis reumatoidea; espondilitis reumatoidea; osteoartritis; gota; asma, bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis quística; enfermedad intestinal inflamatoria; síndrome de intestino irritable; colitis mucosa; colitis ulcerativa; enfermedad de Crohn; enfermedad de Huntington; gastritis;  
50 esofagitis; hepatitis; pancreatitis; nefritis; esclerosis múltiple; lupus eritematoso; diabetes de tipo II; obesidad; aterosclerosis; reestenosis después de angioplastia; hipertrofia ventricular izquierda; infarto del miocardio; accidente cerebrovascular; daños isquémicos de corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo y cerebro; rechazo de trasplante de órgano agudo o crónico; conservación del órgano para trasplante; insuficiente orgánica o pérdida de extremidad (por ejemplo, incluyendo, pero sin limitación, aquella resultante de lesión por reperfusión isquémica, trauma, lesión corporal grave, accidente de auto, lesión por choque o fallo de trasplante); enfermedad de injerto versus huésped; choque endotóxico; falla orgánica múltiple; psoriasis; quemaduras por exposición al fuego, a productos químicos o a radiación; eczema; dermatitis; injerto de piel; isquemia; condiciones isquémicas asociadas con cirugía o lesión traumática (por ejemplo, accidente de auto, herida por disparo de arma o aplastamiento de miembro); epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a infección bacteriana o viral; caquexia; enfermedades angiogénicas y proliferativas; tumor sólido; y cánceres de una variedad de tejidos tales como colon, recto, próstata, hígado, pulmón, bronquios, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estómago, piel, riñón, cérvix, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, vejiga urinaria, ovario o uterino.

El Compuesto I se puede combinar con otros compuestos farmacológicamente activos (“segundos agentes activos”) en los métodos y las composiciones descritos aquí. Se cree que determinadas combinaciones pueden trabajar sinérgicamente en el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos y condiciones y síntomas asociados con tales enfermedades o trastornos. El Compuesto I también puede trabajar para aliviar efectos adversos asociados con determinados segundos agentes activos, y viceversa.

Uno o varios segundos ingredientes activos o agentes se pueden usar en los métodos y las composiciones descritos aquí. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (por ejemplo, proteínas) o moléculas pequeñas (por ejemplo, moléculas inorgánicas sintéticas, organometálicas u orgánicas).

Los ejemplos de segundos agentes activos de molécula grande incluyen, pero sin limitación, factores de crecimiento hematopoyético, citoquinas y anticuerpos monoclonales y policlonales. Los ejemplos específicos de los agentes activos son anticuerpos monoclonales anti-CD40 (tales como, por ejemplo, SGN-40); inhibidores de la histona desacetilasa (tales como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de proteína 90 de choque térmico (tales como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores de quinasa receptora del factor de crecimiento 1 de tipo insulínico; inhibidores de quinasa receptora del factor de crecimiento endotelial vascular (tales como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor del factor de crecimiento de insulina; inhibidores de ácido lisofosfatídico aciltransferasa; inhibidores de IκB quinasa; inhibidores de p38MAPK; inhibidores de EGFR (tales como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL), anticuerpos HER-2 (tales como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Omnitarg™)); anticuerpos VEGFR (tales como, por ejemplo, bevacizumab (Avastin™)); inhibidores de VEGFR (tales como, por ejemplo, inhibidores de quinasa específica de flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de P13K (tales como, por ejemplo, wortmannina); inhibidores de C-Met (tales como, por ejemplo, PHA-665752); anticuerpos monoclonales (tales como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y 0250); y anticuerpos anti-TNF-α. Los ejemplos de agentes activos de moléculas pequeñas incluyen, pero sin limitación, agentes anticancerosos de moléculas pequeñas y antibióticos (por ejemplo, claritromicina).

Los segundos compuestos activos específicos que se pueden combinar con el Compuesto I varían según la indicación específica por tratar, prevenir o controlar.

Por ejemplo, para el tratamiento, la prevención o el manejo de cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero sin limitación: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acicivina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafide; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de cristanol; ciclofosfamida; citarabina; decarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziqona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato de estramustina sódica; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinide; tloxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabine; hidroxiourea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatino; irinotecano; clorhidrato de irinotecano; acetato de lanreotide; letrozol; acetato de leuprolide; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamincina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomincina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; pipsulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromincina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de satingol; semustina; simtraceno; esparfosato sódico; esparsomicina, clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalano sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotide; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorrubicina.

Otros segundos agentes incluyen, pero sin limitación: 20-epi-1,25-dihidroxitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogénica antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma de próstata; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores génicos de apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3;

azasetrona; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastato; antagonistas BCR/ABL; benzocloros; benzoilstaurosoporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafide; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílagos; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; cloros; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; clatromicina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citlítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshiodridemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxana; dexverapamil; diaziqonea didemina B; didox; dietilnorspenina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9; dioxamicina; difenilespiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrona; doxiluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; episteride; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinide; filgrastim; finasteride; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de galolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; herregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor 1 de crecimiento de tipo insulínico; agonistas de interferón; interferones; interleuquinas; iobenguanol; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrona; jasplakinolide; kahalalide F; triacetato de lamelarina-N; lanreotide; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; alfa interferón de leucocitos; leuprolide + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílico; lissoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecano; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteína de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafide; saporina del factor de crecimiento de fibroblastos de mitotoxina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; lípido de monofosforilo A + pared celular de miobacteria sk; mopidamol; agente anticáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrulina; oblimersenol (Genasense®); O6-bencilguanina; octreotide; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrona; ondansetrona; oracina; inductor de citoquina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxanomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosanpolisulfato sódico; pentostatina; pentrozol; perflubrona; perfosfamida; alcohol perifílico; fenazinomicina; acetato de fenilo; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor de activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; bis-acridona de propilo; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune a base de proteína A, inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C, microalgas; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada y polioxielileno; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrona; inhibidores de la ras famasil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtide; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de senescencia 1; oligonucleótidos con sentido; inhibidores de la transducción de señales; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiastatina 1; escualamina; estipiamicina; inhibidores de estromelisin; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalano sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazolina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de tiroides; etiopurpurina de etilestaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrona; turosteride; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor de inhibición del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotide; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalámero de zinostatina.

Los segundos agentes activos específicos incluyen, pero sin limitación, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de apoptosis en células de mieloma múltiple (tales como, por ejemplo, TRAIL), bortezomib, estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersenol (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalano, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido,

ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecano, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecano, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfano, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramustina (Emcyt®), sulindac y etopósido.

De modo similar, los ejemplos de los segundos agentes activos específicos de acuerdo con las indicaciones por tratar, prevenir o controlar se pueden hallar en las siguientes referencias: patentes U. S. Nros. 6.281.230 y 5.635.517; solicitudes U. S. Nros. 10/411.649, 10/483.213, 10/411.656, 10/693.794, 10/699.154 y 10/981.189; y solicitudes provisionales U. S. Nros. 60/554.923, 60/565.172, 60/626.975, 60/630.599, 60/631.870 y 60/533.862.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero sin limitación, agentes terapéuticos convencionales usados para tratar o prevenir el dolor tales como antidepresivos, anticonvulsivantes, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores del canal de calcio, miorelajantes, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, antiinflamatorios, inhibidores cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas del receptor alfa-adrenérgico, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, cetamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA y otros agentes terapéuticos hallados, por ejemplo, en el Physician's Desk Reference 2003. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, acetato de ácido salicílico (Aspirin®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, cetamina, gabapentina (Neurontin®), fenitoína (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentonio, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolac (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress®), bretilio, ketanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofeno, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropiona (Wellbutrin®), mexiñetina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamitrigina, ziconotide, ketamina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclofeno, tizanidina y fenoxibenzamina.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero sin limitación, un esteroide, un fotosensibilizante, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona del crecimiento, un factor neurotrófico, un regulado de la neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, una compuesto antiinflamatorio o un compuesto antiangiogénico o una combinación de ellos. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, verteporfina, purlitina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2γ, pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, motexafina lutecio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-1-metiletilidindibis(oxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona, latanoprost (ver la patente U. S. N.º 6.225.348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (patente U. S. Nros. 6.218.369 y 6.015.803), genisteína, genistina, 6'-O-Mal genistina, 6'-O-Ac genistina, daidzeína, daidzina, 6'-O-Mal daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliciteína, glicitina, 6'-O-Mal glicitina, biochanina A, formononetina (patente U. S. N.º 6.001.368), triamcinolona acetomida, dexametasona (patente U. S. N.º 5.770.589), talidomida, glutatión (patente U. S. N.º 5.632.984), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento transformante b (TGF-β), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador de plasminógeno de tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetechnical Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravand y RETISERT implant (Bausch & Lomb).

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero sin limitación, queratolíticos, retinoides, α-hidroxiácidos, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón y agentes inmunomoduladores. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato de amonio, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticosteroide, ácido transretinoico y colágenos tales como colágeno de placenta humana, colágeno de placenta animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast e Isologen.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero sin limitación, anticoagulantes, diuréticos, glucósidos cardíacos, bloqueadores del canal de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes reductores de lípidos, inhibidores de tromboxano y otros agentes terapéuticos conocidos para reducir la presión arterial pulmonar. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glucósido cardíaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador tales como prostaciclina (por ejemplo, prostaglandina 12 (PG12), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinilo (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentano (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Floran®), treprostinilo (Remodulin®), prostaciclina, tadalafilo (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilato (Vanlev®), irbesartano (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost y sildenafil (Viagra®).

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero sin limitación, antraciclina, platino, agente alquilante, oblimerseno (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecano, metotrexato, taxotere, irinotecano, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfano, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico,

vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

5 Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero sin limitación, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanilo, atovaquona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifunimox, benznidazol, anfotericina B, compuestos de antimonio pentavalentes (por ejemplo, estiboglucuronato de sodio), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotas muertas y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiramicina, IgG (serología), trimetoprim y sulfametoxazol.

10 Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero sin limitación: antibióticos (terapéuticos o preventivos) tales como, pero sin limitación, ampicilina, claritromicina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomina, canamicina y eritromicina; antivirales tales como, pero sin limitación, amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirina; inmunoglobulinas, plasma, fármacos mejoradores inmunológicos tales como, pero sin limitación, levamisol e isoprinosina; biológicos tales como, pero sin limitación, gammaglobulina, factor de transferencia, interleuquinas e interferones; hormonas tales como, pero sin limitación, tiroideas; y otros agentes inmunológicos tales como, pero sin limitación, estimuladores de células B (por ejemplo, BAFF/BlyS), citoquinas (por ejemplo, IL-2, IL-4 e IL-5), factores de crecimiento (por ejemplo, TGF- $\beta$ ), anticuerpos (por ejemplo, anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen motivos no metilados de CpG y vacunas (por ejemplo, vacunas peptídicas virales y tumorales).

20 Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero sin limitación: un agonista o antagonista de dopamina, tales como, pero sin limitación, Levodopa, L-DOPA, cocaína,  $\alpha$ -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR y Symmetrel; un inhibidor de MAO, tales como, pero sin limitación, iproniazida, clorgilina, fenelzina e isocarboxazida; un inhibidor de COMT tales como, pero sin limitación, tolcapona y entacapona; un inhibidor de la colinesterasa tales como, pero sin limitación, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetilmonoxim, endrofonio, piridostigmina y demecario; un agente antiinflamatorio tales como, pero sin limitación, naproxeno sódico, diclofenac sódico, diclofenac potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina Rho-D, micofenilato mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutona, aurotioglucosa, tiomalato de oro sódico, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfinpirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético tales como, pero sin limitación, metoclorpromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondasetrona, granisetrona, hidroxizina, acetil-leucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrona, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrona, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrona y una mezcla de ellos.

45 Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero sin limitación, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivantes, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina y otros agentes conocidos o convencionales usados en pacientes con lesión / daño del SNC y síndromes relacionados. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación: esteroides (por ejemplo, glucocorticoides, tales como, pero sin limitación, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio que incluye, pero sin limitación, naproxeno sódico, diclofenac sódico, diclofenac potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina RHO-D, micofenilato mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutona, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfinpirazona y benzbromarona; un análogo de cAMP que incluye, pero sin limitación, db-cAMP; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato que comprende 1-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, 1-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una mezcla de ellos; y un agente diurético tales como, pero sin limitación, manitol, furosemida, glicerol y urea.

60 Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero sin limitación, un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiarrítmico, un agente bloqueador del canal de sodio, un inhibidor del mediador inflamatorio selectivo, un agente opioide, un segundo compuesto inmunomodulador, un agente de combinación y otros agentes conocidos o convencionales usados en la terapia del

sueño. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, neurontina, oxicontina, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, L-DOPA, cocaína,  $\alpha$ -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazida, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida, tolcapona, entacapona, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimeboxima, diacetilmonoxim, edrofonio, piridostigmina, demecario, naproxeno sódico, diclofenac sódico, diclofenac potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina RHo-D, micofenilato mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutona, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, allopurinol, probenecida, sulfipirazona, benzbromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrona, granisetrona, hidroxizina, acetil-leucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrona, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrona, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinol, trietilperazina, tioproperazina, tropisetrona y una mezcla de ellos.

Los ejemplos de segundos agentes activos adicionales incluyen, pero sin limitación: interleuquinas, tales como IL-2 (incluyendo IL-II recombinante ("rIL2") y canaripox IL-2), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-la e interferón gamma-lb; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nitroso; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; ver la patente de los Estados Unidos N.º 5.800.819); antagonistas del canal de Gardos tales como clotrimazol y derivados de triarilmetano; deferroxamina; proteína C; y transfusiones de sangre o de un sucedáneo de sangre tales como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

La administración del Compuesto I y un segundo agente activo a un paciente se puede producir de forma simultánea o secuencial por la misma o por distintas vías de administración. La idoneidad de una vía particular de administración empleada para un agente activo particular dependerá del agente activo propiamente dicho (por ejemplo, ya sea que se pueda administrar por vía oral sin descomposición antes de ingresar al torrente sanguíneo) y la enfermedad en tratamiento. En determinadas realizaciones, el Compuesto I se administra por vía oral. Las vías de administración preferidas para los segundos agentes activos o ingredientes proporcionados aquí son conocidas por los expertos en el arte. Ver, por ejemplo, Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56th ed., 2002).

En una realización, el segundo agente activo se administra por vía intravenosa o subcutánea. En otra realización, el segundo agente activo se administra por vía intravenosa o subcutánea una vez o dos veces por día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, el tipo de enfermedad en tratamiento o control, la gravedad y el estado de la enfermedad, y la cantidad del Compuesto I y cualquier agente activo adicional administrado de forma concurrente al paciente.

