

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 939**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 15/16 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2014 PCT/US2014/044513**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14210425**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2014 E 14745267 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 3013826**

54 Título: **Inhibidores cristalinos de bromodominios**

30 Prioridad:

28.06.2013 US 201361840777 P

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

10.10.2017

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

GONG, YUCHUAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 636 939 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

Inhibidores cristalinos de bromodominios

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Los bromodominios se refieren a pliegues estructurales conservados de las proteínas, que se unen a los residuos de
lisina *N*-acetilados que se encuentran en algunas proteínas. La familia BET de proteínas que contienen
bromodominios está compuesta por cuatro miembros (BRD2, BRD3, BRD4 y BRDt). Cada miembro de la familia
BET emplea dos bromodominios para reconocer residuos de lisina *N*-acetilados que se encuentran principal, pero no
exclusivamente, en las colas aminoterminales de las proteínas histonas. Estas interacciones modulan la expresión
génica mediante la atracción de factores de transcripción hacia lugares específicos del genoma en la cromatina. Por
10 ejemplo, el BRD4 unido a histona atrae el factor de transcripción P-TEFb a los promotores, lo que da como resultado
la expresión de un subconjunto de genes implicados en la progresión del ciclo celular (Yang *et al.*, *Mol. Cell. Biol.*
28:967-976 (2008)). BRD2 y BRD3 también funcionan como reguladores de la transcripción de genes promotores de
crecimiento (LeRoy *et al.*, *Mol. Cell* 30:51-60 (2008)). Se ha demostrado recientemente que los miembros de la
familia BET son importantes para el mantenimiento de ciertos tipos de cáncer (Zuber *et al.*, *Nature* 478: 524-528
15 (2011); Mertz *et al.*; *Proc. Nat'l. Acad. Sci.* 108: 16669-16674 (2011); Delmore *et al.*, *Cell* 146: 1-14 (2011);
Dawson *et al.*, *Nature* 478: 529-533 (2011)). También se ha relacionado a los miembros de la familia BET con la
mediación de respuestas inflamatorias agudas a través de la ruta de NF-KB (Huang *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* 29: 1375-
1387 (2009)) lo que da como resultado un aumento de la expresión de genes asociados con la producción de
citocinas (Nicodeme *et al.*, *Nature* 468: 1119-1123, (2010)). Se ha demostrado que la supresión de la inducción de
20 citocina mediante inhibidores de bromodominios de BET es una estrategia eficaz para tratar la afección del riñon
mediada por inflamación en un modelo animal (Zhang, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 287: 28840-28851 (2012)). La función de
BRD2 se ha asociado con la predisposición a la dislipidemia o regulación incorrecta de la adipogénesis, perfiles
inflamatorios elevados y mayor susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes (Denis, *Discovery Medicine* 10:
489-499 (2010)). El virus de la inmunodeficiencia humana utiliza BRD4 para iniciar la transcripción de ARN viral a
partir de ADN viral integrado de forma estable (Jang *et al.*, *Mol. Cell.* 19: 523-534 (2005)). Se ha demostrado que el
tratamiento de ratones db/db con un inhibidor de bromodominios de BET específico atenúa la proteinuria, con lo cual
proporciona, por tanto, un nuevo tratamiento potencial para la nefropatía diabética (Liu *et al.*, "Role of Transcription
Factor Acetylation in Diabetic Kidney Disease" *Diabetes*, DOI: 10.2337/db13-1810 (2014)). También se ha
demostrado que los inhibidores de bromodominios de BET reactivan la transcripción del VIH en modelos de
30 infección latente de linfocitos T e infección latente de monocitos (Banerjee, *et al.*, *J. Leukocyte Biol.* 92(6): 1147-1154
(2012)). El BRDt desempeña una función importante en la espermatogénesis que es bloqueada por los inhibidores de
bromodominios de BET (Matzuk *et al.*, *Cell* 150: 673-684 (2012)). Algunos estudios con inhibidores de BET han
demostrado eficacia de manera conceptual en modelos animales de sepsis y choque endotóxico (Nicodeme *et al.*,
Nature 468: 1119-1123 (2010)), resistencia a la insulina y esteatosis hepática (Bradner, *et al.*, *Composition and
methods for modulating metabolism.* WO2011/143651A1), fibrosis pulmonar idiopática (Tang, *et al.*, *Am. J. Pathol.*
183: 470-479 (2013) y fallo cardíaco (Spiltoir, *et al.*, *J. Mol. Cellular Cardiol.* 63: 175-179 (2013); Anand, *et al.*, *Cell*
154: 569-582 (2013)). Por consiguiente, existe una necesidad médica constante de desarrollar nuevos fármacos y
formas cristalinas de estos para tratar estos síntomas.

40 El documento US2012/208814 describe compuestos de tetrahydroquinolina o una sal de estos, composiciones
farmacéuticas que contienen tales compuestos y su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades
o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.

45 El documento WO2011143669 describe composiciones y métodos para tratar o prevenir un tumor maligno. De forma
más específica, la invención proporciona composiciones y métodos para alterar la interacción de un polipéptido de la
familia BET que comprende un bromodominio con la cromatina (p. ej., alterar la interacción de un bromodominio con
una modificación de acetilina presente en la cola *N*-terminal de una histona).

El documento US2005137201 describe compuestos útiles de inhibidores de proteínas cinasas, composiciones
farmacéuticamente aceptables que comprenden dichos compuestos y métodos para utilizar las composiciones en el
tratamiento de diversas enfermedades, afecciones o trastornos, incluido el cáncer.

50 El documento WO2013097052 describe compuestos de y sales farmacéuticamente aceptables de estos que son
útiles como agentes para el tratamiento de enfermedades y afecciones, incluidas enfermedades inflamatorias,
cáncer y SIDA.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

55 La Figura 1 proporciona un análisis por difracción de rayos X en polvo (DRXP) de la Forma I de *N*-[4-(2,4-
difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfoamida.

La Figura 2 proporciona un termograma de calorímetro diferencial de barrido (CDB) de la Forma I de *N*-[4-(2,4-

difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida.

La Figura 3 proporciona una curva de ATG de la Forma I de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida.

5 La Figura 4 proporciona un análisis por difracción de rayos X en polvo (DRXP) de la Forma II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida.

La Figura 5 proporciona un termograma de calorímetro diferencial de barrido (CDB) de la Forma II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida.

La Figura 6 proporciona una curva de ATG de la Forma II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida.

10 COMPENDIO

En un aspecto, la presente invención se refiere a una forma cristalina aislada de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida, donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más valores de pico en $2\theta \pm 0.2$ seleccionados del grupo constituido por: 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 15.6 °, 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °. En un aspecto, la presente

15 invención se refiere a una forma cristalina aislada de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida, donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores de pico en $2\theta \pm 0.2$: 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 15.6 °, 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °. En ciertas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende los siguientes

20 valores de pico en $2\theta \pm 0.2$: 6.2 °, 9.0 °, 11.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 13.1 °, 14.1 °, 15.6 °, 16.4 °, 16.5 °, 16.9 °, 17.8 °, 18.1 °, 18.3 °, 18.9 °, 20.4 °, 21.1 °, 21.6 °, 21.8 °, 22.1 °, 22.9 °, 23.2 °, 24.4 °, 24.7 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °. En ciertas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende tres, cuatro, cinco o seis valores de pico en $2\theta \pm 0.2$ seleccionados del grupo constituido por: 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 15.6 °, 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °. En ciertas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende seis picos en valores de $2\theta \pm 0.2$ seleccionados del grupo constituido por: 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 15.6 °, 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °. En

25 ciertas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende cinco valores de pico en $2\theta \pm 0.2$ seleccionados del grupo constituido por: 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 15.6 °, 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °. En ciertas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende cuatro valores de pico en $2\theta \pm 0.2$ seleccionados del grupo constituido por: 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 15.6 °, 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °. En ciertas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende tres valores de pico en $2\theta \pm 0.2$ seleccionados

30 del grupo compuesto por 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 15.6 °, 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °. En ciertas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende los siguientes valores de pico en $2\theta \pm 0.2$: 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 15.6 °, 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °. En ciertas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende los siguientes valores de pico en $2\theta \pm 0.2$: 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 ° y 15.6 °. En ciertas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende los siguientes valores de pico en $2\theta \pm 0.2$: 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °. En ciertas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende valores de pico ± 0.2 en las posiciones 2θ 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 13.1 °, 14.1 °, 16.4 °, 16.5 °, 16.9 °, 17.8 °, 18.1 °, 18.3 °, y 18.9 °. En ciertas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende valores de pico ± 0.2 en las posiciones 2θ 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 13.1 °, 14.1 °, 18.1 ° y 18.9 °. En ciertas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende valores de pico ± 0.2 en las posiciones 2θ 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 13.1 ° y 18.1 °. En ciertas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende valores de pico ± 0.2 en las

35 posiciones 2θ 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 13.1 ° y 18.1 °. En ciertas realizaciones, la forma cristalina II tiene una endoterma en el termograma de calorimetría diferencial de barrido entre 240 y 242 °C. En ciertas realizaciones, la forma cristalina II tiene una endoterma en el termograma de calorimetría diferencial de barrido a aproximadamente 241 °C. En ciertas realizaciones, la endoterma se determina utilizando un CDB a una tasa de calentamiento de 10 °C/min. En

45 ciertas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende valores de pico ± 0.2 en las posiciones 2θ 6.2 °, 9.0 °, 11.0 °, 12.2 °, 12.6 °, 13.1 °, 14.1 °, 15.5 °, 16.3 °, 16.5 °, 16.9 °, 17.8 °, 18.0 °, 18.3 °, 18.9 °, 20.4 °, 21.0 °, 21.6 °, 21.8 °, 22.1 °, 22.9 °, 23.2 °, 24.4 °, 24.6 °, 25.5 °, 26.3 °, 26.9 ° y 27.2 °. En ciertas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende valores de pico ± 0.2 en las posiciones $2\theta \pm 0.2$ seleccionadas del grupo constituido por 6.2 °, 9.0 °, 12.2 °, 12.6 °, 15.5 °, 22.1 °, 25.5 °, 26.3 °, 26.9 ° y 27.2 °.

50 En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica es una forma farmacéutica sólida. También se describen métodos para tratar el cáncer en un sujeto que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende la forma

55 cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida y al menos un portador farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo constituido por: neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y

promielocítica), leucemia aguda de linfocitos T, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistoadenocarcinoma, linfoma difuso de linfocitos B grandes, cambios displasínicos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer endometrial, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer esofágico, cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, glioblastoma, gliosarcoma, enfermedad de cadenas pesadas, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata hormonoresistente, leiomioma, leucemia, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagioendoteliosarcoma, linfagiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (hodgkiniano y no hodgkiniano), tumores malignos y trastornos hiperproliferativos de vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, tumores malignos linfoides con origen en linfocitos B o T, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelio, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, carcinoma de la línea media NUT (NMC, por sus siglas en inglés), cáncer de pulmón no microcítico, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer ovárico, cáncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer uterino y tumor de Wilm. El método puede comprender además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo constituido por citarabina, bortezomib y 5-azacitidina. También se describe un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida a un sujeto que lo necesite, donde dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo constituido por: enfermedad de Addison, gota aguda, espondilitis anquilosante, asma, aterosclerosis, enfermedad de Behcet, enfermedades ampollas de la piel, miopatía cardíaca, hipertrofia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Crohn, dermatitis, eccema, arteritis de células gigantes, glomerulonefritis, fallo cardíaco, hepatitis, hipofisitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Kawasaki, nefropatía lúpica, esclerosis múltiple, miocarditis, miositis, nefritis, rechazo al trasplante de órganos, osteoartritis, pancreatitis, pericarditis, poliarteritis nodosa, neumonitis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, escleritis, colangitis esclerosante, sepsis, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, choque tóxico, tiroiditis, diabetes tipo I, colitis ulcerosa, uveítis, vitiligo, vasculitis y granulomatosis de Wegener. En ciertas realizaciones, el método comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional. También se describe un método para tratar una enfermedad o afección crónica del riñón en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida a un sujeto que lo necesite, donde dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo constituido por: nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, nefropatía asociada a VIH, glomerulonefritis, nefropatía lúpica, nefropatía por IgA, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis membranosa, enfermedad de cambios mínimos, enfermedad de riñón poliquístico y nefritis tubulointersticial. El método puede comprender además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional. También se describe un método para tratar una afección, o enfermedad o lesión aguda del riñón en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida a un sujeto que lo necesite, donde dicha afección o enfermedad, o lesión aguda del riñón se selecciona del grupo constituido por: enfermedad renal inducida por isquemia-reperusión, enfermedad renal inducida por cirugía cardíaca y mayor, enfermedad renal inducida por intervención coronaria percutánea, enfermedad renal inducida por un agente de radiocontraste, enfermedad renal inducida por sepsis, enfermedad renal inducida por neumonía y enfermedad renal inducida por toxicidad de fármacos. El método puede comprender además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional. También se describen métodos para tratar el SIDA en un sujeto que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida a un sujeto que lo necesite. El método puede comprender además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional. También se describe un método para tratar obesidad, dislipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad de Alzheimer, síndrome metabólico, esteatosis hepática, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, retinopatía diabética o neuropatía diabética en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida a un sujeto que lo necesite. El método puede comprender además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional. También se describen métodos anticonceptivos en un sujeto masculino que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida a un sujeto que lo necesite. El método puede comprender además la

administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional.