### Composiciones farmacéuticas y vías de administración

Las formas sólidas que comprenden el Compuesto I se pueden administrar a un paciente por vía oral o parenteral en la forma convencional de preparaciones tales como cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvo, tabletas, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones y jarabes. Las formulaciones apropiadas se pueden preparar por medio de métodos empleados comúnmente usando aditivos orgánicos e inorgánicos convencionales tales como un excipiente (por ejemplo, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un aglutinante (por ejemplo, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un desintegrante (por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido silícico anhidro liviano, talco o laurilsulfato sódico), un agente saborizante (por ejemplo, ácido cítrico, mentol, glicina o polvo de naranja), un conservante (por ejemplo, benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno o propilparabeno), un estabilizante (por ejemplo, ácido cítrico, citrato de sodio o ácido acético), un agente de suspensión (por ejemplo, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o estearato de aluminio), un agente de dispersión (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (por ejemplo, agua) y cera base (por ejemplo, manteca de cacao, petrolato blanco o polietilenglicol). La cantidad efectiva de las formas sólidas que comprenden el Compuesto I en la composición farmacéutica puede estar en un nivel que ejerza el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un paciente en unidad de dosis tanto para administración oral como parenteral.

Las características físicas de diferentes formas sólidas, en algunos casos, afectan su biodisponibilidad, pero las

- cantidades de las formas sólidas que son terapéutica o preventivamente efectivas en el tratamiento de diversas enfermedades y condiciones que pueden ser determinadas con facilidad por los expertos en el arte de farmacia o medicina. En general, las formas sólidas que comprenden el Compuesto I se pueden administrar una a cuatro veces por día en una dosis de aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un paciente en un paciente, pero la dosis anterior se puede variar apropiadamente según la edad, el peso corporal y la condición médica del paciente y el tipo de administración. En una realización, la dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 5 mg/kg del peso corporal de un paciente, de aproximadamente 0,05 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 1 mg/kg del peso corporal de un paciente, de aproximadamente 0,1 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 0,75 mg/kg del peso corporal de un paciente o de aproximadamente 0,25 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 0,5 mg/kg del peso corporal de un paciente. En una realización, se da una dosis por día. En cualquier caso dado, la cantidad de la forma sólida que comprende el Compuesto I administrado dependerá de tales factores como la solubilidad del componente activo, la formulación usada y la vía de administración.
- En otra realización, se proporcionan aquí formas sólidas para usar en los métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno que comprende la administración de aproximadamente 0,375 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, de aproximadamente 0,75 mg/día a aproximadamente 375 mg/día, de aproximadamente 3,75 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, de aproximadamente 7,5 mg/día a aproximadamente 55 mg/día o de aproximadamente 18 mg/día a aproximadamente 37 mg/día de una forma sólida que comprende el Compuesto I a un paciente que lo necesita.
- En otra realización, se proporcionan aquí formas sólidas para usar en los métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno que comprende la administración de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 800 mg/día o de aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 800 mg/día de una forma sólida que comprende el Compuesto I a un paciente que lo necesita. En una realización particular, los métodos revelados aquí comprenden la administración de 400 mg/día, 600 mg/día o 800 mg/día de una forma sólida que comprende el Compuesto I a un paciente que lo necesita.
- En otra realización, se proporcionan aquí formulaciones de unidad de dosis que comprenden entre aproximadamente 1 mg y 200 mg, de aproximadamente 35 mg y aproximadamente 1400 mg, de aproximadamente 125 mg y aproximadamente 1 000 mg, de aproximadamente 250 mg y aproximadamente 1000 mg o aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg de una forma sólida que comprende el compuesto I.
- En una realización particular, se proporcionan aquí formulaciones de unidad de dosis que comprenden aproximadamente 100 mg o 400 mg de una forma sólida que comprende el compuesto I.
- En otra realización, se proporcionan aquí formulaciones de unidad de dosis que comprenden 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1000 mg o 1400 mg de una forma sólida que comprenden el Compuesto I.
- Una forma sólida que comprende el Compuesto I se puede administrar una, dos, tres, cuatro o más veces por día. En una realización particular, las dosis de 600 mg o menos se administran como una dosis de una vez por día y dosis de más de 600 mg se administran dos veces por día en una cantidad igual a la mitad de la dosis diaria total.
- Una forma sólida que comprende el Compuesto I se puede administrar por vía oral por razones de conveniencia. En una realización, cuando se administra por vía oral, el Compuesto I se administra con una comida y agua. En otra realización, el Compuesto I se dispersa en agua o jugo (por ejemplo, jugo de manzana o jugo de naranja) y se administra por vía oral como una suspensión.
- La forma sólida que comprende el Compuesto I también se puede administrar por vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, percutánea, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, por inhalación o tópicamente a los oídos, la nariz, los ojos o la piel. El modo de administración se deja a discreción del médico y puede depender en parte del sitio de la condición médica.
- En una realización, se proporcionan aquí cápsulas que contienen una forma sólida que comprende el Compuesto I sin un portador, excipiente o vehículo adicional.
- En otra realización, se proporcionan aquí composiciones que comprenden una cantidad efectiva de una forma sólida que comprende el Compuesto I y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, diluyente o una mezcla de ellos. En una realización, la composición es una composición farmacéutica.
- Las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, tabletas masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, tabletas, supositorios y suspensiones y similares. Las composiciones se pueden formular para que contengan una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de dosis, que puede ser

un comprimido solo o una cápsula o un volumen conveniente de un líquido. En una realización, las soluciones se preparan a partir de sales hidrosolubles, tales como la sal de clorhidrato. En general, todas las composiciones se preparan de acuerdo con métodos conocidos en la química farmacéutica. Las cápsulas se pueden preparar mezclando una forma sólida que comprende el Compuesto I con un portador o diluyente apropiado y envasando la cantidad apropiada de la mezcla en cápsulas. Los portadores y diluyentes usuales incluyen, pero sin limitación, sustancias inertes en polvo tales como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, en especial celulosa cristalina y celulosa microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de granos y polvos comestibles similares.

Los comprimidos se pueden preparar por compresión directa, por granulación húmeda, o por granulación seca. Sus formulaciones usualmente incorporan diluyentes, aglutinantes lubricantes y desintegrantes, así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato de calcio o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Los derivados celulósicos en polvo también son útiles. Los aglutinantes de comprimidos típicos son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. Las gomas naturales y sintéticas también son convenientes, incluyendo acacia, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. El polietilenglicol, la etilcelulosa y las ceras también pueden servir como aglutinantes.

Un lubricante puede ser necesario en una formulación en comprimido para evitar que el comprimido y los punzones que adhieran a la matriz. El lubricante se puede elegir de sólidos deslizantes tales como talco, estearato de magnesio y de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los desintegrantes de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se humedecen hasta romper el comprimido y liberar el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más en particular, los almidones de maíz y de patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa en polvo, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido alginico, goma guar, pulpa de cítrico y carboximetilcelulosa, por ejemplo, se pueden usar, así como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos se pueden recubrir con azúcar como un saborizante y sellante o con agentes protectores formadores de película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Las composiciones también se pueden formular como tabletas masticables, por ejemplo, usando sustancias tales como manitol en la formulación.

Cuando se desea administrar una forma sólida que comprende el Compuesto I en forma de supositorio, se pueden usar bases típicas. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios que se puede modificar por adición de ceras para elevar ligeramente su punto de fusión. Las bases de supositorios miscibles con agua que comprenden en particular, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares se usan ampliamente.

El efecto de la forma sólida que comprende el Compuesto I se puede demorar o prolongar por la formulación apropiada. Por ejemplo, un pellet lentamente soluble de la forma sólida que comprende el Compuesto I se puede preparar e incorporar en un comprimido o cápsula, o un dispositivo implantable de liberación lenta. La técnica también incluye la preparación de pellets de varias tasas de disolución diferentes y envasando cápsulas con una mezcla de los pellets. Los comprimidos o cápsulas pueden ser recubiertos con una película que resiste la disolución para un período predecible. Incluso las preparaciones parenterales se pueden hacer de larga duración, disolviendo o suspendiendo la forma sólida que comprende el Compuesto I en vehículos oleosos o emulsionados que permiten dispersarlos lentamente en suero.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan a modo de ilustración, pero no de limitación.

Ejemplo 1. Síntesis de 4-[9-(tetrahidro-furan-3-il)-8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-9h-purin-2-ilamino]-ciclohexan-1-ol

El compuesto denominado 4-[9-(tetrahidro-furan-3-il)-8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino]-ciclohexan-1-ol ("Compuesto I"), se puede preparar usando la síntesis destacada en la FIG. 13. A partir del compuesto A (2,4-dicloro-5-nitropirimidina), se obtiene el Compuesto I con un rendimiento general del 40% y la pureza es de >99% (porcentaje en superficie de HPLC). Un total de 550 g del Compuesto I se preparó por medio de este proceso.

Las etapas 1A y 1B implican una formación "en un solo recipiente" del compuesto B (2,4-diamino-sustituido-5-nitropirimidina) por medio de un desplazamiento quimioselectivo secuencial de los grupos cloro con la amina apropiada. El compuesto A (2,4-dicloro-5-nitropirimidina) (363 g, 1,87 mol, 1,0 eq.) se cargó a un recipiente de reacción con (S)-3-aminotetrahidrofurano (1) (230 g, 1,87 mol, 1,0 eq.) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (DCM) (3,45 L, 15 vol.). El desplazamiento del grupo 4-cloro con (S)-3-aminotetrahidrofurano (1) en presencia de DIPEA (684 mL, 3,93 mol, 2,1 eq.) se llevó a cabo de -30 a -20 °C seguido por calentamiento de la reacción hasta 20-25 °C durante 10-18 h. Después de consumido el compuesto A (IPC indicó <1 AP, HPLC), la mezcla de reacción se cargó con trans-4-aminociclohexanol (3) (215 g, 1,87 mol, 1,0 eq.) y DIPEA adicional (391 mL, 2,24 mol, 1,2 eq.). La mezcla se calentó a 35-40 °C durante 10-18 h o hasta que el análisis de HPLC indicara <1 AP, (HPLC) de 2. Un intercambio de disolvente de DCM a MeCN se llevó a cabo destilando aproximadamente 12 volúmenes de DCM y añadiendo aproximadamente 3 volúmenes de MeCN. Agua (4,6 L, 20 vol) se añadió luego y la mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 0-5 °C y se agitó durante aproximadamente 1-2 h para dar el compuesto B como un sólido filtrable. Los sólidos se recolectaron por filtración, se lavaron con agua (2,3 L, 10 vol), se lavaron con MTBE (2,3 L,

10 vol) y se secaron a 35-40 °C hasta KF <3% (rendimiento 82-89 M%, pureza de HPLC 90-95 AP).

La etapa 2A implica la reducción del grupo nitro del compuesto B en la correspondiente anilina (4). Una mezcla del compuesto B (120 g, 0,37 mol, 1,0 eq.) y Pd/C al 10% (50% húmedo, 10% en peso) (12 g, 10% en peso) se cargaron con MeOH (1,5 L, 12,5 vol.). La mezcla se hidrogenó a 35-40 °C, 40-50 psi de H<sub>2</sub> durante 2-4 h con agitación (o hasta que el análisis de HPLC indicara <1 AP (HPLC) del compuesto B restante). El catalizador se removió por filtración a través de un lecho de celite. El celite se lavó con MeOH caliente (35-40 °C) (1,2 L, 10 vol). El filtrado se concentró y se realizó un intercambio de disolvente de MeOH a THF destilando el MeOH y cargando con THF (1,8 L, 15 vol) para dar una solución / suspensión de THF de producto de la etapa 2A (4), que se usó en la siguiente etapa (rendimiento asumido >99 M%, pureza de HPLC >94 AP). El intercambio de disolvente con THF se realizó hasta que <sup>1</sup>H RMN del destilado revelara <2% de MeOH. La solución de THF se puede almacenar hasta 24 h a temperatura ambiente (20-25 °C) bajo N<sub>2</sub> sin degradación.

La etapa 2B implica el acoplamiento del producto de la etapa 2A (4) con isotiocianato de 2,4,6-trifluorofenilo (5) asequible en comercios. El producto de la etapa 2A (4) (217,7 g, 0,742 mol, 1 eq.) como una solución de THF se hizo reaccionar con isotiocianato de 2,4,6-trifluorofenilo (S) con agitación a 20-25 °C durante 15-18 h (o hasta que IPC indicara <1 AP (HPLC) de (4)) para obtener una tiourea intermediaria (6). La reacción se cargó con EDC (156,5 g, 0,816 mol, 1,1 eq.) y se calentó a 60-65 °C durante 3,5-6 h (o hasta que la IPC indicara <1 AP (HPLC) de (6)) para dar la purina cruda deseada (Compuesto I). La mezcla luego se trató con AcOH/H<sub>2</sub>O (212 mL, 3,71 mol, 5 eq.) y agua (650 mL, 3 vol) y se calentó durante 1,5-2 h a 60-65 °C. La mezcla se enfrió luego hasta 20-25 °C y se diluyó con EtOAc (3,3 L, 15 vol). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 5 vol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x 5 vol, 5 eq.) (o hasta que pH = 9-11) y nuevamente con agua (5 vol). La fase orgánica (EtOAc) se recolectó y el agua se retiró por destilación azeotrópica usando EtOAc hasta KF <5%. Un intercambio de disolvente con EtOH se llevó a cabo destilando el EtOAc y cargando con EtOH (1,1 L, 5 vol) hasta que <sup>1</sup>H RMN del destilado revelara <2% de EtOAc. La suspensión en etanol del Compuesto I crudo se puede almacenar durante 64 h a 20-25 °C bajo una atmósfera inerte. La suspensión resultante se calentó luego hasta 78-83 °C y se añadió agua (15 volúmenes) a una velocidad tal para mantener la temperatura de reacción a >75 °C. La solución se sembró (1-2% en peso del Compuesto I), seguido de la adición de agua (5 volúmenes) y enfriamiento de la mezcla de reacción a 20-25 °C. El Compuesto I crudo se recolectó por filtración y se secó al vacío a 35-40 °C durante 18-24 horas (o hasta KF <1%) (rendimiento 55-62 M%, pureza de HPLC 88-99 AP).

La etapa 3 implica la recristalización del compuesto I crudo. El Compuesto I crudo (717 g, 1,0 eq.) se calentó en EtOH (6,1 L, 8,5 vol) a 78-83 °C y se agitó hasta disolver los sólidos. La solución del Compuesto I crudo se enfrió hasta 50-55 °C y se filtró a pulido. La solución se calentó luego hasta 78-83 °C y se añadió agua (10,8 L, 15 volúmenes) mientras se mantenía la temperatura a >75 °C. La solución se sembró (7 g, 1-2% en peso del Compuesto I), seguido por enfriamiento de la mezcla de reacción hasta 20-25 °C. El Compuesto I recristalizado se recolectó por filtración y se secó hasta 40 °C (o hasta KF <1%) (recuperación 78-80 M%, pureza de HPLC 99,42 AP).

El Compuesto I también se preparó de acuerdo con los métodos alternativos representados en la FIG. 15 y la FIG. 16.

#### Ejemplo 2. Preparación de formas sólidas: procedimientos generales

Se llevaron a cabo experimentos de equilibración/suspensión y evaporación por adición de un exceso de la base libre del Compuesto I o sal de HCl a 2 mL de disolvente. La mezcla resultante se agitó durante al menos 24 horas a 25 °C y 50 °C en dos grupos separados de experimentos. Después de alcanzar el equilibrio, se retiró la solución sobrenadante saturada y se dejó evaporar lentamente en un vial abierto bajo nitrógeno a 25 °C o 50 °C, respectivamente. La suspensión resultante de la equilibración se filtró y se secó al aire.

La cristalización usando métodos de enfriamiento se llevó a cabo para la base libre del Compuesto I. El Compuesto I se disolvió en un disolvente a una temperatura elevada, de aproximadamente 65 °C y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Las muestras que no cristalizaron a temperatura ambiente se colocaron en un refrigerador (aproximadamente 2-8 °C). Los sólidos se aislaron por decantación y se dejaron secar al aire.

Las precipitaciones para la base libre del Compuesto I no se llevaron a cabo usando combinaciones de disolvente / antidisolvente. El sólido disuelto en un disolvente en el Compuesto I tenía alta solubilidad y luego un disolvente seleccionado en el que el Compuesto I era relativamente insoluble (es decir, un antisolvente) se añadió a la solución. Un precipitado se formó de inmediato en algunos sistemas de disolvente / antidisolvente. Si la precipitación no se producía de inmediato, la mezcla resultante no se dejaba enfriar en un refrigerador hasta que se formara un precipitado. El precipitado se aisló luego por decantación y se dejó secar al aire.

Resultados de los experimentos de cristalización de la base libre del Compuesto I

Disolvente	Condición	Forma resultante por XRPD
Acetona	Evaporación a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A

ES 2 567 051 T3

Disolvente	Condición	Forma resultante por XRPD
n-Butanol	Evaporación a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Etanol absoluto	Evaporación a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Metanol	Evaporación a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A
2-Propanol	Evaporación a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Tetrahidrofurano	Evaporación a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Etanol / agua (1/1)	Evaporación a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Acetona	Evaporación a aproximadamente 50°C	Base libre del Compuesto I Forma A
n-Butanol	Evaporación a aproximadamente 50°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Etanol absoluto	Evaporación a aproximadamente 50°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Metanol	Evaporación a aproximadamente 50°C	Base libre del Compuesto I Forma A
2-Propanol	Evaporación a aproximadamente 50°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Tetrahidrofurano	Evaporación a aproximadamente 50°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Etanol / agua (1/1)	Evaporación a aproximadamente 50°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Acetona	Suspensión a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Acetonitrilo	Suspensión a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A
n-Butanol	Suspensión a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Etanol	Suspensión a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Acetato de etilo	Suspensión a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Heptano	Suspensión a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Cloruro de metileno	Suspensión a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Metiletilcetona	Suspensión a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Éter t-butilmetílico	Suspensión a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A
2-Propanol	Suspensión a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Tolueno	Suspensión a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Agua	Suspensión a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Etanol / agua (1/1)	Suspensión a aproximadamente 25°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Acetona	Suspensión a aproximadamente 50°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Acetonitrilo	Suspensión a aproximadamente 50°C	Base libre del Compuesto I Forma A
n-Butanol	Suspensión a aproximadamente 50°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Etanol	Suspensión a aproximadamente 50°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Acetato de etilo	Suspensión a aproximadamente 50°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Heptano	Suspensión a aproximadamente 50°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Metiletilcetona	Suspensión a aproximadamente 50°C	Base libre del Compuesto I Forma A
2-Propanol	Suspensión a aproximadamente 50°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Tolueno	Suspensión a aproximadamente 50°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Agua	Suspensión a aproximadamente 50°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Etanol / agua (1/1)	Suspensión a aproximadamente 50°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Etanol	Precipitación de antidisolvente con MTBE (relación 1:10 disolvente:antidisolvente a 50°C)	Base libre del Compuesto I Forma A

ES 2 567 051 T3

Disolvente	Condición	Forma resultante por XRPD
Etanol	Precipitación de antidisolvente con heptano (relación 1:10 disolvente:antidisolvente a 50°C)	Base libre del Compuesto I Forma A
THF	Precipitación de antidisolvente con MTBE (relación 1:10 disolvente:antidisolvente a 50°C)	Base libre del Compuesto I Forma A
THF	Precipitación de antidisolvente con heptano (relación 1:10 disolvente:antidisolvente a 50°C)	Base libre del Compuesto I Forma A
THF	Precipitación de antidisolvente con tolueno (relación 1:10 disolvente:antidisolvente a 50°C)	Base libre del Compuesto I Forma A
Acetona	Equilibrar la Forma A en disolvente durante 4 semanas a 40°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Acetonitrilo	Equilibrar la Forma A en disolvente durante 4 semanas a 40°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Acetato de etilo	Equilibrar la Forma A en disolvente durante 4 semanas a 40°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Heptano	Equilibrar la Forma A en disolvente durante 4 semanas a 40°C	Base libre del Compuesto I Forma A
2-Propanol	Equilibrar la Forma A en disolvente durante 4 semanas a 40°C	Base libre del Compuesto I Forma A
MTBE	Equilibrar la Forma A en disolvente durante 4 semanas a 40°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Tolueno	Equilibrar la Forma A en disolvente durante 4 semanas a 40°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Agua	Equilibrar la Forma A en disolvente durante 4 semanas a 40°C	Base libre del Compuesto I Forma A
Etanol / agua (1/1)	Lenta cristalización bajo enfriamiento	Base libre del Compuesto I hidratada

Resultados de los experimentos de cristalización de sal de HCl del Compuesto I

Disolvente	Condición	Forma resultante por XRPD
n-Butanol	Evaporación a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Etanol absoluto	Evaporación a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Metanol	Evaporación a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
2-Propanol	Evaporación a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Agua	Evaporación a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Etanol / agua (1/1)	Evaporación a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
n-Butanol	Evaporación a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Etanol absoluto	Evaporación a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Metanol	Evaporación a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A + amorfa
2-Propanol	Evaporación a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Agua	Evaporación a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del compuesto amorfo

Disolvente	Condición	Forma resultante por XRPD
Etanol / agua (1/1)	Evaporación a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del compuesto amorfo
Acetona	Suspensión a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Acetonitrilo	Suspensión a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
n-Butanol	Suspensión a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Acetato de etilo	Suspensión a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Heptano	Suspensión a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Cloruro de metileno	Suspensión a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Metiletilcetona	Suspensión a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Éter t-butilmetílico	Suspensión a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
2-Propanol	Suspensión a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Tolueno	Suspensión a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Tetrahidrofurano	Suspensión a aproximadamente 25°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Acetona	Suspensión a aproximadamente 50°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Acetonitrilo	Suspensión a aproximadamente 50°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
n-Butanol	Suspensión a aproximadamente 50°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Acetato de etilo	Suspensión a aproximadamente 50°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Heptano	Suspensión a aproximadamente 50°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Metiletilcetona	Suspensión a aproximadamente 50°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
2-Propanol	Suspensión a aproximadamente 50°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Tolueno	Suspensión a aproximadamente 50°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Tetrahidrofurano	Suspensión a aproximadamente 50°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Acetona	Equilibrar la Forma A en disolvente durante 4 semanas a 40°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Acetonitrilo	Equilibrar la Forma A en disolvente durante 4 semanas a 40°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Acetato de etilo	Equilibrar la Forma A en disolvente durante 4 semanas a 40°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Heptano	Equilibrar la Forma A en disolvente durante 4 semanas a 40°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
2-Propanol	Equilibrar la Forma A en disolvente durante 4 semanas a 40°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
MTBE	Equilibrar la Forma A en disolvente durante 4 semanas a 40°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
Tolueno	Equilibrar la Forma A en disolvente durante 4 semanas a 40°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A
THF	Equilibrar la Forma A en disolvente durante 4 semanas a 40°C	Sal de HCl del Compuesto I Forma A

## Ejemplo 3. Solubilidades aproximadas de las formas sólidas

Una muestra pesada que comprende ya sea la base libre o la sal de HCl del Compuesto I se trató con 2 mL de un disolvente (ya sea HPLC o reactivo normal). La mezcla resultante se agitó durante al menos 24 horas a aproximadamente 25 °C. Cuando todos los sólidos se disolvieron por inspección visual, se calculó la solubilidad estimada. La solubilidad se estimó a partir de estos experimentos en base al volumen total de disolvente usado para dar una solución completa. Los valores medidos se proporcionan en las siguientes tablas. La solubilidad real puede ser mayor que aquellas calculadas debido al uso de una gran cantidad de disolvente o una baja tasa de disolución.

Un volumen conocido de filtrado se evaporó hasta sequedad y el peso del residuo se midió.

Solubilidades aproximadas de la forma sólida que comprende el Compuesto I

Disolvente	Solubilidad aproximada (mg/mL) de la Forma A de la base libre del Compuesto I	Solubilidad aproximada (mg/mL) de la Forma A de la base libre del Compuesto I
Acetona	11,58	1,14
Acetonitrilo	2,58	1,56
n-Butanol	19,31	7,50
Etanol absoluto	47,09	>50
Acetato de etilo	3,91	0,02
Heptano	0,55	0,51
Cloruro de metileno	11,57	5,00
Metiletilcetona	8,74	0,68
Metanol	>50	>50
Éter t-butilmetílico	1,10	0,46
2-Propanol	15,65	6,39
Tetrahidrofurano	>50	2,03
Tolueno	0,36	0,04
Agua	0,41	>50
Etanol / agua (1/1)	11,63	>50

Ejemplo 4. Preparación de la Forma A de la base libre del Compuesto I

- 5 4-[9-(tetrahydro-furan-3-il)-8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino]-ciclohexan-1-ol crudo ("Compuesto I") (5 g) se disolvió en etanol (35 ml, 7 vol) a reflujo (78-82 °C). Se añadió agua (75 l, 15 vol), manteniendo la temperatura a más de 75 °C. La solución se sembró (0,5-1%) y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente (20-25 °C) durante 4-6 h. El producto se recolectó por filtración y se lavó con agua (25 ml, 5 vol), luego se secó (18 h, 40-45 °C) para dar la Forma A de la base libre del Compuesto I en forma de un sólido cristalino blanquecino.

Ejemplo de referencia 5. Preparación de un hidrato de la base libre del Compuesto I

- 10 4-[9-(tetrahydro-furan-3-il)-8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino]-ciclohexan-1-ol crudo ("Compuesto I") (100 mg) se disolvió en una mezcla 1:1 de etanol y agua (2 mL) a aproximadamente 65 °C. La solución se enfrió lentamente a aproximadamente 4 °C. Los sólidos resultantes se aislaron por decantación de líquido y los sólidos se dejaron secar al aire. El sólido blanco resultante se caracterizó por XRPD, DSC y TG/IR en forma de un hidrato cristalino de la base libre del Compuesto I. Por microscopía, el sólido comprendía cristales en forma de agujas.

- 15 Ejemplo de referencia 6. Preparación de la forma de la sal del Compuesto I

La Forma A de la sal de bis-HCl del Compuesto I se puede preparar por medio de los dos procedimientos descritos más abajo.

- 20 Procedimiento 1: A una muestra (100-200 mg) de la base libre del Compuesto I se añadió disolvente (15-30 volúmenes) y la mezcla se calentó (60-85 °C) hasta que se produjera la disolución. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente (20-25 °C) y se añadió ácido clorhídrico gaseoso (1-3 eq). La muestra se almacenó entre 5-25 °C y se controló respecto de la cristalización durante 3 semanas. La forma cristalina Forma A de la sal de bis-HCl del Compuesto I que cristalizó de este procedimiento se aisló por filtración, se secó (20-40 °C) y se analizó.

- 25 Procedimiento 2: Un lote de 7,2 g de la sal de bis-HCl de Forma A del Compuesto I se preparó a partir de 8 g de la base libre del Compuesto I. La base libre del compuesto se disolvió en etanol (9 volúmenes) a 75-80 °C. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente (20-25 °C), luego se añadió HCl (12 M acuoso) concentrado (3 eq). La solución se enfrió hasta 0-5 °C durante 2-4 h hasta observar la cristalización. Los cristales de la forma cristalina Forma A de la sal de bis-HCl del Compuesto I se aislaron por filtración, se secaron y se analizaron.

## Ejemplo de referencia 7. Preparación de la forma de la sal de HBr del Compuesto I

La Forma A de la sal de HBr del Compuesto I se preparó por medio del procedimiento descrito más abajo.

5 A una muestra (100-200 mg) de la base libre del Compuesto I se añadió disolvente (15-30 volúmenes) y la mezcla se calentó (60-85 °C) hasta que se produjo la disolución. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente (20-25 °C) y se añadió ácido bromhídrico gaseoso (1-3 eq). La muestra se almacenó entre 5-25 °C y se controló respecto de la cristalización durante 3 semanas. La forma cristalina Forma A de la sal de HBr del Compuesto I que se cristalizó en este procedimiento se aisló por filtración, se secó (20-40 °C) y se analizó.

## Ejemplo de referencia 8. Preparación de la forma de la sal de sulfato del Compuesto I

La Forma A de la sal de sulfato del Compuesto I se preparó por medio de los procedimientos descritos más abajo.

10 La base libre del Compuesto I se disolvió en 15 volúmenes de etanol a una temperatura de 70-75 °C. Después de la disolución, se añadió exceso de ácido sulfúrico a la solución. La cristalización de la Forma A de la sal de sulfato del Compuesto I se observó después de 18 h.

15 La base libre del Compuesto I se disolvió en 30 volúmenes de isopropanol a una temperatura de 80-85 °C. Después de la disolución, se añadió exceso de ácido sulfúrico a la solución. La cristalización de la Forma A de la sal de sulfato del Compuesto I se observó después de 18 h.