Un aspecto adicional de la invención proporciona el uso de la Forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida, sola o combinada con al menos un agente terapéutico adicional, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir las afecciones y trastornos descritos en la presente, con o sin un portador farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona el uso de la Forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida, sola o combinada con al menos un agente terapéutico adicional, en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, con o sin un portador farmacéuticamente aceptable.

Según se ha mencionado anteriormente, la Forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida puede proporcionar ventajas en la formulación de composiciones farmacéuticas. Por consiguiente, un aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida en forma cristalina y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la composición de acuerdo con la presente invención comprende la Forma II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida según se ha descrito anteriormente, sola o combinada con un segundo agente terapéutico y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto se refiere a un proceso para la preparación de la Forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos para preparar una composición farmacéutica que comprende *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida y un portador farmacéuticamente aceptable, que comprenden: mezclar una forma cristalina aislada de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida, donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más valores de pico en $2\theta \pm 0.2$ seleccionados del grupo constituido por 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 15.6 °, 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °, con un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden una cantidad superior al 90% (p/p) de la forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida, donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más valores de pico en $2\theta \pm 0.2$ seleccionados del grupo constituido por 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 15.6 °, 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °. En ciertas realizaciones, la composición comprende entre un 90-99% (p/p) de la forma cristalina II.

Descripción detallada

La *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida se puede preparar como una forma cristalina que se denomina Forma cristalina II. Según se utiliza en la presente, una forma cristalina de un compuesto se refiere a la misma entidad química, pero en una disposición cristalina diferente. La *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida es un inhibidor del BRD4 humano y de la proliferación de la línea celular MX-1 de cáncer de mama.

Cabe destacar que, según se utiliza en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones previstas, la forma singular “un”, “una” y “el” o “la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por lo tanto, la referencia a, por ejemplo, “un compuesto” incluye un único compuesto, así como también uno o más del mismo o diferentes compuestos, la referencia a “un portador farmacéuticamente aceptable” se refiere a un único portador farmacéuticamente aceptable, así como también a uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, y similares.

Cuando se utiliza en referencia a la forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida, que tiene una pureza superior a aproximadamente un 90%. Esto significa que la forma cristalina II de la *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida no contiene más de un 10% de cualquier otro compuesto y, en particular, no contiene más de aproximadamente un 10% de la forma cristalina I. Más preferentemente, la expresión “sustancialmente pura” se refiere a la Forma cristalina II que tiene una pureza superior a aproximadamente un 95%. Esto significa que la Forma cristalina II no contiene más de un 5% de cualquier otro compuesto y, en particular, no contiene más de un 5% de la Forma cristalina I. Incluso más preferentemente, la expresión “sustancialmente pura” se refiere a la Forma cristalina II que tiene una pureza superior a aproximadamente un 97%. Esto significa que la Forma cristalina II no contiene más de aproximadamente un 3% de cualquier otro compuesto y, en particular, no contiene más de un 3% de la Forma cristalina I.

La Forma cristalina I no forma parte de la invención reivindicada.

La Forma cristalina I de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida también se puede denominar "Forma I de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida" o expresiones similares y tiene los parámetros fisicoquímicos definidos en la presente. La Forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida también se puede denominar "Forma II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida" o expresiones similares, y tiene los parámetros fisicoquímicos indicados en la presente.

En ciertos aspectos, la presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende la Forma II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida y un portador farmacéuticamente aceptable.

Las formas cristalinas de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida, por ejemplo, la Forma II, pueden ser útiles como principio farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés) en la preparación de composiciones farmacéuticas adecuadas para cualquier vía de administración, incluida la oral, a un sujeto que lo necesite. Otras vías de administración incluyen, sin carácter limitante, las vías parenteral, sublingual, bucal, intranasal, pulmonar, tópica, transdérmica, intradérmica, ocular, ótica, rectal, vaginal, intragástrica, intracraneal, intrasnovial e intraarticular.

La *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida está presente en una composición farmacéutica de la invención en una cantidad que puede ser terapéuticamente eficaz cuando la composición se administra a un sujeto que lo necesite de acuerdo con un tratamiento apropiado. Habitualmente, una dosis unitaria (la cantidad administrada en una sola vez) que se puede administrar a una frecuencia apropiada, por ejemplo, de dos veces al día a una vez a la semana), es de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg, en función del compuesto en cuestión. Cuando la frecuencia de administración es una vez al día (q.d.), la dosis unitaria y la dosis diaria son la misma. De forma ilustrativa, la dosis unitaria es habitualmente de aproximadamente 25 a aproximadamente 1000 mg, más habitualmente de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg, por ejemplo, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400, aproximadamente 450 o aproximadamente 500 mg.

La expresión "portador farmacéuticamente aceptable", según se utiliza en la presente, significa un relleno, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación atóxico, líquido, semisólido o sólido inerte de cualquier tipo. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, por ejemplo, materiales encapsulantes y aditivos tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, portadores, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes desintegrantes, emulsificantes, expansores, rellenos, agentes saborizantes, deslizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, agentes de esterilización, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes, mezclas de estos y similares.

Los portadores farmacéuticamente aceptables para la preparación de formulaciones que comprenden o están hechas con la forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida que se han de administrar oralmente en forma farmacéutica sólida incluyen, por ejemplo, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, copovidona, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, suero salino isotónico, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, povidona, aceite de maní, sales de fosfato potásico, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa sódica, sales de fosfato sódico, laurilsulfato sódico, sorbitol sódico, estearilfumarato sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, estearilfumarato, sacarosa, surfactantes, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, vitamina E y derivados de esta, agua, mezclas de estos y similares.

Los portadores farmacéuticamente aceptables para la preparación de formulaciones que comprenden o están hechas con la forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida que se han de administrar por vía oftálmica u oral en formas farmacéuticas líquidas incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua, mezclas de estos y similares.

Los portadores farmacéuticamente aceptables para la preparación de formulaciones que comprenden o están hechas con la forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida que se han de administrar por vía osmótica incluyen, por ejemplo, clorofluorohidrocarburos,

etanol, agua, mezclas de estos y similares.

Los portadores farmacéuticamente aceptables para la preparación de formulaciones que comprenden o están hechas con la forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida que se han de administrar por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de maní, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, solución de cloruro sódico isotónica o U.S.P, agua, mezclas de estos y similares.

Los portadores farmacéuticamente aceptables para la preparación de formulaciones que comprenden o están hechas con la forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida que se han de administrar por vía rectal o vaginal incluyen, sin carácter limitante, manteca de cacao, polietilenglicol, cera, mezclas de estos y similares.

La composición normalmente se administra en una cantidad que proporciona una dosis diaria terapéuticamente eficaz del fármaco. La expresión "dosis diaria" en la presente significa la cantidad de fármaco administrada por día, independientemente de la frecuencia de administración. Por ejemplo, si el sujeto recibe una dosis unitaria de 150 mg dos veces al día, la dosis diaria es 300 mg. Se sobrentenderá que el uso de la expresión "dosis diaria" no implica que la cantidad de dosificación especificada se administra necesariamente una vez al día. Sin embargo, en una realización particular la frecuencia de la dosis es una vez al día (q. d.) y la dosis diaria y dosis unitaria en esta realización son la misma.

Lo que constituye una dosis terapéuticamente eficaz depende del compuesto en particular, del sujeto (incluida la especie y peso corporal del sujeto), de la enfermedad (p.ej., el tipo particular de cáncer) que se ha de tratar, del estadio y/o gravedad de la enfermedad, de la tolerancia del sujeto individual al compuesto, de si el compuesto se administra como monoterapia o combinado con otro u otros fármacos, p. ej., otros quimioterápicos para el tratamiento del cáncer, y de otros factores. Por tanto, la dosis diaria puede variar dentro de amplios márgenes, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg. En situaciones específicas, pueden ser apropiadas dosis diarias mayores o menores. Se sobrentenderá que la mención en la presente de una dosis "terapéuticamente eficaz" en la presente no requiere necesariamente que el fármaco sea terapéuticamente eficaz si solamente se administra una única dosis de este tipo; habitualmente la eficacia terapéutica depende de que la composición se administre repetidamente de acuerdo con un tratamiento que implica una frecuencia y duración de la administración apropiadas. El facultativo experto en la materia puede seleccionar una dosis terapéuticamente eficaz adecuada sin excesivos ensayos. El facultativo puede, por ejemplo, comenzar un proceso de terapia en un paciente de cáncer con una dosis diaria relativamente baja y ajustar la dosis al alza durante un periodo de días o semanas, para reducir el riesgo de efectos secundarios adversos.

De forma ilustrativa, las dosis adecuadas de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida son generalmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg/día, más habitualmente de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg/día o de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg/día, por ejemplo aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400, aproximadamente 450 o aproximadamente 500 mg/día, administradas con un intervalo de dosificación medio de 3 a 10 días, o aproximadamente de 4 a 8 días, o aproximadamente 7 días.

Una composición que comprende la forma II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida cristalina adecuada para su uso como monoterapia o terapia combinada, por ejemplo con otros quimioterápicos o con radiación ionizante.

La forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida y composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida se pueden administrar a un sujeto que padece de un trastorno o afección mediados por bromodominios. El término "administrar" se refiere al método para poner en contacto un compuesto con un sujeto. Por tanto, la forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida se puede administrar mediante inyección, es decir, por vía intravenosa, vía intramuscular, vía intracutánea, vía subcutánea, vía intraduodenal, vía parenteral o vía intraperitoneal. También se puede administrar mediante inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Asimismo, la forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida se puede administrar por vía transdérmica, vía tópica y mediante implante. En ciertas realizaciones, la forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida se puede suministrar por vía oral. En otras realizaciones, la forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida se puede suministrar también por vía rectal, vía bucal, vía intravaginal, vía ocular o mediante insuflación. Los trastornos y afecciones mediados por bromodominios se pueden tratar de forma profiláctica, de forma aguda y de forma crónica utilizando la forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-

c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida, en función de la naturaleza del trastorno o afección.

Un “trastorno o afección mediados por bromodominios” se caracteriza por la participación de uno o más bromodominios (p. ej., BRD4) en el inicio, manifestación de uno o más síntomas o marcadores de la enfermedad, gravedad o evolución de un desorden o condición.