## Ejemplo 9. Métodos analíticos

## Difracción de rayos X a través de polvo

20 Las mediciones de difracción de rayos X a través de polvo (XRPD) se llevaron a cabo de acuerdo con la monografía de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) <941> intitulada "X-ray Diffraction" (ver, por ejemplo, The United States Pharmacopeia, The National Formulary, 2003, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2002). Se usó un difractómetro Thermo ARL X'TRA X-ray powder (Thermo Electron Corp., Waltham, MA), equipado con radiación Cu K $\alpha$  filtrada con níquel a 1,54Å para mediciones de XRPD de aproximadamente 1,5 °2 $\theta$  a aproximadamente 40 °2 $\theta$ , con un tamaño de etapa de aproximadamente 0,020°, un tiempo de recuento de aproximadamente 0,50 segundos por etapa, y una tasa de barrido por etapa de aproximadamente 2,40 °/min. El instrumento se equipó con un tubo de rayos X de foco fino. El voltaje y el amperaje se fijaron en 45 kV y 40 mA, respectivamente. Las ranuras de divergencia se fijaron en 0,5 mm y 0,2 mm. La radiación difractada se midió usando un detector en estado sólido Peltier-cooled Si (Li). Los patrones representativos de XRPD se presentaron mostrando intensidad (recuentos por segundo) versus posición (° 2 $\theta$ ). Se usó un estándar de alúmina sinterizado para controlar las posiciones de los picos. Las posiciones de los picos pueden variar de muestra a muestra en aproximadamente  $\pm$  0,1 °2 $\theta$ . La variación en la posición de los picos puede depender de múltiples factores, incluyendo tamaño de partícula, preparación de la muestra, temperatura de recolección de datos y parámetros. La variación de la intensidad de los picos se puede producir, por ejemplo, como resultado de orientación y/o variación preferidas en el hábito del cristal.

## Análisis térmico

35 Las mediciones de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se llevaron a cabo de acuerdo con la monografía de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) <891> intitulada "Thermal Analysis" (ver, por ejemplo, The United States Pharmacopeia, The National Formulary, 2003, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2002). Se usó un DSC modelo Q1000 (TA Instruments, New Castle, DE) para obtener mediciones de DSC. Se usó indio como estándar de calibración. Se llevó a cabo el análisis en muestras pesadas con precisión con masas que variaban de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 5 mg. Las muestras se calentaron bajo nitrógeno de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C a una velocidad de calentamiento constante de aproximadamente 10 C/min. Los termogramas de DSC representativos se presentaron mostrando flujo de calor (W/g) versus temperatura (°C). Los puntos de fusión se informaron como temperaturas de inicio extrapoladas.

45 Las mediciones de análisis termogravimétricos (TGA) se llevaron a cabo de acuerdo con la monografía de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) <891> intitulada "Thermal Analysis" (ver, por ejemplo, The United States Pharmacopeia, The National Formulary, 2003, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2002). Se usó un TGA modelo Q500 (TA Instruments, New Castle, DE) para obtener mediciones de TGA. El análisis se llevó a cabo en muestras con masas que variaban entre aproximadamente 10,0 mg y aproximadamente 50,0 mg. Las muestras se calentaron bajo nitrógeno de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C a una velocidad de calentamiento constante de aproximadamente 10 °C/min. Los termogramas representativos de TGA se presentaron con una traza mostrando peso (%) versus temperatura (°C), y una segunda traza mostrando peso derivado (%/°C) versus temperatura (°C).

## Análisis morfológico

Se llevó a cabo un análisis morfológico de las muestras usando un microscopio óptico Olympus. El instrumento se

calibró de acuerdo con los estándares de USP.

#### Análisis de sorción de humedad

5 Se determinó la higroscopicidad (sorción / desorción de humedad) por sorción dinámica de vapor (DVS). Una muestra sólida que comprende el Compuesto I que va de 10 a 50 mg se colocó en el instrumento DYS al 0% de humedad relativa (RH). La RH se incrementó del 0% al 80% o el 95%. La RH se redujo luego de una manera similar para realizar un ciclo completo de sorción / desorción.

#### Análisis de HPLC

10 Se proporcionan métodos de HPLC para el análisis de la pureza del Compuesto I y/o sus intermediarios sintéticos como directivas y se pueden añadir cambios apropiados para obtener resultados comparables, Los métodos de HPLC proporcionados más abajo corresponden a las etapas de síntesis representadas en la FIG. 13.

15 Etapa 1A, en proceso: Una muestra de la mezcla de reacción (0,1 ml) se diluyó con 10 ml de 1:1 CH<sub>3</sub>CN:0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> acuoso y luego se analizó usando las siguientes condiciones de HPLC. Columna: Phenomenex Hypersil BDS C8 (4,6 X 250 mm), 5 µ, 120 Å; detección: 210, 240 nm, detector UV; volumen de inyección: 10,0 µl; temperatura: 35 °C; tiempo de corrida: 20 min; fase móvil: A = CH<sub>3</sub>CN, B = ac. 10 mmol de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH = 3 (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>); flujo: 1,00 ml/min; gradiente: 0 min = 10,0% de A + 90,0% de B, 20,00 min = 70,0% de A + 30,0% de B, 20,01 min = 10,0% de A + 90,0% de B. La reacción se consideró completa cuando quedó <0,1% (HPLC AP) del material de partida, Compuesto A (el tiempo de retención aproximado del compuesto A era de 14,83 min).

20 Etapa 1B, en proceso: Una muestra de la mezcla de reacción (0,1 ml) se diluyó con 10 ml de 1:1 CH<sub>3</sub>CN:0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> acuoso y luego se analizó usando las siguientes condiciones de HPLC. Columna: Phenomenex Hypersil BDS C8 (4,6 X 250 mm), 5 µ, 120 Å; detección: 210, 240 nm, detector UV; volumen de inyección: 10,0 µl; temperatura: 35 °C; tiempo de corrida: 20 min; fase móvil: A = CH<sub>3</sub>CN, B = 10 mmol de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso, pH = 3 (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>); flujo: 1,00 ml/min; gradiente: 0 min = 10,0% de A + 90,0% de B, 20,00 min = 70,0% de A + 30,0% de B, 20,01 min = 10,0% de A + 90,0% de B. La reacción se consideró completa cuando quedó <0,1% (HPLC AP) de intermediario 2 (el tiempo de retención aproximado de 2 era 13,23 min).

25 Compuesto B. Pureza: 50 mg del compuesto B se disolvieron y se diluyeron con 100 ml de 1:1 CH<sub>3</sub>CN:0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> acuoso y luego se analizaron usando las siguientes condiciones de HPLC. Columna: Phenomenex Hypersil BDS C8 (4,6 X 250 mm), 5 µ, 120 Å; detección: 210, 240 nm, detector UV; volumen de inyección: 10,0 µl; temperatura: 35 °C; tiempo de corrida: 30 min; fase móvil: A = CH<sub>3</sub>CN, B = 10 mmol de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso, pH = 3 (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>); flujo: 1,00 ml/min; gradiente: 0 min = 10,0% de A + 90,0% de B, 30,00 min = 40,0% de A + 60,0% de B, 30,01 min = 10,0% de A + 90,0% de B. El tiempo de retención aproximado del compuesto B era de 18,92 min.

35 Etapa 2A, en proceso: Una muestra de la mezcla de reacción (0,1 ml) se diluyó con 10 ml de 1:1 CH<sub>3</sub>CN:0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> acuoso, se filtró para remover el catalizador de Pd, luego se analizó usando las siguientes condiciones de HPLC. Columna: Phenomenex Hypersil BDS C8 (4,6 X 250 mm), 5 µ, 120 Å; detección: 210, 240 nm, detector UV; volumen de inyección: 10,0 µl; temperatura: 35 °C; tiempo de corrida: 20 min.; fase móvil: A CH<sub>3</sub>CN, B = 10 mmol de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH = 3 (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), flujo: 1,00 ml/min; gradiente: 0 min = 1,0% de A + 99,0% de B, 10,00 min = 60,0% de A + 40,0% de B, 15,00 min = 85% de A + 15,0% de B, 16,00 min = 85% de A + 15,0% de B, 16,01 min = 1,0% de A + 99,0% de B. La reacción se consideró completa cuando quedó <1% (HPLC AP) del compuesto B (el tiempo de retención aproximado del compuesto B era de 10,15 min).

40 Etapa 2B. Síntesis del intermediario 6, en proceso: Una muestra de la mezcla de reacción (0,1 ml) se diluyó con 10 ml de 1:1 CH<sub>3</sub>CN:0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> acuoso y luego se analizó usando las siguientes condiciones de HPLC. Columna: Phenomenex Hypersil BDS CS (4,6 X 250 10 mm), 5 µ, 120 Å; detección: 210, 240 nm, detector UV; volumen de inyección: 10,0 µl; temperatura: 35 °C; tiempo de corrida: 20 min; fase móvil: A = CH<sub>3</sub>CN, B = 10 mmol de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso, pH = 3 (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>); flujo: 1,00 ml/min; gradiente: 0 min = 1,0% de A + 99,0% de B, 10,00 min = 60,0% de A + 40,0% de B, 15,00 min = 85,0% de A + 15,0% de B, 16,00 min = 85,0% de A + 15,0% de B, 16,01 min = 1,0% de A + 99,0% de B. La reacción se consideró completa cuando quedó <1% (HPLC AP) de intermediario 4 (el tiempo de retención aproximado de 4 era de 6,93 min).

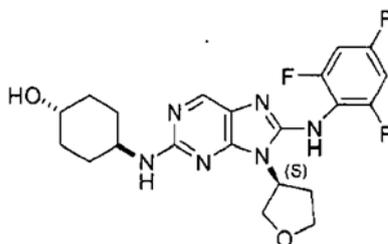
50 Etapa 28. Síntesis del compuesto I crudo, en proceso: Una muestra de la mezcla de reacción (0,1 ml) se diluyó con 10 ml de 1:1 CH<sub>3</sub>CN:0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> acuoso y luego se analizó usando las siguientes condiciones de HPLC. Columna: Phenomenex Hypersil BDS C8 (4,6 X 250 mm), 5 µ, 120 Å; detección: 210, 240 nm, detector UV; volumen de inyección: 10,0 µl; temperatura: 35 °C; tiempo de corrida: 20 min; fase móvil: 20:80 CH<sub>3</sub>CN: 10 mmol de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso, pH = 3 (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>); flujo: 1,00 ml/min. La reacción se consideró completa cuando quedó <1% (HPLC AP) de intermediario 6 (el tiempo de retención aproximado de 6 era de 15,4 min).

55 Compuesto I crudo o recristalizado. Pureza: 50 mg de Compuesto I crudo se disolvieron y se diluyeron con 100 ml de 1:1 CH<sub>3</sub>CN:0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> acuoso y luego se analizó usando las siguientes condiciones de HPLC. Columna: Phenomenex Hypersil BDS CS (4,6 X 250 mm), 5 µ, 120 Å; detección: 210, 240 nm, detector UV; volumen de inyección: 10,0 µl; temperatura: 35 °C; tiempo de corrida: 20 min; fase móvil: A = CH<sub>3</sub>CN, B = 10 mmol de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso, pH = 3 (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>); flujo: 1,00 ml/min; gradiente: 0 min = 1,0% de A + 99,0% de B, 10,00 min = 60,0% de A +

40,0% de B, 15,00 min = 85,0% de A + 15,0% de B, 16,00 min = 85,0% de A + 15,0% de B, 16,01 min \* 1,0% de A + 99,0% de B. El tiempo de retención aproximado del Compuesto I era de 10,0 min.

La descripción también se refiera a los siguientes puntos:

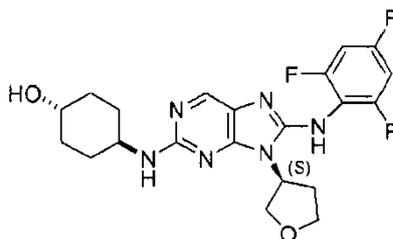
1. Una forma cristalina que comprende el compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo:



(I).

- 5
2. La forma cristalina del punto 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X a través de polvo que comprende picos a aproximadamente 12,4, 16,0 y 18,5 °2θ.
3. La forma cristalina del punto 2, que tiene un patrón de difracción de rayos X a través de polvo que comprende además picos a aproximadamente 17,7, 23,2 y 24,1 °2θ.
- 10
4. La forma cristalina del punto 1 que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de inicio de aproximadamente 225 °C.
5. La forma cristalina del punto 2 que tiene un termograma de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de masa total de menos de aproximadamente 1% de la masa total de la muestra cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 200 °C.
- 15
6. La forma cristalina del punto 2 que no está solvatada.
7. La forma cristalina del punto 2 que exhibe un aumento de masa de menos de aproximadamente 2% cuando se somete a un incremento de humedad de aproximadamente 0% a aproximadamente 80% de humedad relativa.
8. La forma cristalina del punto 2 que es sustancialmente pura.
9. La forma cristalina del punto 1 que es un hidrato.
- 20
10. La forma cristalina del punto 9 que tiene un patrón de difracción de rayos X a través de polvo que comprende picos a aproximadamente 6,5, 13,0 y 23,0 °2θ.
11. La forma cristalina del punto 10 que tiene un patrón de difracción de rayos X a través de polvo que comprende picos a aproximadamente 13,4, 20,1 y 23,8 °2θ.
12. La forma cristalina del punto 1 que comprende una sal hidrocioruro del compuesto de fórmula (I).
- 25
13. La forma cristalina del punto 12 en donde la sal hidrocioruro del compuesto de fórmula (I) contiene aproximadamente dos equivalentes molares de ion cloruro.
14. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina del punto 1.
15. La composición farmacéutica del punto 14 que también comprende un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 30
16. La composición farmacéutica del punto 14 apropiada para administración oral, parenteral, mucosal, transdérmica o tópica.
17. Una forma de unidad de dosis única que comprende una forma cristalina del punto 1, y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 35
18. La forma de unidad de dosis única del punto 17 apropiada para la administración oral, parenteral, mucosal, transdérmica o tópica.
19. Un método para el tratamiento o la prevención de: (a) un cáncer; (b) una condición inflamatoria; (c) una condición inmunológica; o (d) una condición metabólica, que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una cantidad eficaz de una forma cristalina del punto 1, en donde:

- (a) el cáncer es de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cérvix, mama, ovarios, testículos, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro o sistema nervioso central;
- 5 (b) la condición inflamatoria es asma, rinitis alérgica, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerativa, diabetes u obesidad;
- (c) la condición inmunológica es artritis reumatoidea, espondilitis reumatoidea, osteoartritis, esclerosis múltiple, lupus, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, enfermedad de Graves o diabetes; y
- 10 (d) la condición metabólica es obesidad o diabetes.
20. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I):



(I)

que comprende las etapas de:

- (1) sustitución de una nitropirimidina con un compuesto que contiene amina o una sal del mismo;
- 15 (2) sustitución adicional con un compuesto que contiene amina o una sal del mismo;
- (3) reducción del grupo nitro a la correspondiente amina;
- (4) acoplamiento con un compuesto de trifluorofenilo sustituido con isotiocianato; y
- (5) cierre de anillo dando como resultado la formación de purina sustituida.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma sólida que comprende 4-((9-((3S)-tetrahidro-3-furanil)-8-((2,4,6-trifluorofenil)amino)-9H-purin-2-il)amino)-trans-ciclohexanol para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad, en donde la forma sólida es una forma cristalina que comprende la base libre de 4-((9-((3S)-tetrahidro-3-furanil)-8-((2,4,6-trifluorofenil)amino)-9H-purin-2-il)amino)-trans-ciclohexanol, en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X a través de polvo que comprende picos a aproximadamente 12,4, 16,0 y 18,5 °2 $\theta$ , y en el que la enfermedad es:
- una enfermedad neurodegenerativa;
  - una enfermedad cardiovascular;
  - 10 resistencia a la insulina;
  - diabetes;
  - una enfermedad fibrótica;
  - un trastorno causado, inducido o exacerbado por el ozono, el frío o el esfuerzo;
  - síndrome X o síndrome metabólico;
  - 15 rechazo de trasplante de órganos agudo o crónico, o conservación de tejidos y órganos;
  - un cáncer asociado a BCR-ABL, una quinasa de la familia de quinasas src, una quinasa de la familia de quinasas Rsk, una quinasa de la familia CDK, una quinasa de la familia de quinasas MAPK, o una tirosina quinasa; o
  - una leucemia; un carcinoma; un cáncer causado por aberraciones en la apoptosis; una enfermedad maligna de un paciente que necesita un trasplante de médula ósea; un trastorno mieloproliferativo; o un síndrome mielodisplásico.
  - 20
2. La forma sólida para uso de la reivindicación 1, en donde la diabetes se selecciona de diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, diabetes de tipo I de inicio lento, diabetes insípida, diabetes mellitus, diabetes mellitus gestacional, diabetes de aparición en la madurez, diabetes juvenil, diabetes insulino dependiente, diabetes no insulino dependiente, diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes propensa a la cetosis, pre-diabetes, diabetes relacionada con la fibrosis quística y diabetes resistente a la cetosis.
- 25 3. La forma sólida para uso de la reivindicación 1 o 2, en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X a través de polvo que comprende además picos a aproximadamente 17,7, 23,2 y 24,1 °2 $\theta$ .
4. La forma sólida para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial que comprende una endoterma con una temperatura de inicio de aproximadamente 225 °C.
- 30 5. La forma sólida para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la forma cristalina tiene un termograma de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de masa total inferior a aproximadamente 1% de la masa total de la muestra cuando se calienta desde aproximadamente 25 °C a aproximadamente 200 °C.
6. La forma sólida para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la forma cristalina presenta una ganancia de masa inferior a aproximadamente 2% cuando se somete a un aumento de la humedad de aproximadamente 0% a aproximadamente 80% de humedad relativa.
- 35 7. La forma sólida para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la forma sólida es sustancialmente pura.
8. La forma sólida para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el método comprende además la administración de uno o más segundos agentes activos.
- 40 9. La forma sólida para uso de la reivindicación 8, en donde uno o más segundos agentes activos se seleccionan de:
- un factor de crecimiento hematopoyético; una citoquina, y un anticuerpo monoclonal o policlonal;
  - un agente contra el cáncer;
  - un inductor de la apoptosis en una célula de mieloma múltiple;
  - 45 un agonista de estrógenos y un antagonista de estrógenos;
  - un antidepresivo, un anticonvulsivo, un antihipertensivo, un ansiolítico, un bloqueante de canales de calcio, un

- relajante muscular, un analgésico no narcótico, un analgésico opioide, un anti-inflamatorio, un inhibidor de cox-2, un agente inmunomodulador, un agonista o antagonista de receptores adrenérgicos alfa, un agente inmunosupresor, un corticosteroide, oxígeno hiperbárico, una mezcla de ketamina, un agente anestésico, y un antagonista de NMDA;
- 5 un esteroide, un sensibilizador a la luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona de crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de la neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto anti-inflamatorio, y un compuesto contra la angiogénesis;
- 10 un queratolítico, un retinoide, un  $\alpha$ -hidroxiácido, un antibiótico, un colágeno, una toxina botulínica, un interferón, y un agente inmunomodulador;
- un anticoagulante, un diurético, un glicósido cardíaco, un bloqueante de canales de calcio, un vasodilatador, un análogo de la prostaciclina, un antagonista de endotelina, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un inhibidor de endopeptidasa, un agente hipolipemiente, un inhibidor de tromboxano, y un agente conocido para reducir la tensión de la arteria pulmonar;
- 15 un agonista o antagonista de dopamina, un inhibidor de MAO, un inhibidor de la COMT, un inhibidor de colinesterasa, un agente anti-inflamatorio, un agente antiemético;
- un agente inmunomodulador, un agente inmunosupresor, un antihipertensivo, un anticonvulsivo, un agente fibrinolítico, un agente antiplaquetario, un antipsicótico, un antidepresivo, una benzodiazepina, una buspirona, y una amantadina;
- 20 un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un agente antiepiléptico, un agente antiarrítmico, un agente bloqueante de los canales de sodio, un inhibidor selectivo de mediadores inflamatorios, y un agente opioide; y
- una interleuquina, un interferón, G-CSF, hidroxiurea, un butirato, óxido nitroso, HEMOXIN, un antagonista del canal de Gardos, deferoxamina, proteína C, transfusión de sangre, y un sucedáneo de sangre.
- 25 **10.** Una composición farmacéutica que comprende una forma sólida que comprende 4-((9-((3S)-tetrahydro-3-furanyl)-8-((2,4,6-trifluoro-fenil)amino)-9H-purin-2-il)amino)-trans-ciclohexanol, en donde el forma sólida es una forma cristalina que comprende la base libre de 4-((9-((3S)-tetrahydro-3-furanyl)-8-((2,4,6-trifluoro-fenil)amino)-9H-purin-2-il)amino)-trans-ciclohexanol, en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X a través de polvo que comprende picos a aproximadamente 12,4, 16,0 y 18,5 °2 $\theta$ , en donde la composición farmacéutica comprende además uno o más segundos agentes activos seleccionados de:
- 30 un factor de crecimiento hematopoyético; una citoquina, y un anticuerpo monoclonal o policlonal;
- un agente contra el cáncer;
- un inductor de la apoptosis en una célula de mieloma múltiple;
- un agonista de estrógenos y un antagonista de estrógenos;
- 35 un antidepresivo, un anticonvulsivo, un antihipertensivo, un ansiolítico, un bloqueante de canales de calcio, un relajante muscular, un analgésico no narcótico, un analgésico opioide, un anti-inflamatorio, un inhibidor de cox-2, un agente inmunomodulador, un agonista o antagonista de receptores adrenérgicos alfa, un agente inmunosupresor, un corticosteroide, oxígeno hiperbárico, una mezcla de ketamina, un agente anestésico, y un antagonista de NMDA;
- 40 un esteroide, un sensibilizador a la luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona de crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de la neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto anti-inflamatorio, y un compuesto contra la angiogénesis;
- 45 un queratolítico, un retinoide, un  $\alpha$ -hidroxiácido, un antibiótico, un colágeno, una toxina botulínica, un interferón, y un agente inmunomodulador;
- un anticoagulante, un diurético, un glicósido cardíaco, un bloqueante de canales de calcio, un vasodilatador, un análogo de la prostaciclina, un antagonista de endotelina, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un inhibidor de endopeptidasa, un agente hipolipemiente, un inhibidor de tromboxano y un agente conocido para reducir la tensión de la arteria pulmonar;
- 50 un agonista o antagonista de dopamina, un inhibidor de MAO, un inhibidor de COMT, un inhibidor de colinesterasa, un agente anti-inflamatorio, un agente antiemético;

un agente inmunomodulador, un agente inmunosupresor, un antihipertensivo, un anticonvulsivo, un agente fibrinolítico, un agente antiplaquetario, un antipsicótico, un antidepresivo, una benzodiazepina, una buspirona, y una amantadina;

5 un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un agente antiepiléptico, un agente antiarrítmico, un agente bloqueante de los canales de sodio, un inhibidor selectivo de mediadores inflamatorios, y un agente opioide; y

una interleuquina, un interferón, G-CSF, hidroxiurea, un butirato, óxido nitroso, HEMOXIN, un antagonista del canal de Gardos, deferoxamina, proteína C, transfusión de sangre, y un sucedáneo de sangre.