5 En consecuencia, la forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-
c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida se puede utilizar para tratar el cáncer, incluidos, sin carácter limitante, neuroma
acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica,
10 adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de linfocitos T aguda,
carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, carcinoma
broncogénico, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica
crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer
15 colorrectal, craneofaringioma, cistoadenocarcinoma, linfoma difuso de linfocitos B grandes, cambios disproliferativos
(displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer endometrial, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma
epitelial, eritroleucemia, cáncer esofágico, cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno, trombocitemia
esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma,
glioblastoma, gliosarcoma, enfermedad de cadenas pesadas, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular,
20 cáncer de próstata hormonorresistente, leiomiomasarcoma, leucemia, liposarcoma, cáncer de pulmón,
linfagioendoteliosarcoma, linfagiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (hodgkiniano y no hodgkiniano), tumores
malignos y trastornos hiperproliferativos de vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero,
tumores malignos linfoides con origen en linfocitos T o B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma,
melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma,
neuroblastoma, carcinoma de la línea media NUT (NMC), cáncer de pulmón no microcítico, oligodendroglioma,
25 cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer ovárico, cáncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma
papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma,
rabdomiomasarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón
microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de estómago,
carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides,
macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer uterino y tumor de Wilms.

30 Además, la forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-
c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida se puede utilizar para tratar enfermedades inflamatorias, afecciones inflamatorias y
enfermedades autoinmunes, incluidas, sin carácter limitante: la enfermedad de Addison, gota aguda, espondilitis
anquilosante, asma, aterosclerosis, enfermedad de Behcet, enfermedades ampollosas de la piel, miopatía cardíaca,
hipertrofia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Crohn, dermatitis, eccema,
35 arteritis de células gigantes, glomerulonefritis, fallo cardíaco, hepatitis, hipofisitis, enfermedad inflamatoria intestinal,
enfermedad de Kawasaki, nefritis lúpica, esclerosis múltiple, miocarditis, miositis, nefritis, rechazo al trasplante de
órganos, osteoartritis, pancreatitis, pericarditis, poliarteritis nodosa, neumonitis, cirrosis biliar primaria, psoriasis,
artritis psoriásica, artritis reumatoide, escleritis, colangitis esclerosante, sepsis, lupus eritematoso sistémico, arteritis
de Takayasu, choque tóxico, tiroiditis, diabetes tipo I, colitis ulcerosa, uveítis, vitíligo, vasculitis y granulomatosis de
Wegener.

40 La forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-
c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida se puede utilizar para tratar el SIDA.

La forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-
c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida se puede utilizar para tratar enfermedades o afecciones renales crónicas, incluidas, sin
45 carácter limitante: nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, nefropatía asociada al VIH, glomerulonefritis, nefritis
lúpica, nefropatía por IgA, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis membranosa, enfermedad de
cambios mínimos, enfermedad renal poliquística y nefritis tubulointersticial.

La forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-
c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida se puede utilizar para tratar una afección, o enfermedad o lesión renal aguda, incluidas, sin
50 carácter limitante: aquellas inducidas por isquemia-reperusión, inducidas por cirugía cardíaca y mayor, inducidas
por una intervención coronaria percutánea, inducidas por un agente de radiocontraste, inducidas por sepsis,
inducidas por neumonía e inducidas por toxicidad de fármacos.

La forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-
c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida se puede utilizar para tratar la obesidad, dislipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad de
55 Alzheimer, síndrome metabólico, esteatosis hepática, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, retinopatía diabética o
neuropatía diabética.

La forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-
c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida se puede utilizar para prevenir la concepción mediante la inhibición de la espermatogénesis

en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida a un sujeto que lo necesite.

La forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida se puede coadministrar a un sujeto. El término “coadministrar” indica la administración de dos o más tratamientos (p. ej., tratamiento de radiación) o agentes farmacéuticos diferentes que se administran a un sujeto mediante combinación en la misma composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas. Por tanto, la coadministración implica la administración a la vez de una única composición farmacéutica que comprende dos o más agentes terapéuticos o la administración de dos o más composiciones diferentes al mismo sujeto a la vez o en momentos diferentes.

La forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida se puede coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes para tratar un cáncer, donde los ejemplos de los agentes incluyen aquellos tales como radiación, agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de cinasa aurora, inhibidores de promotores de la apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la ruta de receptores de muerte, inhibidores de cinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (captador biespecífico de linfocitos T), conjugados de anticuerpo y fármaco, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de cinasa dependiente de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de ciclooxigenasa-2, DVD (anticuerpos con dominios variables duales), inhibidores del receptor homólogo del oncogén viral de la leucemia (ErbB2), inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de histona-desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, fármacos inmunológicos, inhibidores de proteínas inhibitoras de la apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de cinasa, inhibidores de cinesina, inhibidores de Jak2, inhibidores de la diana de rapamicina en mamíferos, microARN, inhibidores de cinasas activadas por mitógenos reguladas por señales extracelulares, proteínas de unión multivalentes, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la poli ADP (adenosina difosfato)-ribosa-polimerasa (PARP), agentes quimioterápicos de platino, inhibidores de la cinasa tipo polo (Plk), inhibidores (del bromodominio) de la fosfatidilinositol-3 cinasa, inhibidores de proteosomas, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores del receptor de tirosina cinasa, alcaloides de plantas etinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (ARNip), inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de ubiquitina ligasa y similares, y combinada con uno o más de estos agentes.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen a los linfocitos T a que ataquen células cancerosas uniéndose simultáneamente a las dos células. A continuación, el linfocito T ataca la célula cancerosa diana. Algunos ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin pretender ceñirse a ninguna teoría, uno de los mecanismos por los que los linfocitos T provocan la apoptosis de la célula cancerosa diana es mediante exocitosis de componentes de tipo gránulo citolíticos, los cuales incluyen perforina y granzima B. En este sentido, se ha demostrado que el Bcl-2 atenúa la inducción de la apoptosis por medio tanto de perforina como granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría potenciar los efectos citotóxicos provocados por los linfocitos T cuando son dirigidos a las células cancerosas (V. R. Sutton, D. L. Vaux y J. A. Trapani, *J. of Immunology* 1997, 158 (12), 5783).

Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógeno o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no suprimen la actividad celular, sino que imparten una mayor estabilidad y/o mayor potencia celular. Algunos ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforioato, 2'-desoxinucleótidos, ribonucleótidos que contienen grupos 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil-ribonucleótidos, combinaciones de estos y similares. Los ARNip pueden tener diversas longitudes (p. ej., 10-200 pb) y estructuras (p. ej., horquillas, hebras sencillas/dobles, protuberancias, muescas/huecos, apareamientos erróneos) y se procesan en las células para proporcionar silenciamiento de genes activos. Un ARNip bicatenario (ARNbc) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos romos) o tener extremos asimétricos (protuberancias). La protuberancia de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la hebra sentido y/o antisentido, así como también puede estar presente en los extremos 5' y/o 3' de una hebra determinada.

Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Las proteínas de unión multivalente están diseñadas para tener tres o más sitios de unión al antígeno y generalmente no son anticuerpos de origen natural. La expresión “proteína de unión multiespecífica” indica una proteína de unión que puede unirse a dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión con dominios variables duales (DVD) son proteínas de unión tetraivalentes o multivalentes que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Las DVD de este tipo pueden ser mono-específicas (es decir, que pueden unirse a un antígeno) o multiespecíficas (es decir, que pueden unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión DVD que comprenden dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena ligera se denominan DVD-Ig. Cada mitad de una DVD-Ig comprende un polipéptido DVD de cadena pesada, un polipéptido DVD de cadena ligera y dos sitios de unión al antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDR implicadas en la unión al antígeno por sitio de unión al antígeno. Las DVD multiespecíficas incluyen proteínas de unión DVD que se unen a DLL4 y VEGF, o C-met y EFGR

o ErbB3 y EGFR.

Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalicina, busulfano, carbocicuona, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, dacarbacina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA® (bendamustina), treosulfano, trofosfamida y similares.

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores del receptor tirosina cinasa endotelial específico (Tie-2), inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor de factor de crecimiento insulínico-2 (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteínasa de matriz-2 (MMP-2), inhibidores de metaloproteínasa de matriz-9 (MMP-9), inhibidores del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores del receptor tirosina cinasa de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.

Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (permetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTATIN® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, citosina arabinósido, decitabina, deferoxamina, doxilfluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida, encitabina, etinilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o combinado con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiaurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, triapine, trimetexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1-, vidarabina, UFT y similares.

Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxiclороquina y similares.

Los inhibidores de cinasa aurora incluyen ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores específicos de cinasa aurora A, inhibidores específicos de cinasa aurora B y paninhibidores de cinasa aurora, y similares.

Los inhibidores de proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)-gospol), GENASENSE® (G3139 u oblimersen (oligonucleótido antisentido dirigido a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565; N-(4-(4-((4'-cloro(1,1-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil-4-(((1 R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax), ABT-199 y similares.

Los inhibidores de cinasa Bcr-Abl incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y similares.

Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.

Los inhibidores de EGFR incluyen anticuerpos EGFR, ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.

Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna de HER2), APC-8024 (vacuna de HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, anticuerpos biespecíficos trifuncionales para B7.her2lgG3 y AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

Los inhibidores de histona-desacetilasa incluyen depsi péptido, LAQ-824, MS-275, trapoxin, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.

Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (anticuerpo recombinante humano para HSP-90), NCS-683664, PU24FC1, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.

Los inhibidores de proteínas inhibidoras de la apoptosis incluyen HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.

Los conjugados anticuerpo-fármaco incluyen anti-cD22-MC-MMAF, anti-cD22-MC-MMAE, anti-cD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 y similares.

Los activadores de la ruta del receptor de muerte incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que tienen como

diana TRAIL o receptores de muerte (p. ej., DR4 y DR5) tales como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.

Los inhibidores de cinesina incluyen inhibidores Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; inhibidores CENPE tales como GSK923295A y similares.

- 5 Los inhibidores de JAK-2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019 e INCB018424, y similares.

Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.

Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 que compiten con ATP, incluidos PI-103, PP242, PP30, Torin 1 y similares.

- 10 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalate), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), ibuprofeno en crema, ALEVE® (naproxeno) y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindaco), TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolaco), TORADOL® (ketorolaco), DAYPRO® (oxaprozina) y similares.

Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.

- 15 Los quimioterápicos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) heptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino, picoplatino y similares.

Los inhibidores de la cinasa tipo polo incluyen BI-2536 y similares.

Los inhibidores de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) incluyen wortmannin, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.

- 20 Los análogos de la trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.

Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), trampa del VEGF, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-806), anticuerpos específicos para ErbB3, anticuerpos específicos para BSG2, anticuerpos específicos para DLL4 y anticuerpos específicos para C-met, y similares.

- 30 Los antibióticos incluyen los antibióticos intercalantes aclarubicina, actinomicina D, anrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina liposomal), elsamitrucina, epirubicina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarcinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, estimalamer, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), cinostatina y similares.

- 35 Los inhibidores de topoisomerasa incluyen aclarubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecano, BN-80915, CAMPTOSAR® (clorhidrato de irinotecano), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecano, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecano, 10-hidroxycamptotecina, gimatecano, lurtotecano, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecano, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecano y similares.

- 40 Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos para CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-cD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos para IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, anticuerpos para CD20 de tipo I y II, y similares.

- 45 Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelin, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL® (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (carbonato de sevelámero), lasofoxifeno, acetato de leuprolide, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrate de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implante de histrelina), VETORYL® (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.

- 50 Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN®

(alitretinoína), ATRAGEN® (tretinoína liposomal), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.

Los alcaloides de plantas incluyen, sin carácter limitante, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

5 Los inhibidores de proteasoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

Los ejemplos de fármacos inmunológicos incluyen interferones y otros agentes inmunopotenciadores. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b) o interferón gamma-n1, combinaciones de estos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE®, (IFN- α), BAM-002 (glutatión oxidado), BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 del linfocito citotóxico), dacarbacina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinán, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010 (anti-cTLA-4), vacuna del melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gentuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-cL, OVAREX® (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilán, teceleucina, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Sustancia Específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleucina), ZADAXIN® (timalfasin), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) y similares.

Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o respuestas biológicas, tales como la supervivencia, crecimiento o diferenciación de células de tejido para dirigir las a que presenten actividad antitumoral, e incluyen creстина, lentinán, sizofirán, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o Arabinósido C), citosina arabinósido, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina) y similares.

25 Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptopurina).

Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibenzenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

30 Los inhibidores de ubiquitina ligasa incluyen inhibidores de MDM2, tales como nutlinas, inhibidores de NEDD8 tales como MLN4924, y similares.

La forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida también se puede utilizar como radiosensibilizadores que mejoran la eficacia de la radioterapia. Algunos ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada, no sellada, y similares.

35 Asimismo, la forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida se puede combinar con otros agentes quimioterápicos, tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de farnesiltransferasa), ADVEXIN® (vacuna de Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metilandrosta-1,4-dien-3,17-diona-), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina) BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canvaxin (vacuna), CEAVAC® (vacuna del cáncer), CELEUK® (celmoleucina), CEPLENE® (diclorohidrato de histamina), CERVARIX® (vacuna del virus del papiloma humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de traslocación de la toxina de la difteria fusionados mediante un conector de His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R™ (toxinas de la difteria), dacarbacina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (loción liposomal de T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecano), enzastaurina, EPO906 (epitilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante del papiloma humano cuadrivalente (tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna de gangliósido conjugado), GVAX® (vacuna del cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredicina besudotox), IL-13-exotoxina de pseudomonas, interferón- α , interferón- γ , JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN® (glucoronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento de vacuna del melanoma), ONCOVAX® (vacuna IL-2), ORATHECIN™ (rubitecano), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), OVAREX® MAb (anticuerpo

monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas agliconas de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna experimental del cáncer), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbacin, rebimastato, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreótido), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (*Streptomyces staurospores*), talabostato (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (diclorhidrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: portador de ADN que contiene el gen del factor de necrosis tumoral- α), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentán), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido de arsénico), VIRULIZIN®, ukrain (derivado de alcaloides de la planta celandina mayor), vitaxin (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolinio), XINLAY™ (atrasentán), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendróico), zorrubicina y similares.

La forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida también se puede coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos para tratar una afección o enfermedad inflamatoria, o enfermedad autoinmune, donde algunos ejemplos de los agentes incluyen aquellos tales como metotrexato, tofacitinib, 6-mercaptopurina, azatioprina, sulfasalazina, mesalazina, olsalazina cloroquina/ hidroxiclороquina, penicilamina, aurotiomalato (intramuscular y oral), azatioprina, cochicina, corticosteroides (orales, inhalados e inyección local), agonistas del adrenoceptor beta-2 (salbutamol, terbutalina, salmeterol), xantinas (teofilina, aminofilina), cromoglicato, nedocromilo, ketotifeno, ipratropio y oxitropio, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, AINE, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides tales como prednisolona, inhibidores de la fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización mediante citocinas proinflamatorias tales como TNF α o IL-1 (p. ej., inhibidores de cinasas NIK, IKK, p38 o MAP), inhibidores de la enzima convertora de IL-1 β , inhibidores de la señalización de linfocitos T tales como inhibidores de cinasa, inhibidores de metaloproteinasas, sulfasalazina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, receptores de citocina solubles y derivados de estos (p. ej. receptores p55 o p75 TNF solubles y los derivados p75TNFR1gG (etanercept) y P55TNFR1gG (Lenercept), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citocinas antiinflamatorias (p. ej., IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF β), celecoxib, ácido fólico, sulfato de hidroxiclороquina, rofecoxib, etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, tocilizumab, abatacept, naproxeno, valdecoxib, sulfasalazina, metilprednisolona, meloxicam, acetato de metilprednisolona, tiomalato sódico de oro, aspirina, acetónido de triamcinolona, propoxifeno napsilato/apap, folato, nabumetona, diclofenaco, piroxicam, etodolaco, diclofenaco sódico, oxaprozina, oxicodona HCl, hidrocodona bitartrato/apap, diclofenaco sódico/misoprostol, fentanil, anakinra, tramadol HCl, salsalate, sulindaco, cianocobalamina/af/piridoxina, acetaminofeno, alendronato sódico, prednisolona, cortisona, betametasona, sulfato de morfina, clorhidrato de lidocaína, indometacina, sulfato de glucosamina/condroitina, amitriptilina HCl, sulfadiazina, oxicodona HCl/acetaminofeno, olopatadina HCl misoprostol, naproxeno sódico, omeprazol, ciclofosfamida, rituximab, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, anti-IL-12, anti-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Roflumilast, agonistas de IC-485, CDC-801, S1P1 (tales como FTY720), inhibidores de la familia PKC (tales como Ruboxistaurin o AEB-071) y Mesopram. En ciertas realizaciones, las combinaciones incluyen metotrexato o leflunomida y en casos de artritis reumatoide moderada o grave, ciclosporina y anticuerpos anti-TNF según se ha destacado anteriormente.

Algunos ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la enfermedad inflamatoria intestinal con los que se puede coadministrar la forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida incluyen los siguientes: budenosida; factor de crecimiento epidérmico; corticosteroides; ciclosporina; sulfasalazina; aminosalicilatos; 6-mercaptopurina; azatioprina; metronidazol; inhibidores de la lipogenasa; mesalamina; olsalazina; balsalazida; antioxidantes; inhibidores de tromboxano; antagonistas del receptor de IL-1; anticuerpos monoclonales anti-IL-1 β ; anticuerpos monoclonales anti-IL-6; factores de crecimiento; inhibidores de elastasa; compuestos de piridinilimidazol; anticuerpos o antagonistas de otras citocinas o factores de crecimiento humanos, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-23, EMAP-II, GM-cSF, FGF y PDGF; moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 u otros ligandos; metotrexato; ciclosporina; FK506; rapamicina; micofenolato de mofetilo; leflunomida; AINE, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides tales como prednisolona; inhibidores de la fosfodiesterasa; agonistas de adenosina; agentes antitrombóticos; inhibidores del complemento; agentes adrenérgicos; agentes que interfieren con la señalización mediante citocinas proinflamatorias tales como TNF α o IL-1 (p. ej., inhibidores de cinasas NIK, IKK o MAP); inhibidores de la enzima convertora de IL-1 β ; inhibidores de la enzima convertora de TNF α ; inhibidores de la señalización de linfocitos T tales como inhibidores de cinasa; inhibidores de metaloproteinasas; sulfasalazina; azatioprina; 6-mercaptopurinas; inhibidores de la enzima convertora de angiotensina; receptores de citocina solubles y derivados de estos (p.ej., receptores p75 TNF o p55 solubles, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citocinas antiinflamatorias (p.ej., IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF β). Los ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para la enfermedad de Crohn con los que se puede combinar la forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida incluyen los siguientes: antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, D2E7 (adalimumab), CA2 (infliximab),

CDP571, construcciones TNFR-Ig, inhibidores de p75TNFRlgG (etanercept) y p55TNFRlgG (LENERCEPT™) e inhibidores de PDE4. La forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida se puede combinar con corticosteroides, por ejemplo, budenosida y dexametasona; sulfasalazina; ácido 5-aminosalicílico; olsalazina y agentes que interfieren con la síntesis o acción de citocinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 (3 e IL-1ra; inhibidores de la señalización de linfocitos T, por ejemplo, inhibidores de tirosina cinasa; 6-mercaptopurina; IL-11; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptopurina; infliximab; succinato sódico de metilprednisolona; difenoxilato/sulfato de atropina; clorhidrato de loperamida; metotrexato; omeprazol; folato; ciprofloxacina/dextrosa-agua; bitartrato de hidrocodona/apap; clorhidrato de tetraciclina; fluocinonida; metronidazol; timerosal/ácido bórico; colestiramina/sacarosa; clorhidrato de ciprofloxacina; sulfato de hiosciamina; clorhidrato de meperidina; clorhidrato de midazolam; oxicodona HCl/acetaminofeno; clorhidrato de prometazina; fosfato sódico; sulfametoxazol/trimetoprima; celecoxib; policarbofil; napsilato de propoxifeno; hidrocortisona; multivitaminas; balsalazida disódica; fosfato de codeína/apap; colesevelam HCl; cianocobalamina; ácido fólico; levofloxacina; metilprednisolona; natalizumab e interferón-gamma.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple con los que se puede coadministrar la forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida incluyen los siguientes: corticosteroides; prednisolona; metilprednisolona; azatioprina; ciclofosfamida; ciclosporina; metotrexato; 4-aminopiridina; tizanidina; interferón-β1a (AVONEX®, Biogen); interferón-β1b (BETASERON®, Chiron/Berlex); interferón α-n3 (Interferon Sciences/Fujimoto), Interferón-α (Alfa Wassermann/J&J), interferón β1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), peginterferón α 2b (Enzon/Schering-Plough), Copolímero 1 (Cop-1; COPAX-ONE®, Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); oxígeno hiperbárico; inmunoglobulina intravenosa; cladribina; anticuerpos o antagonistas de otras citocinas o factores de crecimiento humanos y sus receptores, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EM-AP-II, GM-cSF, FGF y PDGF. La forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida se puede combinar con anticuerpos para moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 o sus ligandos. La forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida también se puede combinar con agentes tales como metotrexato, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato de mofetilo, leflunomida, un agonista de S1P1, AINE, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides tales como prednisolona, inhibidores de la fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización mediante citocinas proinflamatorias tales como TNFα o IL-1 (p. ej., inhibidores de las cinasas NIK, IKK, p38 o MAP), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de TACE, inhibidores de la señalización de células T tales como inhibidores de cinasa, inhibidores de metaloproteínasa, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores de citocina solubles y derivados de estos (p.ej., receptores p55 o p75TNF solubles, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citocinas antiinflamatorias (p. ej. IL-4, IL-10, IL-13 y TGFβ).

La forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida también se puede coadministrar con agentes tales como alemtuzumab, dronabinol, daclizumab, mitoxantrona, clorhidrato de xaliprodeno, fampridina, acetato de glatiramer, natalizumab, sinabidol, inmunocina-α NNSO3, ABR-215062, Anergix.MS, antagonistas del receptor de quemocina, BBR-2778, calagualina, CPI-1189, LEM (mitoxantrona encapsulada en liposomas), THC-cBD (agonista de cannabinoides), MBP-8298, mesopram (inhibidor de PDE4), MNA-715, anticuerpo anti receptor de IL-6, neurovax, pirfenidona allotrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, talampanel, teriflunomida, TGF-beta2, tiplimotida, antagonistas de VLA-4 (por ejemplo, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), antagonistas de interferón gamma y agonistas de IL-4.

Algunos ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la espondilitis anquilosante con los que se puede coadministrar la forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida incluyen los siguientes: ibuprofeno, diclofenaco, misoprostol, naproxeno, meloxicam, indometacina, diclofenaco, celecoxib, rofecoxib, sulfasalazina, metotrexato, azatioprina, minociclina, prednisona y anticuerpos anti-TNF, D2E7 (HUMIRA®), CA2 (infliximab), CDP 571, construcciones TNFR-Ig (p75TNFRlgG (ENBREL®) y p55TNFRlgG (LENERCEPT®).

Algunos ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para el asma con los que se puede coadministrar la forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida incluyen los siguientes: albuterol, salmeterol/fluticasona, montelukast sódico, propionato de fluticasona, budesonida, prednisona, xinafoato de salmeterol, levalbuterol HCl, sulfato de albuterol/ipratropio, fosfato sódico de prednisolona, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, bromuro de ipratropio, azitromicina, acetato de pirbuterol, prednisolona, teofilina anhidra, succinato sódico de metilprednisolona, claritromicina, zafirlukast, fumarato de formoterol, vacuna del virus de la gripe, amoxicilina trihidrato, flunisolide, inyección contra la alergia, cromolín sódico, clorhidrato de fexofenadina, flunisolide/mentol, amoxicilina/clavulanato, levofloxacina, inhaladores, guaifenesina, fosfato sódico de dexametasona, moxifloxacina HCl, hclato de doxiciclina, guaifenesina/d-metorfano, p-efedrina/cod/clorfenir, gatifloxacina, clorhidrato de cetirizina, furoato de mometasona, xinafoato de salmeterol,

benzonatato, cefalexina, pe/hidrocodona/clorfenir, cetirizina HCl/pseudoefed, fenilefrina/cod/prometazina, codeína/prometazina, cefprozil, dexametasona, guaifenesina/pseudoefedrina, clorfenamina/hidrocodona, nedocromil sódico, sulfato de terbutalina, epinefrina, metilprednisolona, anticuerpo anti-IL-13 y sulfato de metaproterenol.