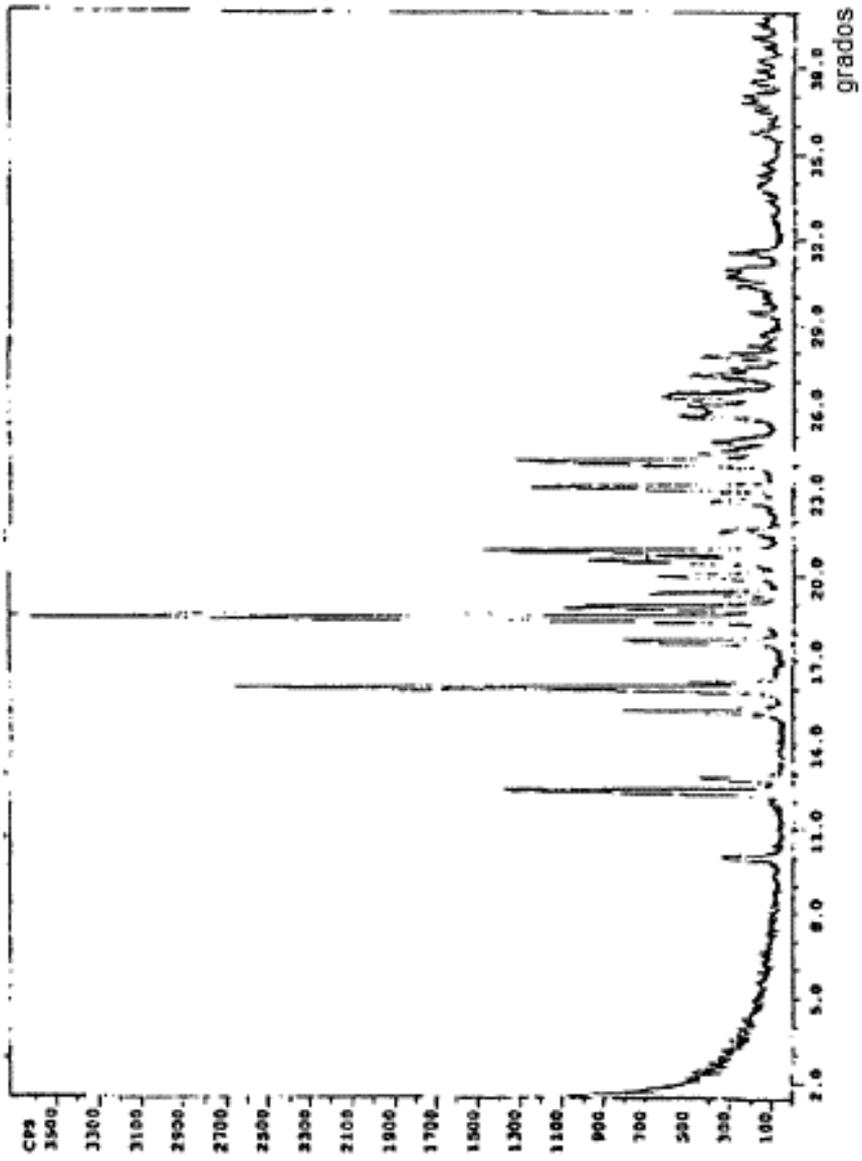


FIG. 1

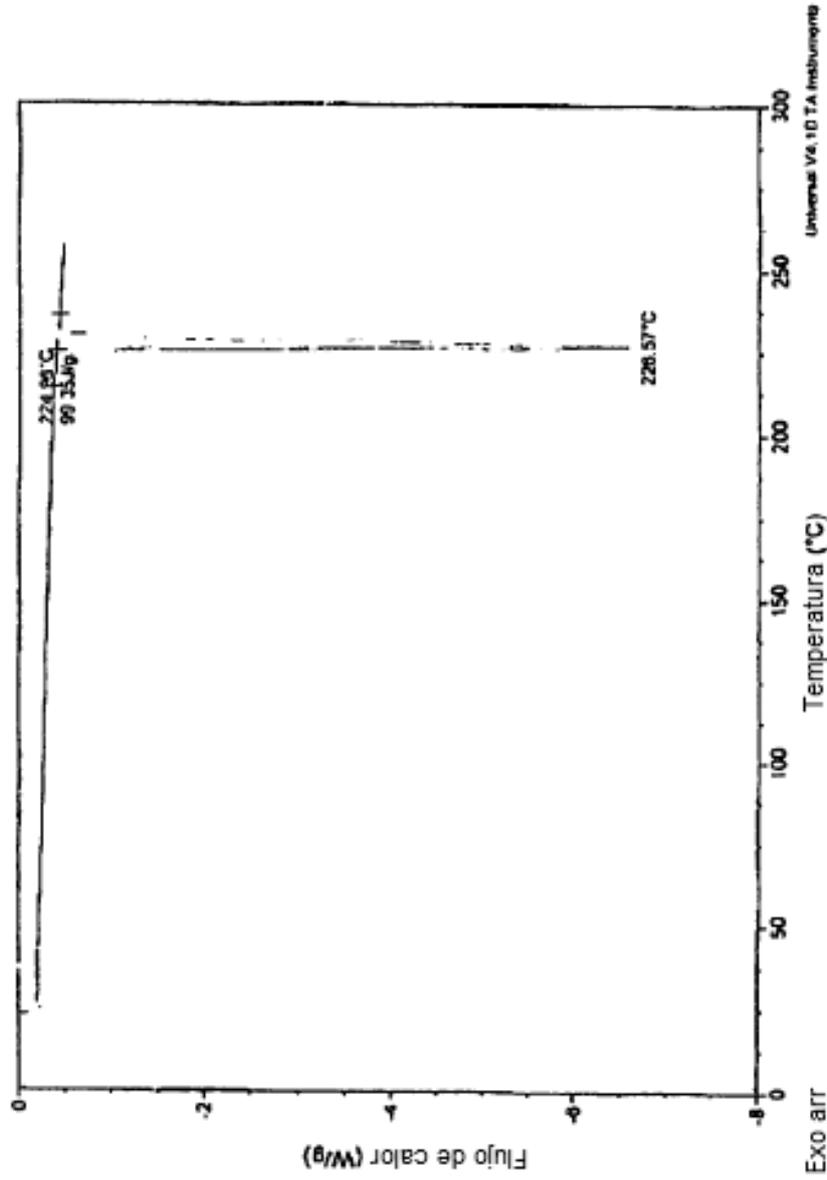


FIG. 2

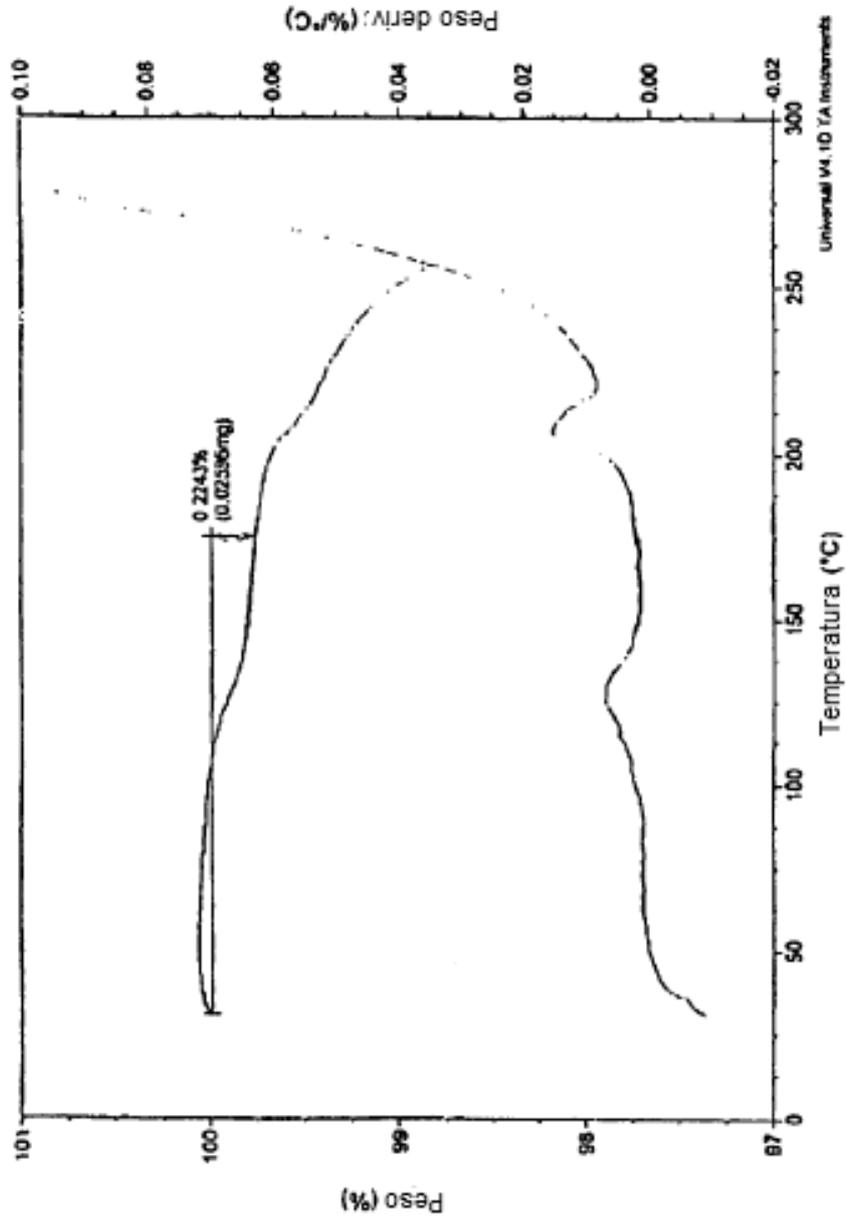


FIG. 3

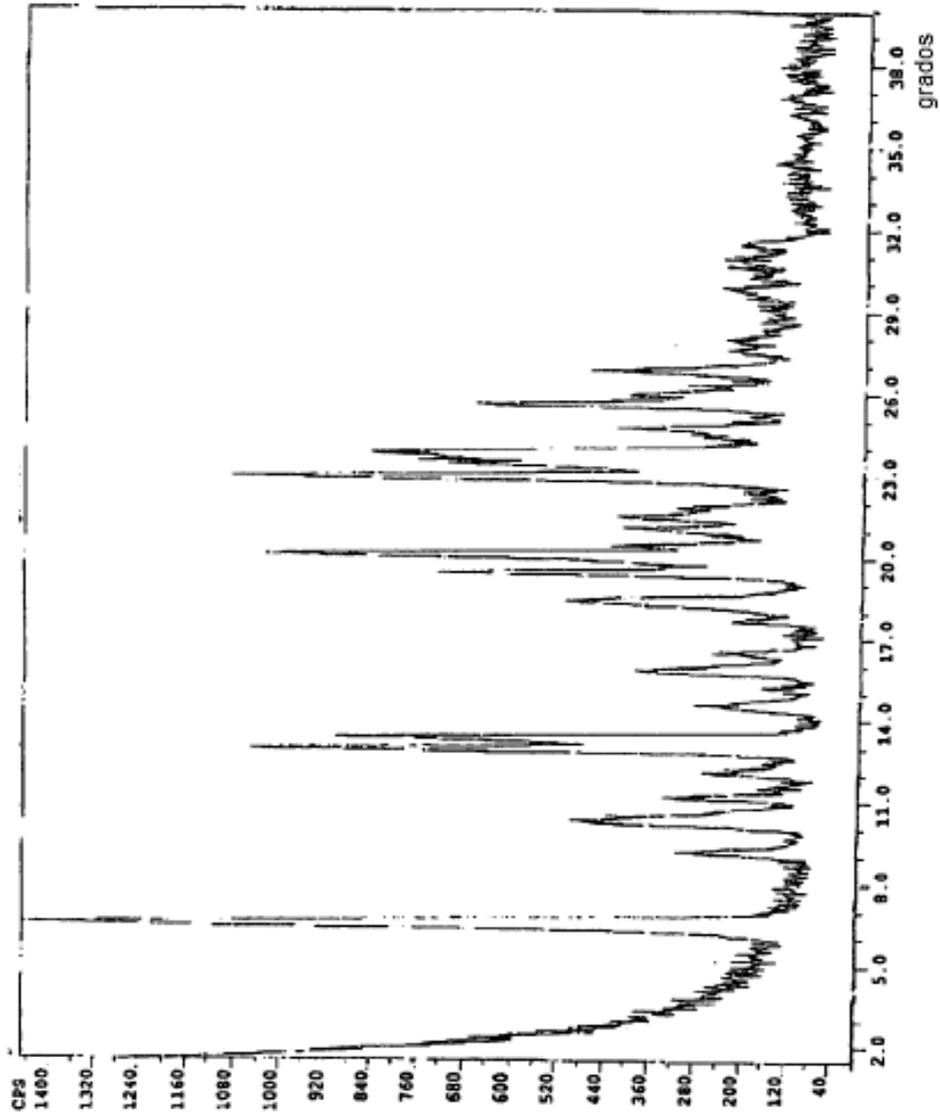


FIG. 4

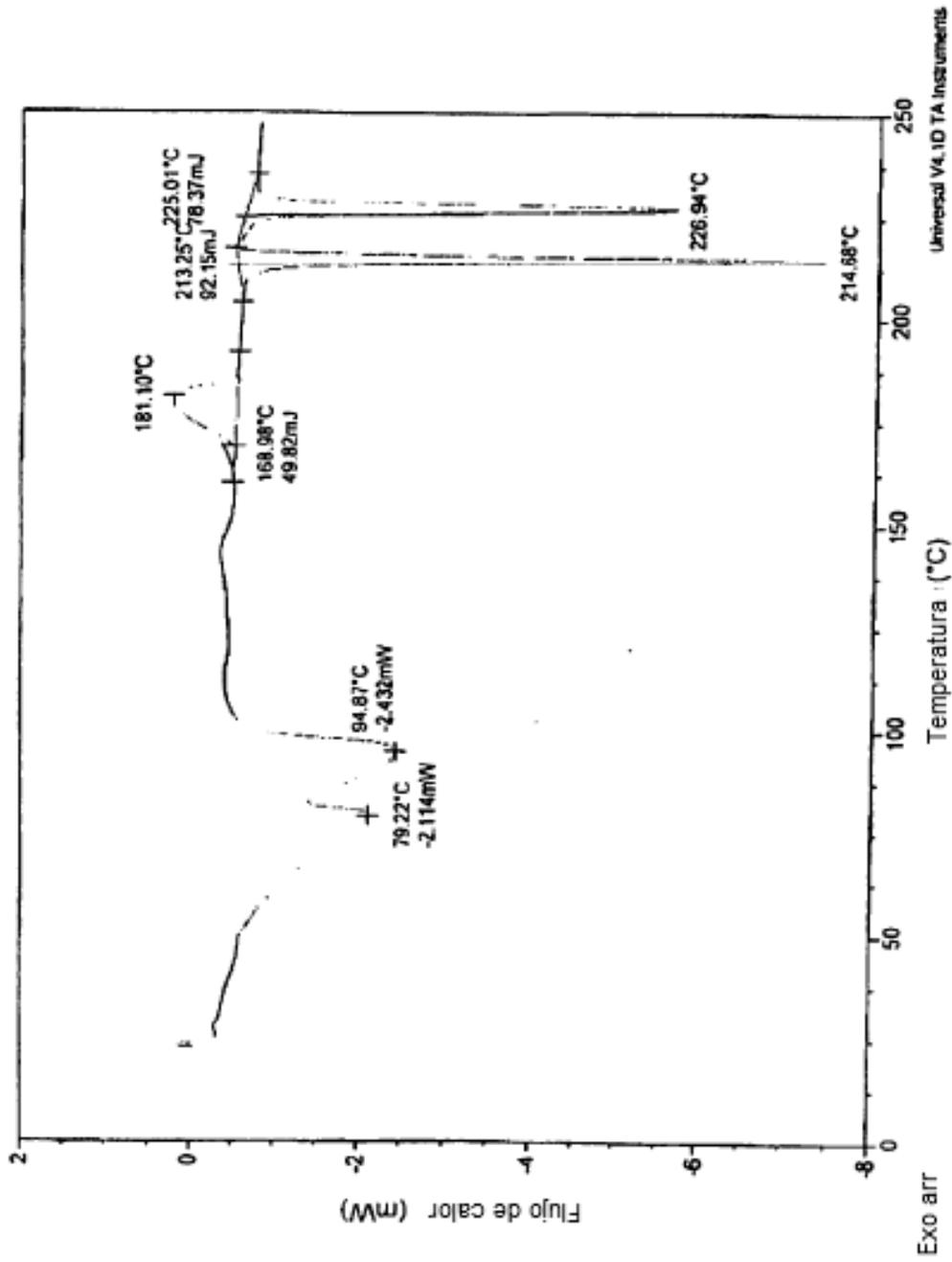


FIG. 5