5 Algunos ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la EPOC con los que se puede coadministrar la forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida incluyen los siguientes: sulfato de albuterol/ipratopio, bromuro de ipratopio, salmeterol/fluticasona, albuterol, xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona, prednisona, teofilina anhidra, succinato sódico de metilprednisolona, montelukast sódico, budesonida, fumarato de formoterol, acetónido de triamcinolona, levofloxacina, guaifenesina, azitromicina, dipropionato de beclometasona, levalbuterol HCl, flunisolide, ceftriaxona
10 sódica, amoxicilina trihidrato, gatifloxacina, zafirlukast, amoxicilina/clavulanato, flunisolide/mentol, clorfeniramina/hidrocodona, sulfato de metaproterenol, metilprednisolona, furoato de mometasona, p-efedrina/cod/clorfenir, acetato de pirbuterol, p-efedrina/loratadina, sulfato de terbutalina, bromuro de tiotropio, (R,R)-formoterol, ATGAT, cilomilast y roflumilast.

15 Algunos ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la psoriasis con los que se puede coadministrar la forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida incluyen los siguientes: calcipotriene, propionato de clobetasol, acetónido de triamcinolona, propionato de halobetasol, tazaroteno, metotrexato, flucinonida, dipropionato de betametasona aumentada, acetónido de fluocinolona, acitretina, champú de brea, valerato de betametasona, furoato de mometasona, ketoconazol, pramoxina/fluocinolona, valerato de hidrocortisona, flurandrenolide, urea, betametasona, propionato de clobetasol/emol, propionato de fluticasona, azitromicina, hidrocortisona, fórmula hidratante, ácido fólico, desonida, pimecrolimus, brea de hulla, diacetato de diflorasona, folato de etanercept, ácido láctico, metoxsaleno, hc/subgalato de bismuto/znox/resor, acetato de metilprednisolona, prednisona, protector solar, halcinonida, ácido salicílico, antralina, pivalato de clorcortolona, extracto de hulla, brea de hulla/ácido salicílico, brea de hulla/ácido salicílico/azufre, desoximetasona, diazepam, emoliente, flucinonida/emoliente, aceite mineral/aceite de ricino/lact. Na, aceite mineral/aceite de maní, petróleo/miristato de isopropilo, psoraleno, ácido salicílico, jabón/tribromsalano, timerosal/ácido bórico, celecoxib, infliximab, ciclosporina, alefacept, efalizumab, tacrolímús, pimecrolímús, PUVA, UVB, sulfasalazina, ABT-874 y ustekinumab.

20 Algunos ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la artritis psoriásica con los que se puede coadministrar la forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida incluyen los siguientes: metotrexato, etanercept, rofecoxib, celecoxib, ácido fólico, sulfasalazina, naproxeno, leflunomida, acetato de metilprednisolona, indometacina, sulfato de hidroxiclороquina, prednisona, sulindaco, dipropionato de betametasona aumentada, infliximab, metotrexato, folato, acetónido de triamcinolona, diclofenaco, dimetilsulfóxido, piroxicam, diclofenaco sódico, ketoprofeno, meloxicam, metilprednisolona, nabumetona, tolmetín sódico, calcipotriol, ciclosporina, diclofenaco sódico/misoprostol, flucinonida, sulfato de glucosamina, tiomalato sódico de oro, bitartrato de hidrocodona/apap, ibuprofeno, risedronato sódico, sulfadiazina, tioguanina, valdecoxib, alefacept, D2E7 (adalimumab) y efalizumab.

25 Algunos ejemplos de agentes terapéuticos para LES (lupus) con los que se puede coadministrar la forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida incluyen los siguientes: AINE, por ejemplo, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina; inhibidores de COX2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib; antimaláricos, por ejemplo, hidroxiclороquina; esteroides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, budenosida, dexametasona; citotóxicos, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, metotrexato; inhibidores de PDE4 o inhibidor de la síntesis de purina, por ejemplo Cellcept®. La forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida también se puede combinar con agentes tales como sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran® y agentes que interfieren con la síntesis, producción o acción de citocinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de caspasa como inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β e IL-1ra. La forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida también se puede utilizar con inhibidores de la señalización de linfocitos T, por ejemplo, inhibidores de tirosina cinasa; o moléculas que tienen como diana moléculas de activación de linfocitos T, por ejemplo, CT-LA-4-IgG o anticuerpos de la familia anti-B7, anticuerpos de la familia anti-PD-1. La forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida se puede combinar con anticuerpos anti-citocina o IL-11, por ejemplo, fonotolizumab (anticuerpo anti-IFNγ) o anticuerpos receptores anti-receptor, por ejemplo, anticuerpo anti-receptor de IL-6 y anticuerpos para moléculas de la superficie de linfocitos B. La forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida también se puede utilizar con LJP 394 (abetimus), agentes que merman o inactivan linfocitos B, por ejemplo, Rituximab (anticuerpo anti-cD20), linfoestat-B (anticuerpo anti-BlyS), antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, D2E7 (adalimumab), CA2 (infliximab), CDP 571, construcciones TNFR-Ig, (p75TNFR-IgG (etanercept) y p55TNFR-IgG (LENERCEPT™).

30 La forma cristalina II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida también se puede coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más

agentes utilizados en la prevención o tratamiento del SIDA, donde algunos ejemplos de estos agentes incluyen: inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inmunomoduladores y otros fármacos retrovirales. Algunos ejemplos de inhibidores de la transcriptasa inversa incluyen, sin carácter limitante, abacavir, adefovir, didanosina, dipivoxil, delavirdina, efavirenz, emtricitabina, lamivudina, nevirapina, rilpivirina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina. Algunos ejemplos de inhibidores de la proteasa incluyen, sin carácter limitante, amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y tipranavir. Algunos ejemplos de otros fármacos retrovirales incluyen, sin carácter limitante, elvitegravir, enfuvirtida, maraviroc y raltegravir.

La forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida se puede coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos para prevenir o tratar la diabetes tipo II, esteatosis hepática, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y trastornos relacionados, donde algunos ejemplos de estos agentes incluyen, sin carácter limitante, insulina e insulinas que se han modificado para mejorar la duración de su acción en el cuerpo; agentes que estimulan la secreción de insulina tales como acetohexamida, clorpropamida, gliburida, glimepirida, glipezida, glicazida, glicopiramida, gliquidona, rapaglinida, nataglinida, tolazamida y tolbutamida; agentes que son agonistas del péptido similar al glucagón tales como exanatida, liraglutida y taspoglutida; agentes que inhiben la dipeptidil-peptidasa IV tales como vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, allogliptina y septagliptina; agentes que se unen al receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas tales como rosiglitazona y pioglitazona; agentes que disminuyen la resistencia a la insulina tales como metformina; agentes que reducen la absorción de glucosa en el intestino delgado tales como acarbosa, miglitol y voglibosa.

La forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida se puede coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos para prevenir o tratar los trastornos renales agudos y las enfermedades renales crónicas, donde algunos ejemplos de estos agentes incluyen, sin carácter limitante, dopamina, diuréticos tales como furosemida, bumetanida, tiazida y similares, manitol, gluconato cálcico, bicarbonato sódico, albuterol, paricalcitol, doxercalciferol, cinacalcet y bardoxolone de metilo.

Los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento” se refieren a un método para aliviar o revocar una enfermedad y/o los síntomas que la acompañan.

Los términos y expresiones “prevenir”, “que previene” y “prevención” se refieren a un método para prevenir la aparición de una enfermedad y/o los síntomas que la acompañan o impedir que un sujeto contraiga una enfermedad. Según se utilizan en la presente, “prevenir”, “que previene” y “prevención” también incluyen el retraso de la aparición de la enfermedad y/o los síntomas que la acompañan y la reducción del riesgo de que un sujeto contraiga una enfermedad.

La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” indica una cantidad de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, suficiente para prevenir el desarrollo de o para aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas de la afección o trastorno que se está tratando, cuando se administra solo o junto con otro agente farmacéutico o tratamiento a un sujeto particular o una población sujeto. Por ejemplo, en un ser humano u otro mamífero, se puede determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de forma experimental en un laboratorio o en un ámbito clínico, o puede ser la cantidad requerida por las directrices de la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos, o cualquier agencia extranjera equivalente, para la enfermedad y sujeto particular que se esté tratando.

Se pretende que el término “sujeto” en la presente se refiera a animales tales como mamíferos, incluidos, sin carácter limitante, primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En algunas realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

Los siguientes Ejemplos se pueden emplear para fines ilustrativos y no se debería considerar que limitan el alcance de la invención.

EJEMPLOS

Difracción de rayos X (DRXP)

Los datos de DRXP se registraron utilizando un difractómetro G3000 (Inel Corp., Ardenay, Francia) equipado con un detector sensible a la posición curvo y una óptica de haz paralelo. El difractómetro se utilizó con un tubo de ánodo de cobre (1.5 kW foco fino) a 40 kV y 30 mA. Un monocromador de haz incidente de germanio proporcionó radiación monocromática. El difractómetro se calibró utilizando el haz directo atenuado a intervalos de un grado. La calibración se comprobó utilizando un estándar de referencia para la posición de la línea de polvo de silicio (NIST 640c). El instrumento se controló por ordenador utilizando el software Symphonix (Inel Corp., Ardenay, Francia) y los datos se analizaron utilizando el software Jade (versión 9, Materials Data, Inc. Livermore, CA). La muestra se cargó en portamuestras de aluminio y se niveló con un portaobjetos. La muestra se irradió con rayos X en la banda $K_{\alpha 1}$ del

cobre con el tubo de rayos X funcionando a 40 kV y 30 mA.

Los patrones de DRXP se muestran en las Figuras 1 y 4. Las Tablas mostradas más adelante incluyen los análisis y se proporcionan con los siguientes datos aproximados: posiciones 2θ e intensidades relativas utilizando la altura de pico para medir el % de altura (A %) en recuentos por segundo.

5 Calorimetría diferencial de barrido (CDB)

Se utilizó un CDB (Q-2000, TA Instruments, New Castle, DE) equipado con el software Universal Analysis 2000 (Versión 4.5A, TA Instruments, New Castle, DE) para determinar las curvas térmicas de CDB. El eje de temperatura se calibró con estándares de bifenilo, indio y estaño. La constante de celda se calibró con indio. A menos que se especifique lo contrario, la muestra (2-5 mg) se encapsuló en un crisol de aluminio ventilado y se calentó a una tasa de 10 °C/min con un flujo de nitrógeno gaseoso de 50 mL/min durante el estudio.

Análisis termogravimétrico (ATG)

Las curvas de ATG se registraron en una balanza térmica (Q-500, TA Instruments, New Castle, DE) equipada con un analizador de datos (Universal Analysis 2000, versión 4.5A, TA Instruments, New Castle, DE). Durante los experimentos, el horno se purgó con 60 mL/min de nitrógeno, mientras que la cámara de la balanza se purgó con 40 mL/min. La temperatura del horno de ATG se calibró utilizando las temperaturas de Curie del aluminio y del níquel. El tamaño de muestra varió entre 2 y 20 mg y se utilizó una tasa de calentamiento de 10 °C/min.

Preparación de la Forma I de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

Paso 1A

Se calentó una mezcla de 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (15 g, 68 mmol), 2,4-difluorofenol (7.82 mL, 82 mmol) y carbonato de cesio (26.7 g, 82 mmol) en sulfóxido de dimetilo (75 mL) a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (1000 mL) y cloruro sódico acuoso saturado (1000 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron (sulfato magnésico anhidro), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxi)-4-nitrobenzoceno (22.5 g, cuantitativo).

Paso 2A

Se calentó una mezcla de 2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxi)-4-nitrobenzoceno (22.5 g, 68.2 mmol), hierro en polvo (19.04 g, 341 mmol) y cloruro amónico (7.30 g, 136 mmol) en tetrahidrofurano (117 mL), etanol (117 mL) y agua (39.0 mL) a reflujo a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió ligeramente por debajo de la temperatura de reflujo, se filtró a través de celite y la pasta del filtrado se lavó con metanol caliente (3x50 mL). La disolución resultante se concentró a presión reducida y a continuación se neutralizó hasta un pH de 8 con bicarbonato sódico saturado (150 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía FLASH (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/hexano 0-15%) para dar 3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)anilina (16.8 g, rendimiento de 82%).

Paso 3A

Se disolvió 5-bromo-2-metoxi-4-metil-3-nitropiridina (15.0 g, 60.7 mmol) en dimetilformamida (300 mL) y se añadió metilato de litio (6.07 mL, 60.7 mmol, 1 M). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C. A esta mezcla se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (64.5 mL, 486 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua cuidadosamente (300 mL, exotérmica). El precipitado resultante se recolectó mediante filtración a vacío, se lavó con agua y se secó para dar (E)2-(5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridin-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (13.9 g, 45.9 mmol, rendimiento de 76%).

Paso 4A

Se añadieron (E)2-(5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridin-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (13.9 g, 45.8 mmol) y acetato de etilo (150 mL) sobre Ni-Raney 2800 (prelavado con etanol), en suspensión densa en agua, (6.9 g, 118 mmol) en una botella a presión de acero inoxidable y se agitó durante 30 minutos a 30 psi de hidrógeno y a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y concentró. El residuo se lavó disgregándolo con diclorometano y el sólido se recolectó mediante filtración para dar 4-bromo-7-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (5.82 g). Las aguas madre se evaporaron y el residuo se lavó disgregándolo de nuevo con diclorometano y se filtró para dar 1.63 g adicionales de 4-bromo-7-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina. Rendimiento total = 7.45 g, rendimiento de 72%.

Paso 5A

Se agitó una disolución de 4-bromo-7-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (7.42 g, 32.7 mmol) en dimetilformamida (235 mL) a temperatura ambiente. Se añadió hidruro sódico (1.18 g, 1.96 g de dispersión al 60% en aceite, 49.0 mmol) a esta disolución y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió cloruro de *p*-toluensulfonilo (9.35 g, 49.0 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se desactivó cuidadosamente con agua y el sólido beige resultante se recolectó mediante filtración a vacío en un embudo Buchner y se lavó con agua. El sólido se recolectó y se secó en un horno de vacío a 50 °C para dar 12.4 g (100%) de 4-bromo-7-metoxi-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina.

Paso 6A

Se agitó una disolución de 4-bromo-7-metoxi-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (12.4 g, 32.6 mmol) en dioxano (140 mL) a temperatura ambiente. Se añadió HCl 4 M en dioxano (140 mL) a esta disolución. Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se lavó disgregándolo con éter dietílico, se filtró y se lavó con más éter dietílico, y se secó para dar 4-bromo-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-(6*H*)-ona (11.23 g, 30.6 mmol, rendimiento de 94%) como un sólido beige.

Paso 7A

Se añadió hidruro sódico (0.875 g, 36.5 mmol, 1.46 g de una dispersión al 60% en aceite) a una disolución agitada de 4-bromo-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona (11.2 g, 30.4 mmol) en dimetilformamida (217 mL) en nitrógeno. Tras 30 minutos, se añadió yodometano (2.27 mL, 36.5 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Al añadir agua (250 mL) se formó un precipitado. El precipitado se recolectó mediante filtración a vacío, se lavó con agua (50 mL) y se secó en un horno de vacío a 55 °C durante la noche para dar 11.2 g de 4-bromo-6-metil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona (96%).

Paso 8A

Se combinaron 4-bromo-6-metil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona (6.55 g, 17.2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (8.73 g, 34.4 mmol), acetato potásico (3.71 g, 37.8 mmol), tris-(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.393 g, 0.430 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (X-PHOS, 0.819 g, 1.72 mmol) y se purgaron con argón durante 1 hora con agitación. Se purgó el dioxano (86 mL) con nitrógeno durante 1 hora, se transfirió mediante cánula en atmósfera de nitrógeno a los componentes sólidos y la mezcla se calentó en argón a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo y agua, y se filtró en celite. La fase de acetato de etilo se lavó dos veces con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 25-80% de acetato de etilo en hexano). El material resultante de la cromatografía se lavó disgregándolo con una cantidad mínima de hexanos (30 mL) y el sólido particulado se recolectó mediante filtración, se lavó con una cantidad mínima de hexanos y se secó hasta que la masa fue constante para proporcionar 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona (5.4 g, 73%).

Paso 9A

Una mezcla de 3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)anilina (5.0 g, 11.67 mmol), 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona (3.85 g, 12.84 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfanadamantano (0.399 g, 1.366 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.321 g, 0.350 mmol) y fosfato potásico (6.19 g, 29.2 mmol) en dioxano (50 mL) y agua (12.5 mL) se desgasificó y se rellenó con nitrógeno varias veces. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna FLASH (gel de sílice, 60% de acetato de etilo/hexanos) para dar 4-(5-amino-2-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-6-metil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona (4.40 g, rendimiento de 72.3%).

Paso 10A

Se enfrió una disolución de 4-(5-amino-2-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-6-metil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona (4.35 g, 8.34 mmol) en diclorometano (50 mL) hasta 0 °C. A esta disolución se añadió cloruro de etanosulfonilo (2.37 mL, 25.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía FLASH (gel de sílice, 80% de acetato de etilo/hexanos) para dar *N*-(4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil)-*N*-(etilsulfonil)etanosulfonamida (5.34 g, rendimiento de 91%).

Paso 11A

Se calentó una mezcla de *N*-(4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil)-*N*-(etilsulfonil)jetanosulfonamida (5.3 g, 7.5 mmol), hidróxido potásico (8.43 g, 150 mmol) y bromuro de *N,N,N*-trimetilhexadecan-1-amonio (0.137 g, 0.375 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) y agua (30 mL) a 90 °C durante 16 horas. El tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se neutralizó a pH = 7 utilizando HCl al 10%. La fase acuosa se extrajo a continuación con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía FLASH (gel de sílice, acetato de etilo). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. El residuo se lavó disgregándolo con 20 mL de acetonitrilo para dar la Forma I de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida (2.82 g, rendimiento de 82%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 3.11 (c, J = 7.3 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 6.27 - 6.22 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 - 6.93 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 9.77 (s, 1H), 12.04 (sa, 1H). MS (ESI+) *m/z* 460.1 (M+H)⁺.

Los análisis de DRXP del sólido de la Forma I proporcionaron los picos de difracción de rayos X enumerados en la Tabla 1. Se eliminó una parte del sólido de la Forma I, se calentó a 190 °C y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Cuando se analizó el material resultante mediante DRXP proporcionó los picos de difracción de rayos X enumerados en la Tabla 2. El termograma de CDB para este material se ilustra en la Figura 2. La fusión de la Forma I tuvo lugar a aproximadamente 238.30 °C. La curva de ATG para este material se ilustra en la Figura 3.

Las características térmicas representativas de la Forma II se muestran las Figuras 5 y 6. La fusión de la Forma II tuvo lugar a aproximadamente 241.15 °C.

Tabla 1: Listado de picos de la Forma I de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida

Posición de pico (° 2θ)	Intensidad relativa
8.5	100.0
10.8	23.0
11.1	7.9
11.3	12.5
11.7	12.0
12.9	7.4
13.8	3.7
14.4	18.7
15.0	2.0
16.2	3.0
16.5	3.6
17.1	11.4
17.3	15.0
17.4	6.2
17.8	4.3
18.5	13.9
18.8	14.1
19.3	9.0
19.5	26.8
20.2	8.7
20.6	30.2
21.5	18.8
22.6	19.5
23.2	9.8

Posición de pico (° 2θ)	Intensidad relativa
23.5	20.7
23.9	3.4
24.4	12.3
25.1	15.2

Tabla 2: Listado de picos de la Forma I de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

Posición de pico (° 2θ)	Intensidad relativa
8.5	100.0
10.8	22.0
11.1	8.5
11.3	14.9
11.7	13.2
13.0	6.2
13.8	3.2
14.5	21.7
15.1	3.1
16.2	2.8
16.6	3.3
17.1	12.3
17.4	18.4
17.5	7.6
17.9	4.6
18.5	14.9
18.9	16.1
19.4	10.0
19.6	33.9
20.3	8.5
20.7	35.6
21.6	20.5
22.7	21.7
23.3	10.6
23.6	21.5
23.9	3.8
24.5	10.1
25.2	18.7

5 **Preparación de la Forma II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida**

Paso 1B

Se agitaron 3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)anilina (3.24 g, 10.80 mmol) y trietilamina (4.37 g, 43.2 mmol) en diclorometano (48.1 mL) a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de etanosulfonilo (4.16 g, 32.4 mmol) gota a gota y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron dioxano (24 mL) e hidróxido sódico (10% p/v, 12 mL, 0.427 mmol) y la disolución se calentó hasta 70 °C durante 1 hora. La disolución se neutralizó a un pH de aproximadamente 7 con NH₄Cl acuoso saturado (200 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x125 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄ anhidro), se filtraron y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía FLASH (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo 0-50%) para proporcionar N-(3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)etanosulfonamida (1.4 g, 3.57 mmol, rendimiento de 33.1 %).

Paso 2B

Una mezcla de 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona (6.00 g, 14.0 mmol), N-(3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)etanosulfonamida (5.77 g, 14.7 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfoadamantano (0.205 g, 0.700 mmol), tris(dibencilidienacetona)dipaladio(0) (0.321 g, 0.350 mmol) y fosfato potásico (2.97 g, 14.0 mmol) se combinó y se purgó con argón durante 30 minutos. Se purgó una mezcla de dioxano (60 mL) y agua (15 mL) con nitrógeno durante 30 minutos y se transfirió con una jeringa al recipiente de reacción en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico anhidro), se trató con gel de sílice (2-4 g) durante 45 minutos, se filtró y se concentró para proporcionar N-(4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil)etanosulfonamida (8 g, 13.04 mmol, rendimiento de 93%).

Paso 3B

Se combinaron N-(4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil)etanosulfonamida (8.0 g, 13 mmol) bromuro de N,N,N-trimetilhexadecan-1-amonio (0.238 g, 0.652 mmol) e hidróxido potásico (11.9 g, 211 mmol) en tetrahydrofurano (66 mL) y agua (22 mL), y la mezcla se calentó a 100 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua, y el pH se ajustó a aproximadamente 7 mediante la adición cuidadosa de HCl concentrado. La fase orgánica se separó, se lavó tres veces con cloruro sódico acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄ anhidro), se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en diclorometano y se calentó a reflujo durante 4 horas y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido resultante se aisló mediante filtración y se lavó con diclorometano y hexanos para proporcionar una mezcla de la Forma I y la Forma II de N-(4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil)etanosulfonamida (4.2 g, 9.14 mmol, rendimiento de 70.1%).

Paso 4B

Una parte de la mezcla de la Forma I y Forma II del paso 3B (7.5 g, 16.32 mmol) se disolvió en una mezcla de disolvente de etanol (50 mL) y acetato de etilo (1500 mL) en ebullición. El calentamiento se interrumpió y la disolución caliente se trató con gel de sílice funcionalizada con 3-mercaptopropilo (Aldrich, número de catálogo 538086, 10 g) y Darco G-60 (10 g), se agitó durante 20 minutos, se filtró a través de un lecho de celite de 0.5 pulgadas de profundidad y el filtrado se concentró. El sólido resultante se agitó en etanol a reflujo (150 mL) durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se recolectó mediante filtración y se secó hasta que la masa fue constante (6.517 g, 87% de recuperación) para dar la Forma II de N-(4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil)etanosulfonamida.