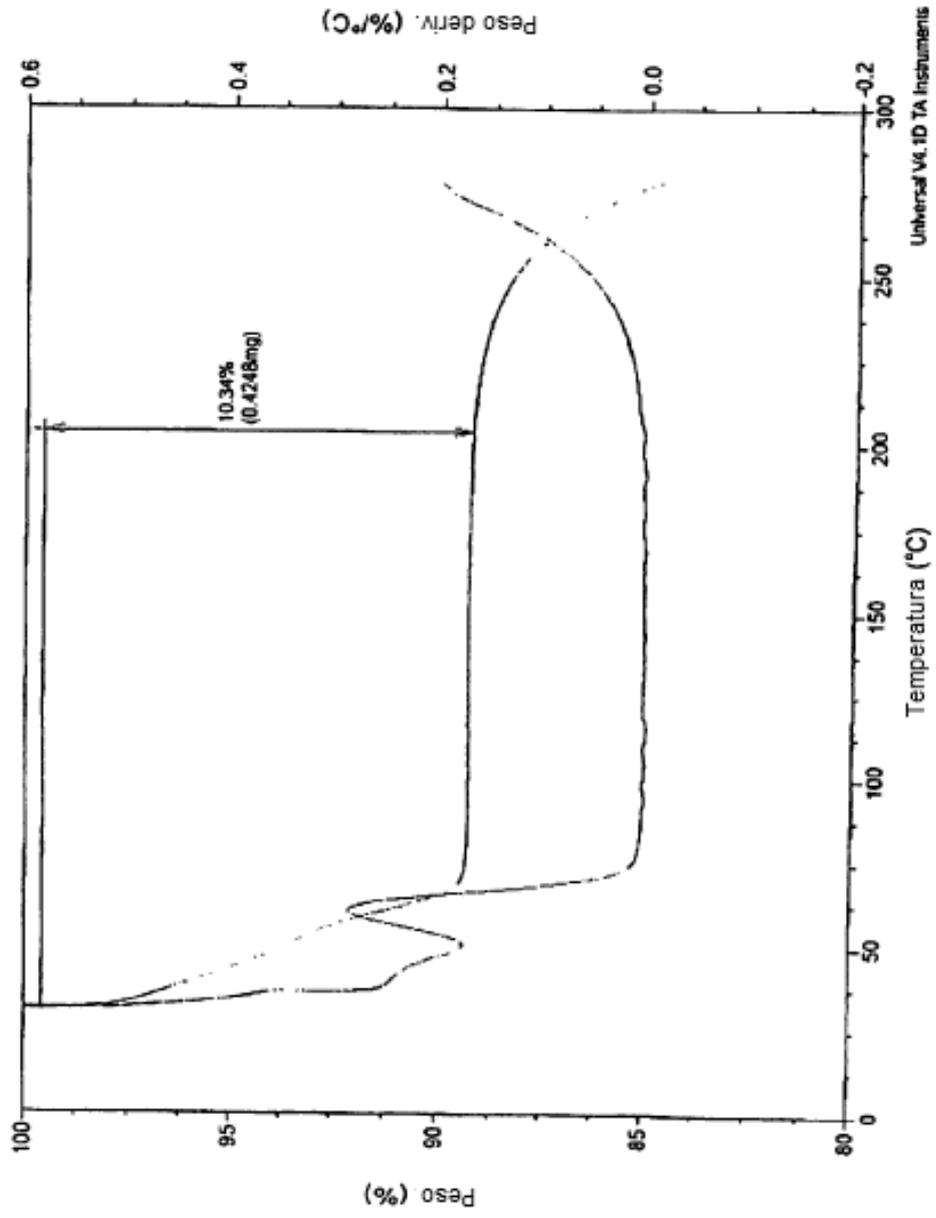


FIG. 6

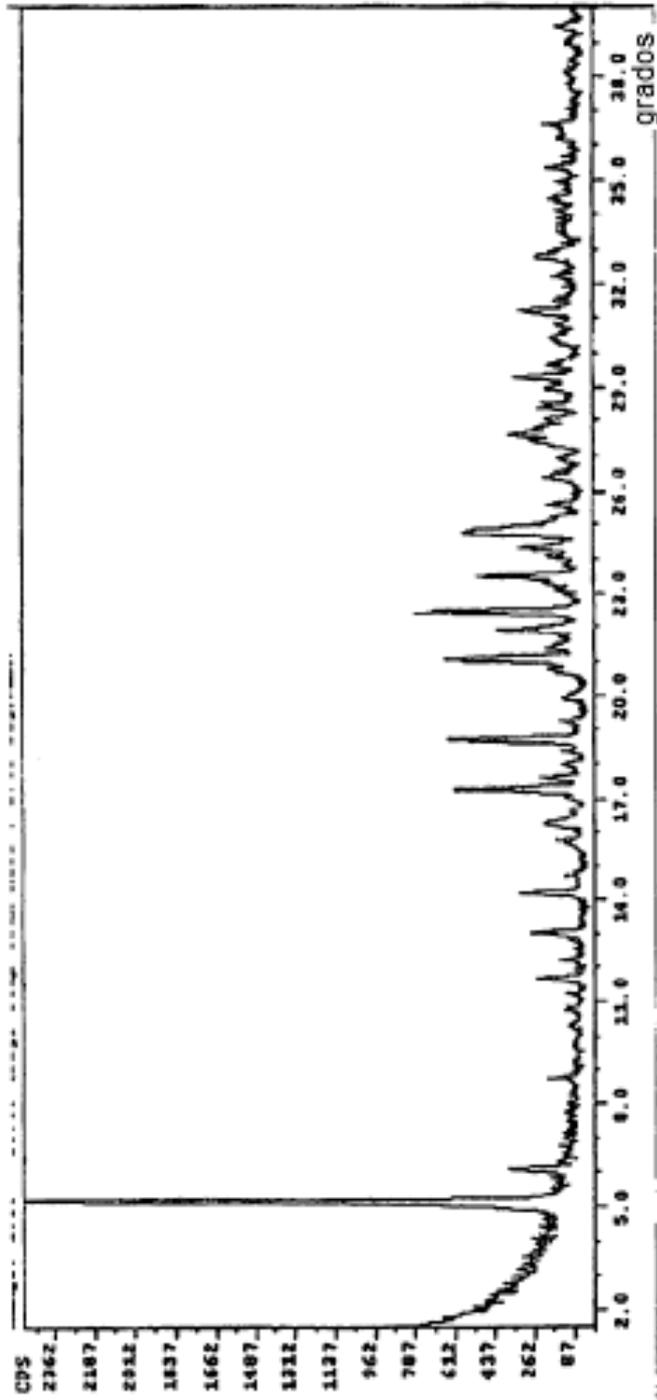


FIG. 7

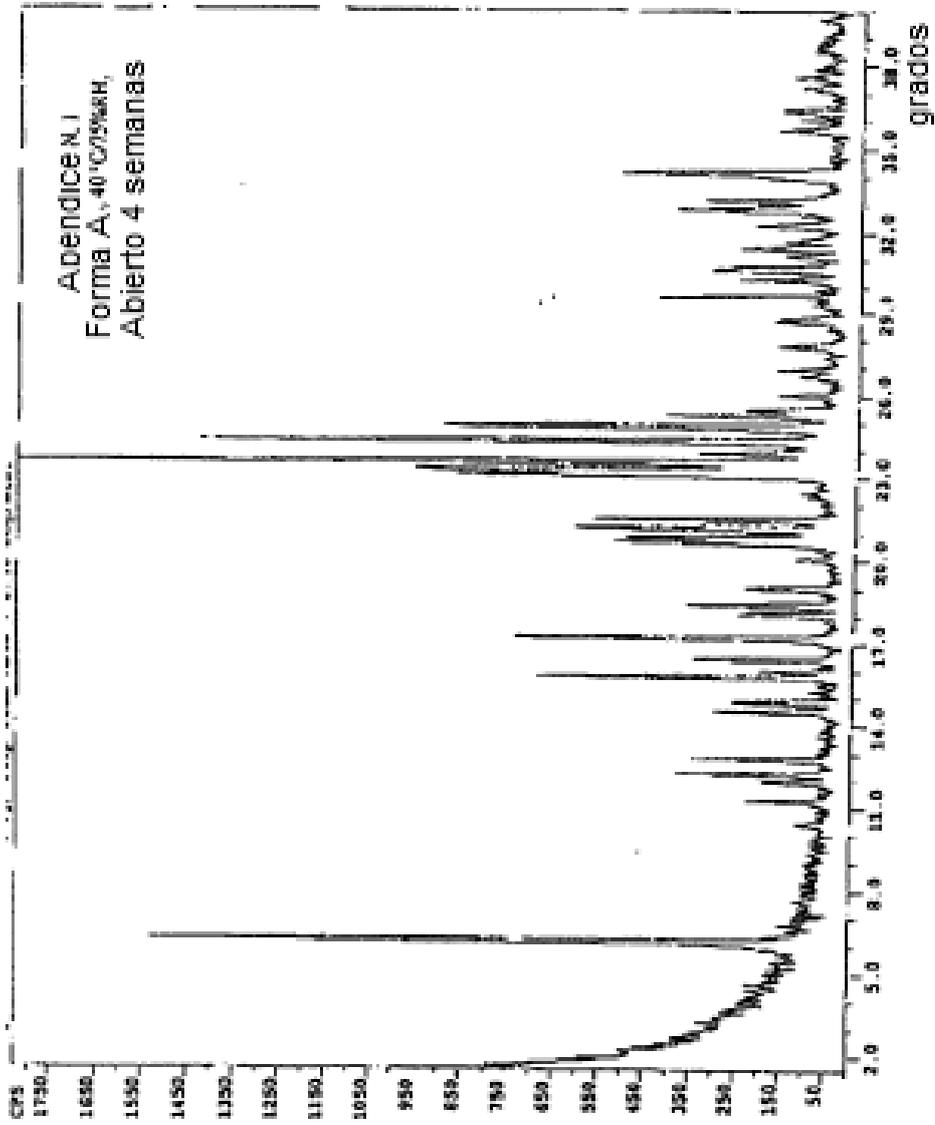


FIG. 8

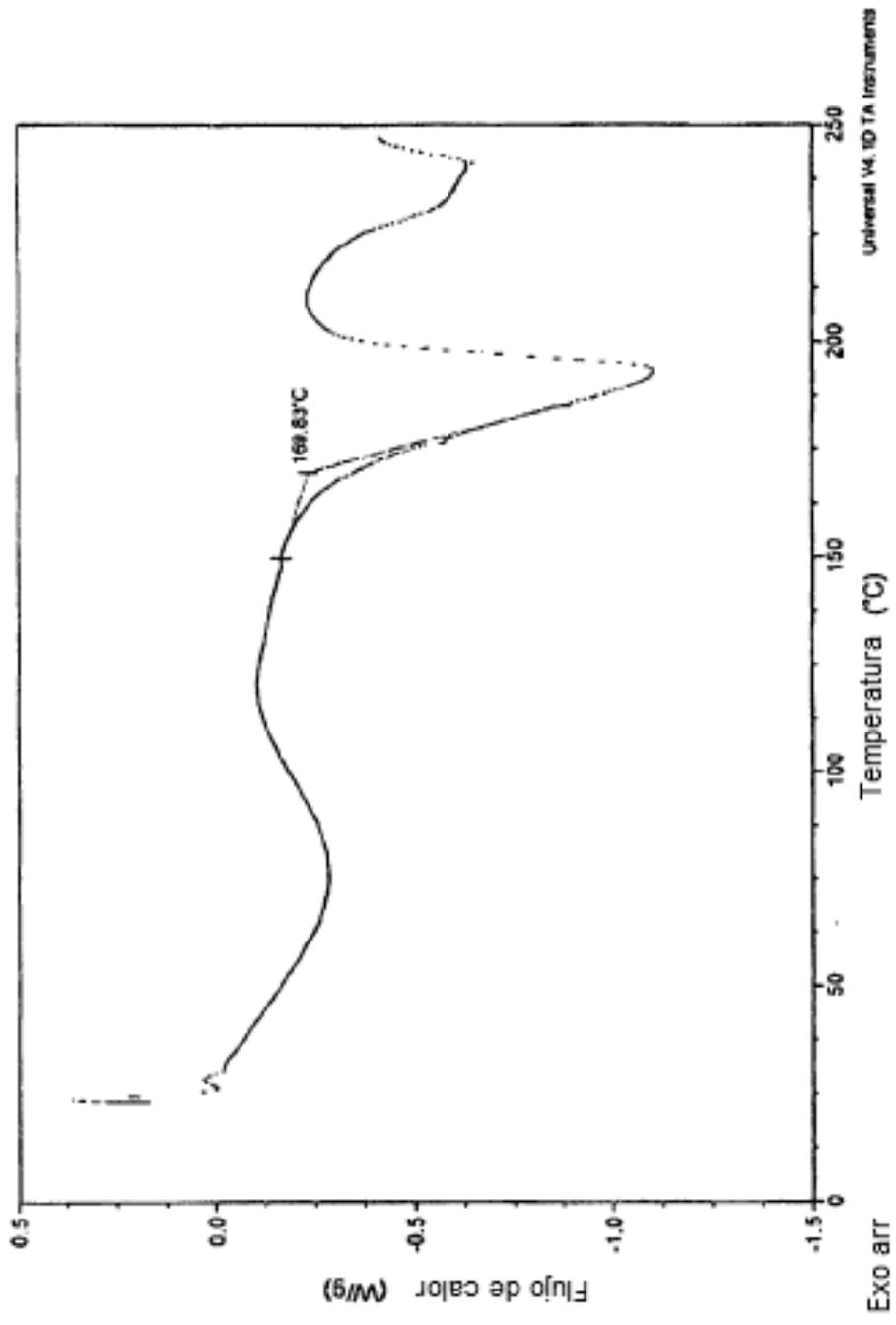


FIG. 9

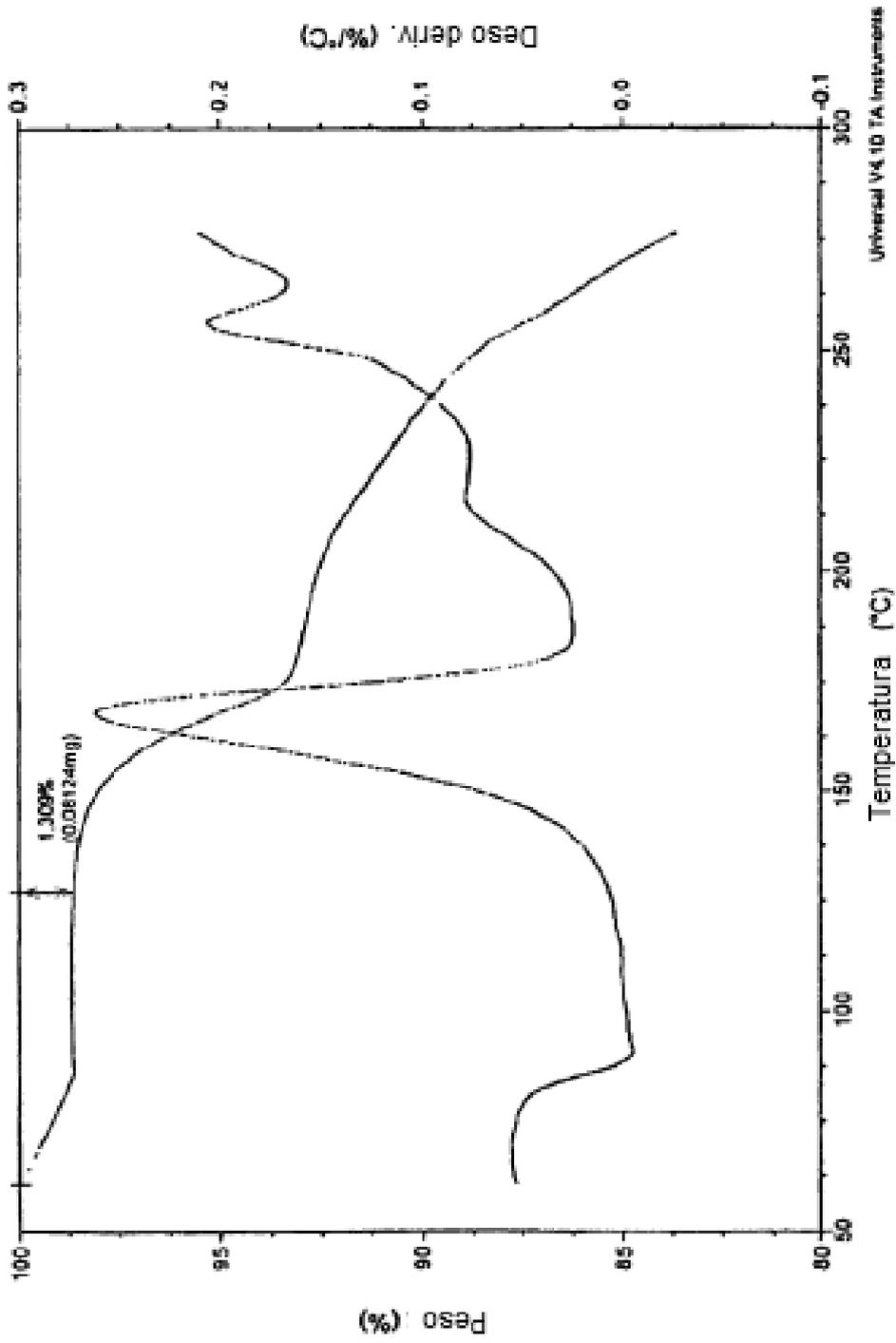


FIG. 10