El sólido de la Forma II da los picos de difracción de rayos X enumerados en la Tabla 3. Una parte del sólido de la Forma II generado en el paso 4B anterior se eliminó, se calentó hasta 190 °C y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Al analizar el sólido resultante mediante DRXP proporcionó los picos de difracción de rayos X enumerados en la Tabla 4. El termograma de CDB para este material se ilustra en la Figura 5. La fusión de la Forma II tuvo lugar a aproximadamente 241.15 °C. La curva de ATG para este material se ilustra en la Figura 6.

Tabla 3: Listado de picos de la Forma II de N-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

Posición de pico (° 2 θ)	Intensidad relativa
6.2	11.7
9.0	6.7
11.0	5.4
12.2	18.4
12.6	16.2

Posición de pico (° 2θ)	Intensidad relativa
13.1	48.1
14.1	12.1
15.5	5.8
16.3	13.0
16.5	16.9
16.9	23.2
17.8	32.7
18.0	100.0
18.3	15.3
18.9	60.1
20.4	8.7
21.0	13.5
21.6	13.5
21.8	29.7
22.1	24.3
22.9	8.9
23.2	6.2
24.4	11.0
24.6	16.0
25.5	19.6
26.3	30.1
26.9	20.2
27.2	12.1

Tabla 4: Listado de picos de la Forma II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida

Posición de pico (° 2θ)	Intensidad relativa
6.2	10.1
9.0	6.9
11.0	5.1
12.3	20.3
12.6	19.7
13.1	50.5
14.1	13.5
15.6	5.1
16.4	17.5
16.5	20.3
16.9	24.1
17.8	33.2
18.1	100.0
18.3	14.2

ES 2 636 939 T3

Posición de pico (° 2θ)	Intensidad relativa
18.9	70.0
20.4	8.3
21.1	15.8
21.6	14.9
21.8	36.2
22.1	25.5
22.9	10.3
23.2	6.1
24.4	13.2
24.7	17.0
25.6	26.4
26.3	41.9
27.0	21.9
27.3	12.4

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma cristalina aislada de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida, donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más valores de pico en $2\theta \pm 0.2$ seleccionados del grupo constituido por: 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 15.6 °, 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °.
- 10 2. Una forma cristalina aislada de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida, de acuerdo con la reivindicación 1, donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores de pico en $2\theta \pm 0.2$: 6.2 °, 9.0 °, 11.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 13.1 °, 14.1 °, 15.6 °, 16.4 °, 16.5 °, 16.9 °, 17.8 °, 18.1 °, 18.3 °, 18.9 °, 20.4 °, 21.1 °, 21.6 °, 21.8 °, 22.1 °, 22.9 °, 23.2 °, 24.4 °, 24.7 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °.
- 15 3. La forma cristalina de la reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres, cuatro, cinco o seis valores de pico en $2\theta \pm 0.2$ seleccionados del grupo constituido por: 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 15.6 °, 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °.
- 20 4. La forma cristalina de la reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende seis valores de pico en $2\theta \pm 0.2$ seleccionados del grupo constituido por: 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 15.6 °, 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °.
- 25 5. La forma cristalina de la reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco valores de pico en $2\theta \pm 0.2$ seleccionados del grupo constituido por: 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 15.6 °, 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °.
- 30 6. La forma cristalina de la reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cuatro valores de pico en $2\theta \pm 0.2$ seleccionados del grupo constituido por: 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 15.6 °, 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °.
- 35 7. La forma cristalina de la reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres valores de pico en $2\theta \pm 0.2$ seleccionados del grupo constituido por: 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 15.6 °, 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °.
- 40 8. La forma cristalina de la reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores de pico en $2\theta \pm 0$: 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 ° y 15.6 °.
- 45 9. La forma cristalina de la reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores de pico en $2\theta \pm 0.2$: 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °.
- 50 10. La forma cristalina de la reivindicación 2 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende valores de pico ± 0.2 en las posiciones 2θ 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 13.1 °, 14.1 °, 16.4 °, 16.5 °, 16.9 °, 17.8 °, 18.1 °, 18.3 ° y 18.9 °.
- 55 11. La forma cristalina de la reivindicación 2 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende valores de pico ± 0.2 en las posiciones 2θ 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 13.1 °, 14.1 °, 18.1 ° y 18.9 °.
- 60 12. La forma cristalina de la reivindicación 2 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende valores de pico ± 0.2 en las posiciones 2θ 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 13.1 ° y 18.1 °.
- 65 13. La forma cristalina de la reivindicación 2 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende valores de pico ± 0.2 en las posiciones 2θ 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 13.1 ° y 18.1 °.
- 70 14. La forma cristalina de la reivindicación 1 que tiene una endoterma en el termograma de calorimetría diferencial de barrido entre 240 y 242 °C.
- 75 15. La forma cristalina de la reivindicación 1 que tiene una endoterma en el termograma de calorimetría diferencial de barrido a aproximadamente 241 °C.
- 80 16. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina aislada de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
- 85 17. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 y al

menos un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para tratar el cáncer en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que lo necesite.

- 5
18. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 17 donde el cáncer se selecciona del grupo constituido por: neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de linfocitos T, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma difuso de linfocitos B grandes, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer endometrial, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer esofágico, cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, glioblastoma, gliosarcoma, enfermedad de cadenas pesadas, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata hormonorresistente, leiomiomasarcoma, leucemia, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagioendoteliosarcoma, linfagiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (hodgkiniano y no hodgkiniano), tumores malignos y trastornos hiperproliferativos de vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, tumores malignos linfoides con origen en linfocitos B o linfocitos T, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, carcinoma de la línea media NUT (NMC), cáncer de pulmón no microcítico, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma pulmonar microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumores testiculares, cáncer uterino y tumor de Wilm.
19. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida y un portador farmacéuticamente aceptable, que comprende:
- mezclar una forma cristalina aislada de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida, donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más valores de pico en $2\theta \pm 0.2$ seleccionados del grupo constituido por: 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 15.6 °, 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °, con un portador farmacéuticamente aceptable.
20. Una composición que comprende más del 90% (p/p) de la forma cristalina II de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida, donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más valores de pico en $2\theta \pm 0.2$ seleccionados del grupo constituido por: 6.2 °, 9.0 °, 12.3 °, 12.6 °, 15.6 °, 22.1 °, 25.6 °, 26.3 °, 27.0 ° y 27.3 °.
21. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para tratar una afección o enfermedad renal aguda en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite, donde dicha afección o enfermedad renal aguda se selecciona del grupo constituido por: enfermedad renal inducida por isquemia-reperusión, enfermedad renal inducida por cirugía cardíaca y mayor, enfermedad renal inducida por intervención coronaria percutánea, enfermedad renal inducida por un agente de radiocontraste, enfermedad renal inducida por sepsis, enfermedad renal inducida por neumonía y enfermedad renal inducida por toxicidad de fármacos.
22. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]jetanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para tratar una afección o enfermedad renal crónica en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente

- eficaz de una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite, donde dicha afección o enfermedad renal crónica se selecciona del grupo constituido por: nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, nefropatía asociada al VIH, glomerulonefritis, nefritis lúpica, nefropatía por IgA, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis membranosa, enfermedad de cambios mínimos, enfermedad del riñón poliquístico y nefritis tubulointersticial.
- 5
23. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite, donde dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo constituido por enfermedad de Addison, gota aguda, espondilitis anquilosante, asma, aterosclerosis, enfermedad de Behcet, enfermedades ampollas de la piel, miopatía cardíaca, hipertrofia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Crohn, dermatitis, eccema, arteritis de células gigantes, glomerulonefritis, fallo cardíaco, hepatitis, hipofisitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Kawasaki, nefritis lúpica, esclerosis múltiple, miocarditis, miositis, nefritis, rechazo al trasplante de órganos, osteoartritis, pancreatitis, pericarditis, poliarteritis nodosa, neumonitis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, escleritis, colangitis esclerosante, sepsis, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, choque tóxico, tiroiditis, diabetes tipo I, colitis ulcerosa, uveítis, vitiligo, vasculitis y granulomatosis de Wegener.
- 10
- 15
- 20
24. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para tratar un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite.
- 25
- 30
25. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite, donde dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo constituido por: obesidad, dislipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad de Alzheimer, síndrome metabólico, esteatosis hepática, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, retinopatía diabética y neuropatía diabética.
- 35
- 40
26. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un método anticonceptivo en un sujeto masculino que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de *N*-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil]etanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite.
- 45