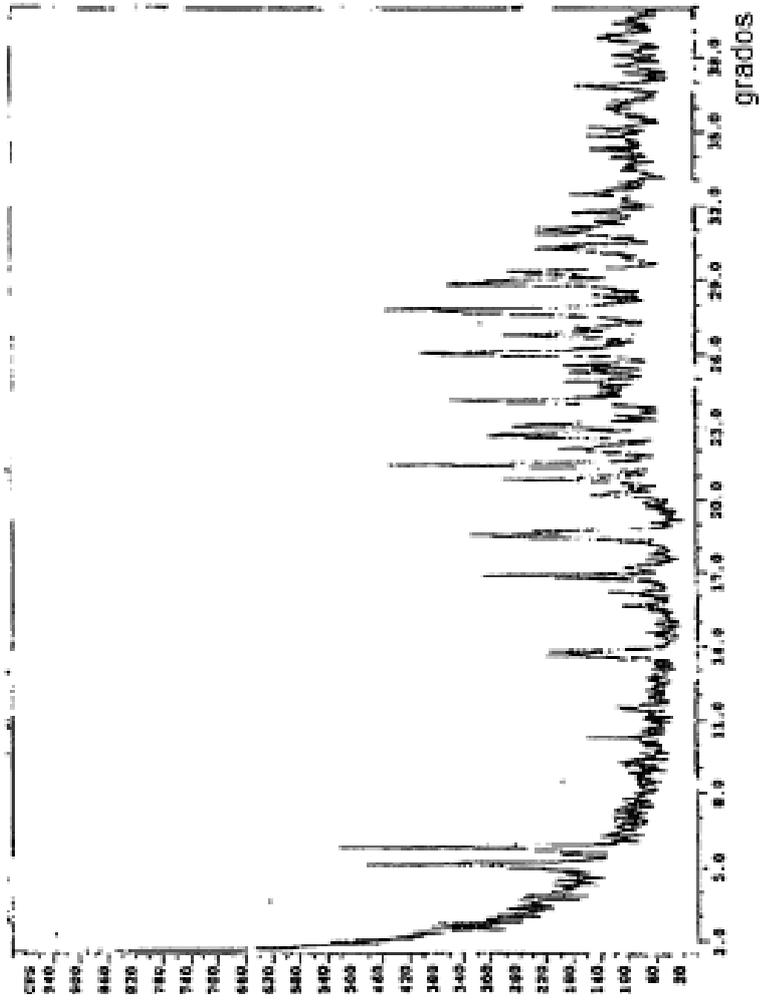


FIG. 11

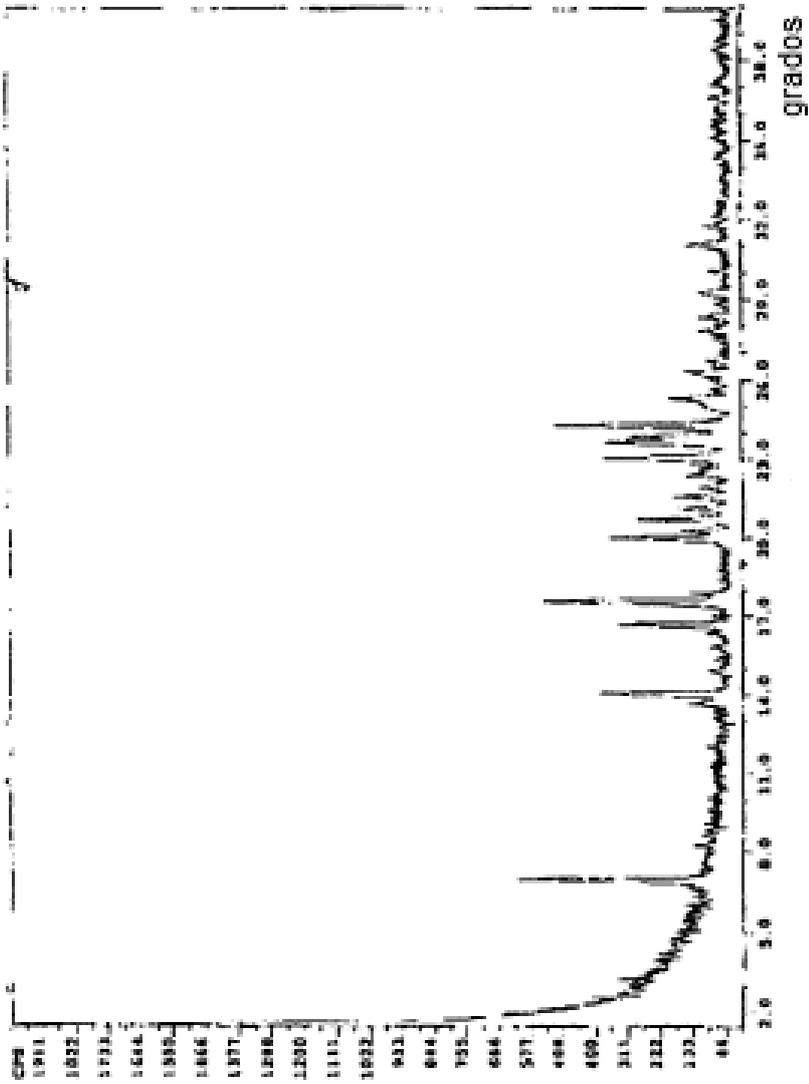


FIG. 12

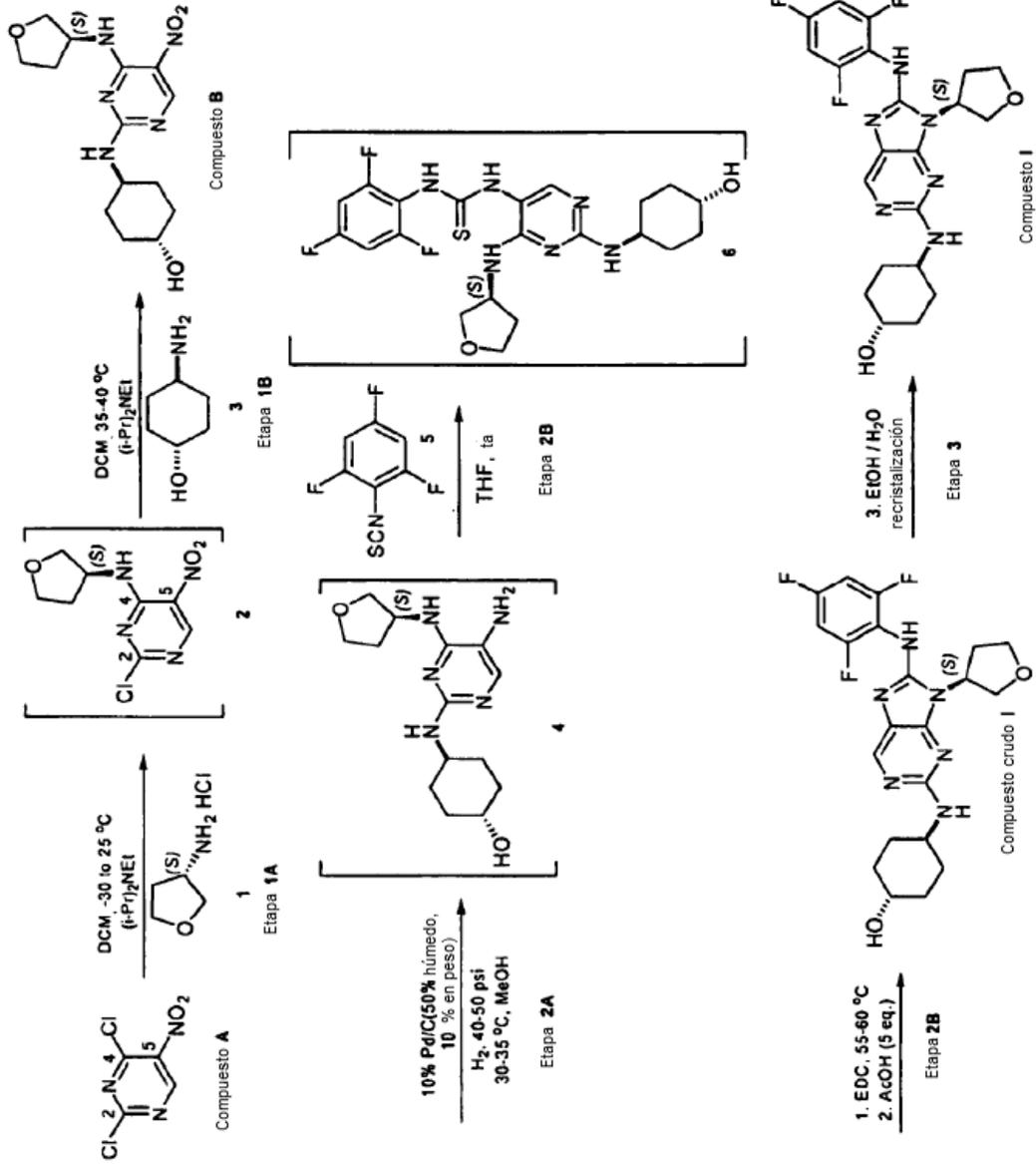


FIG. 13

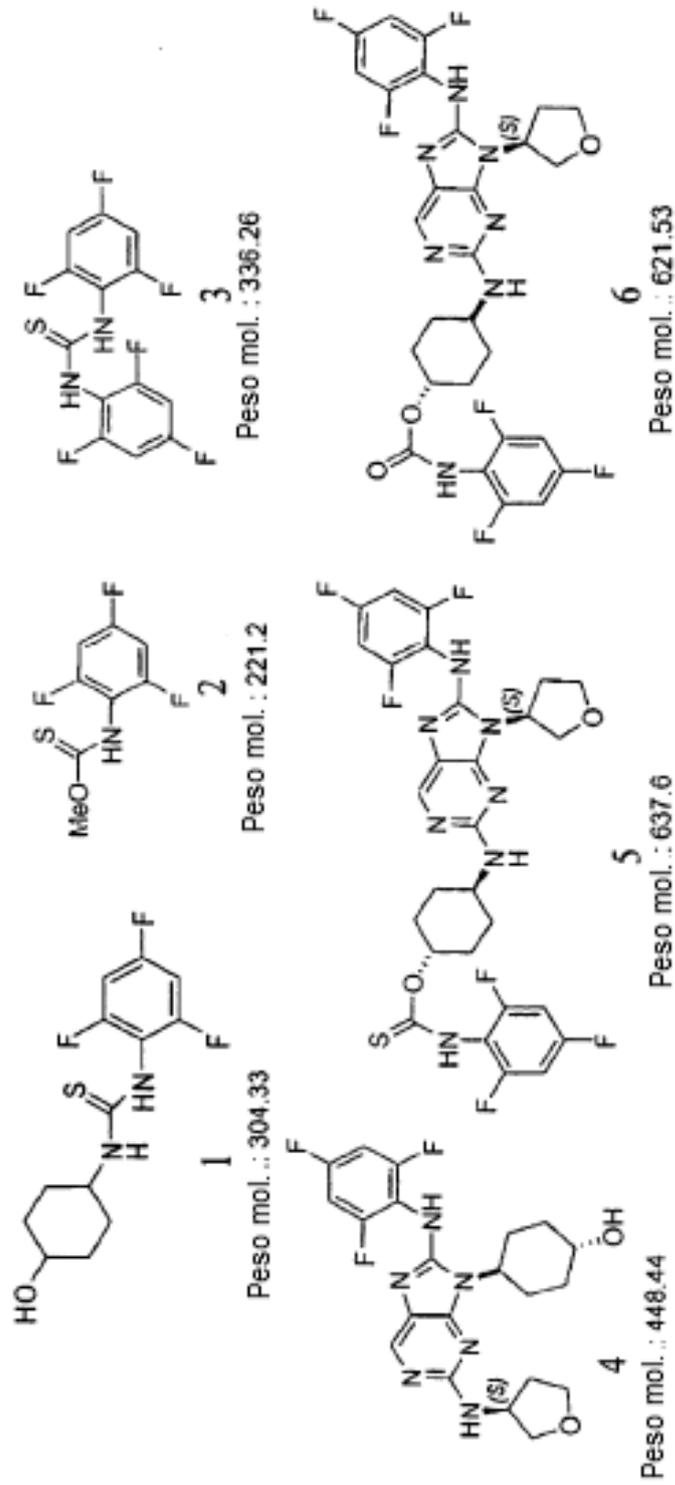


FIG. 14

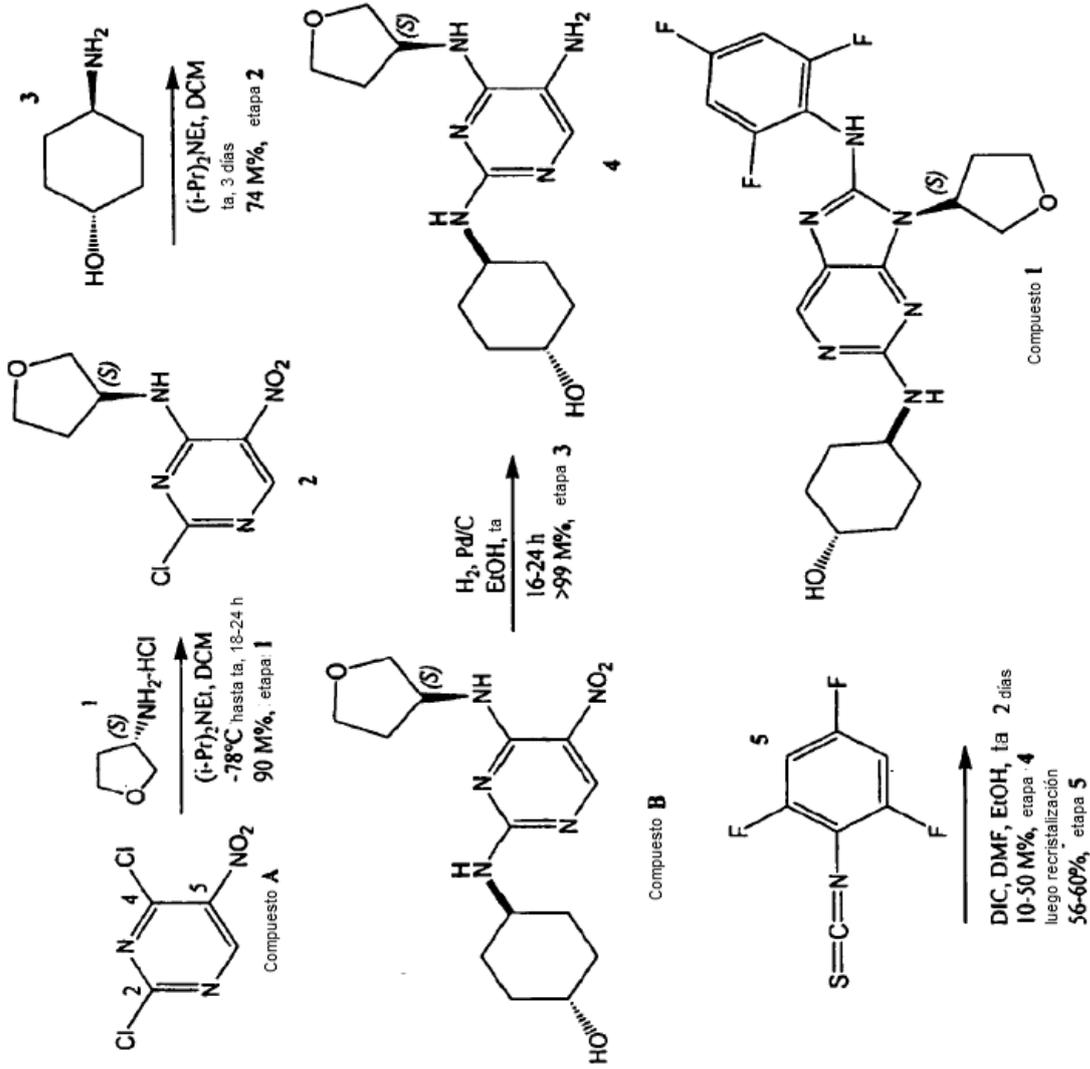


FIG. 15