FIG. 1

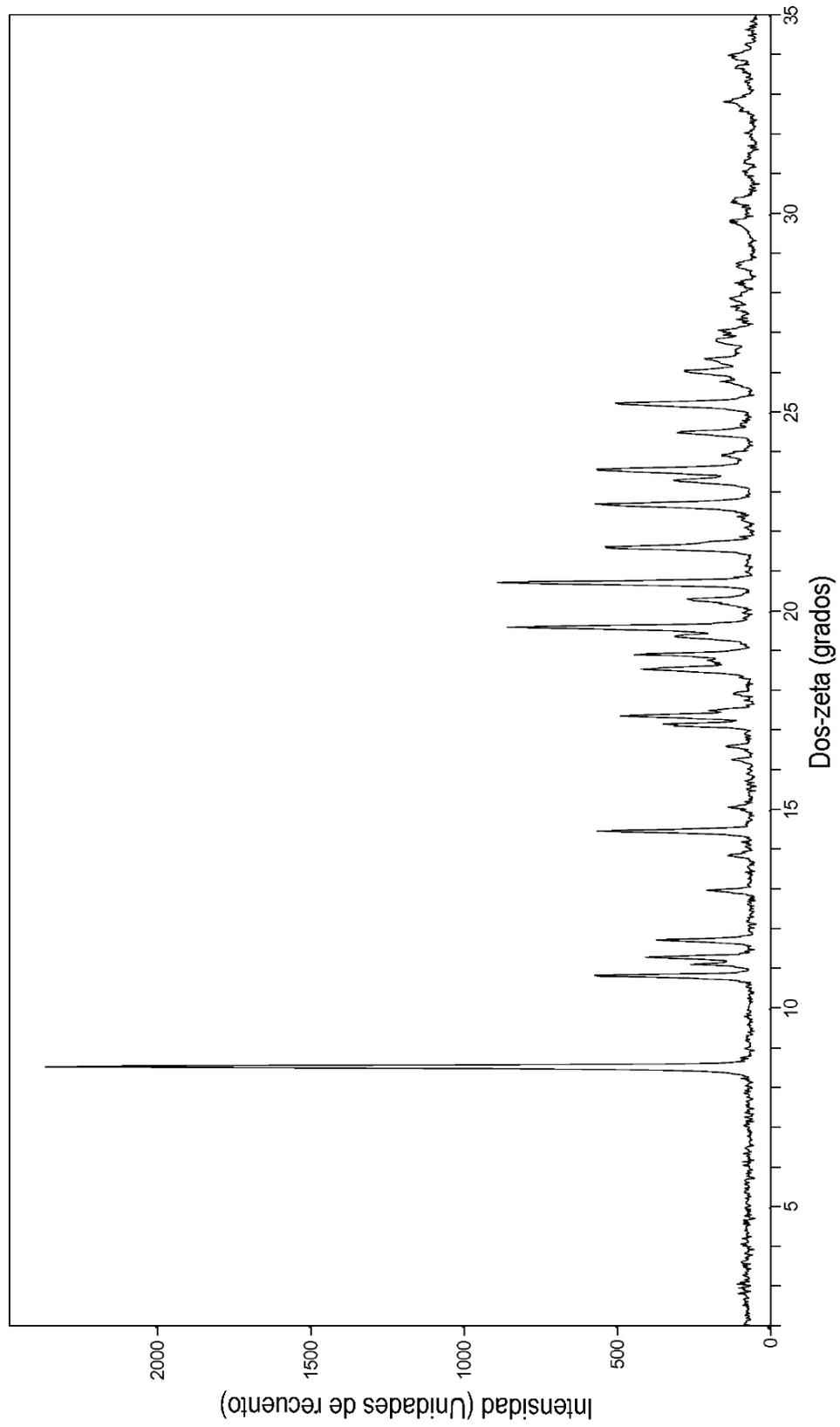


FIG. 2

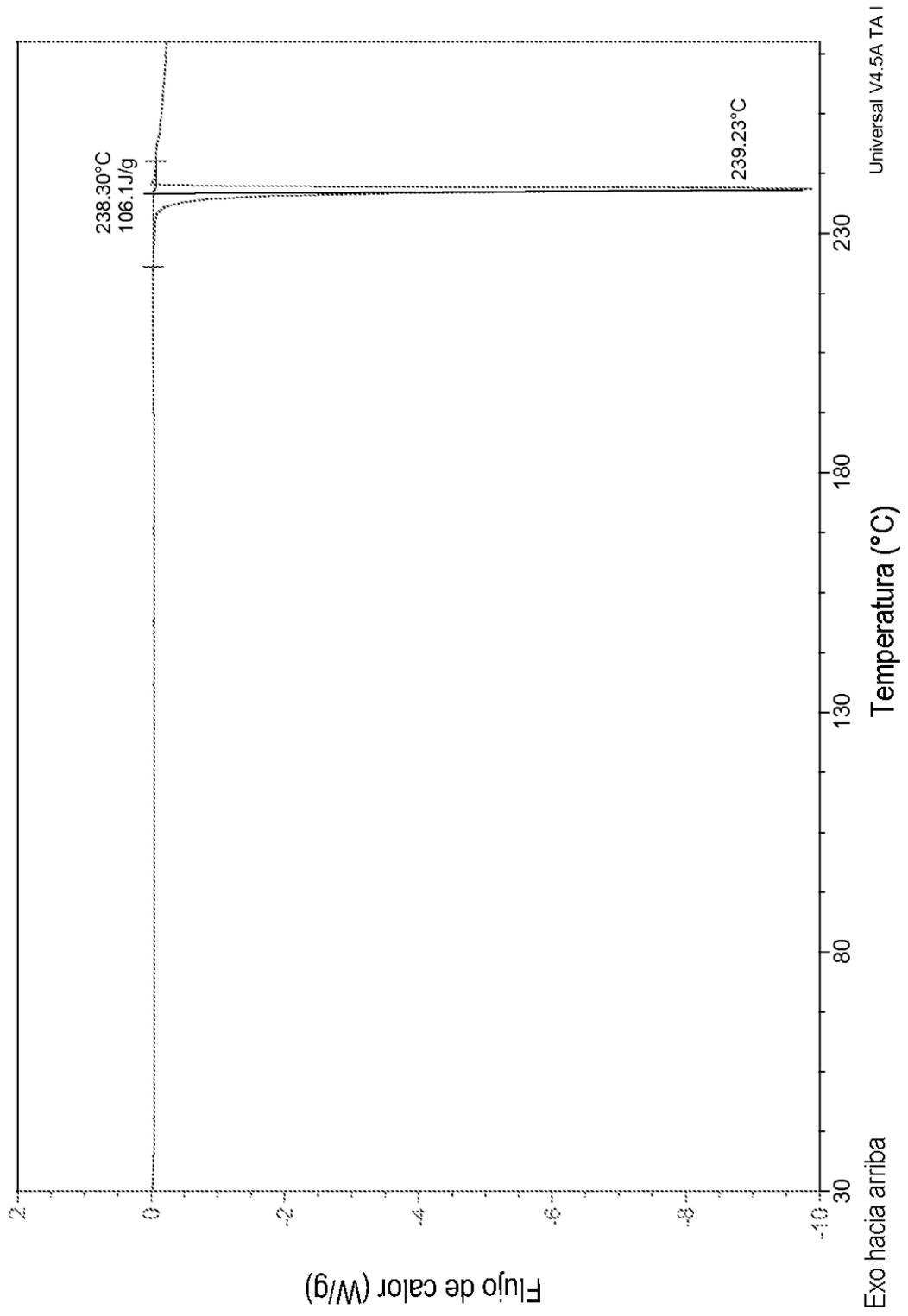


FIG. 3

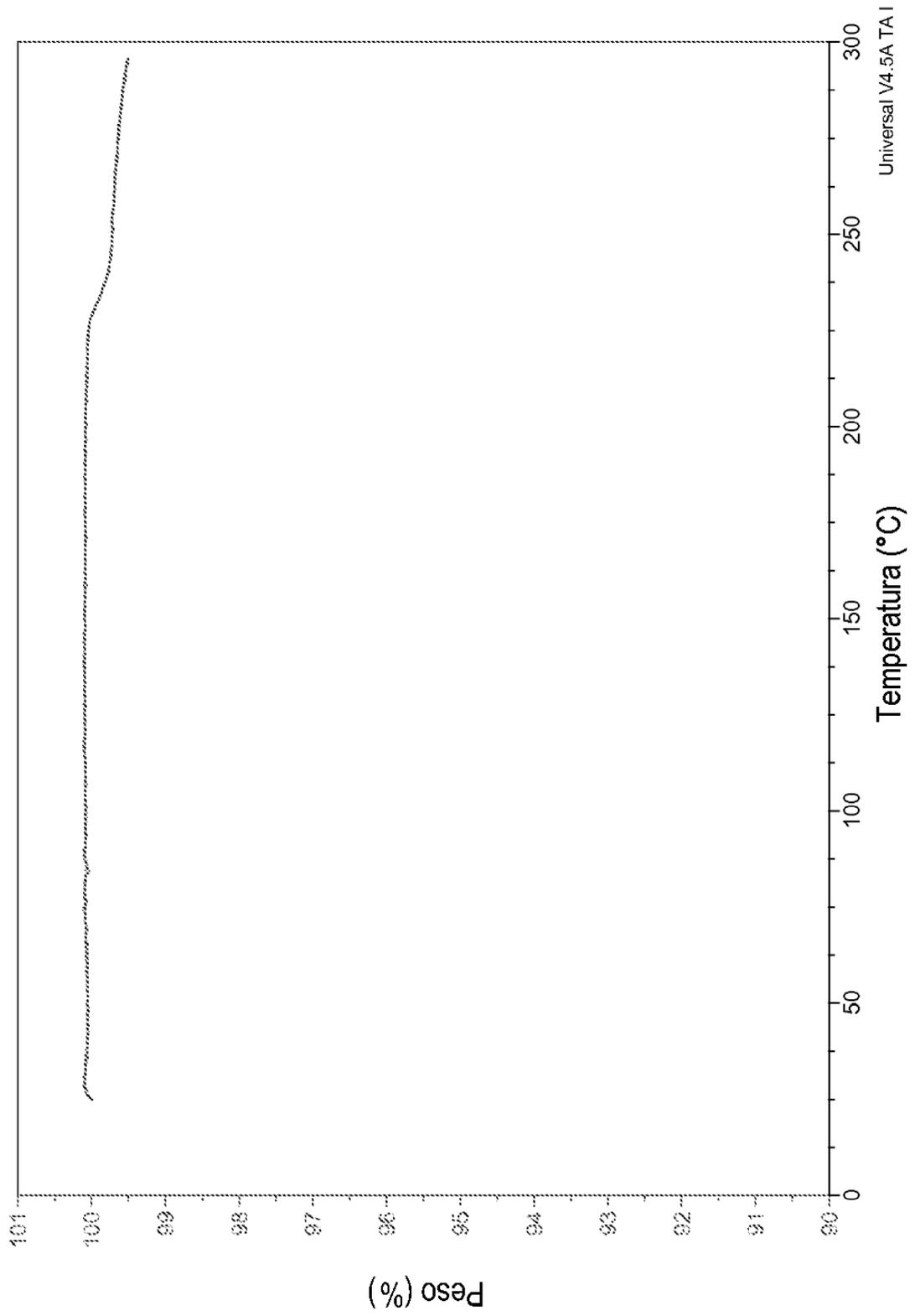


FIG. 4

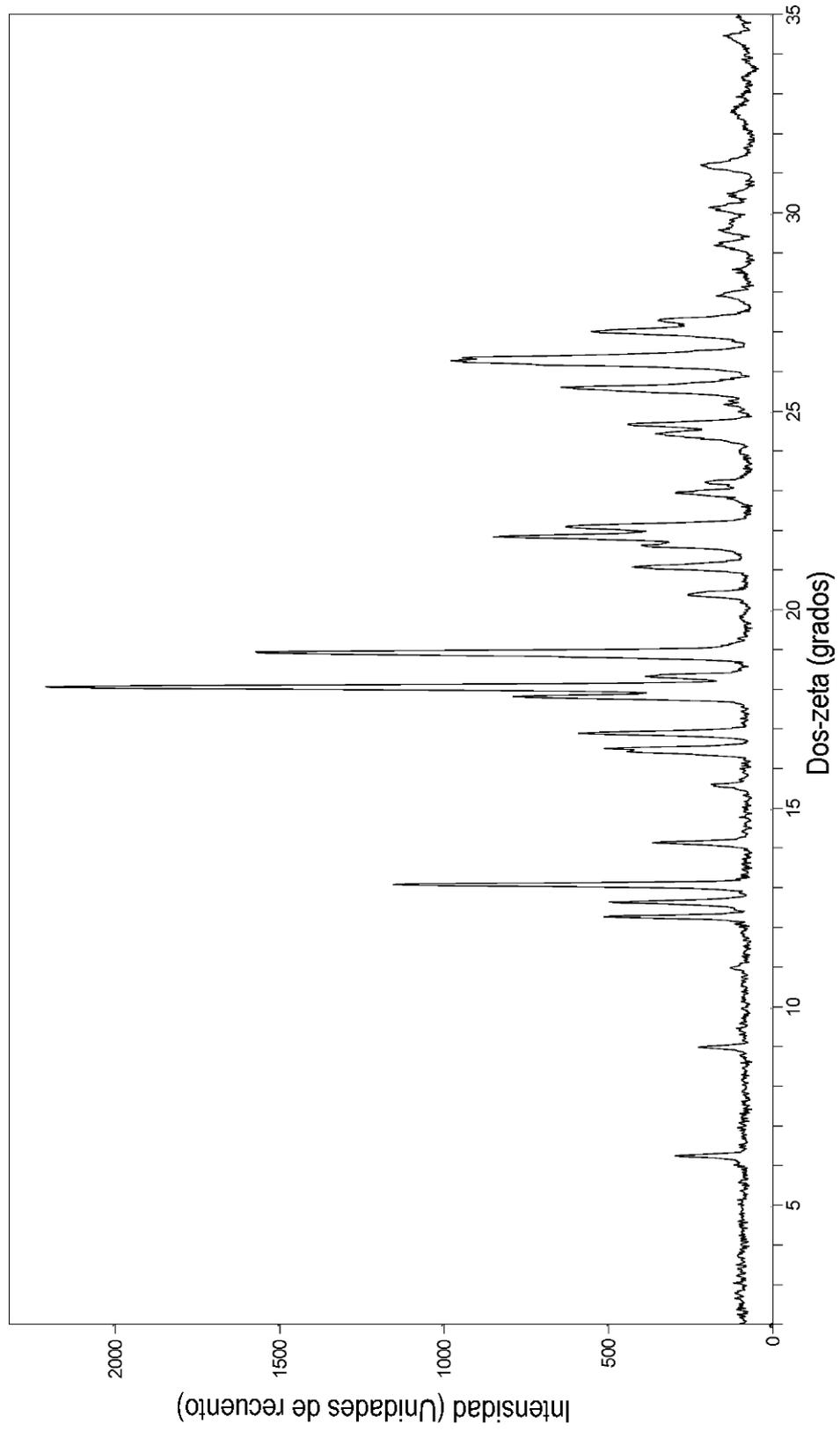


FIG. 5

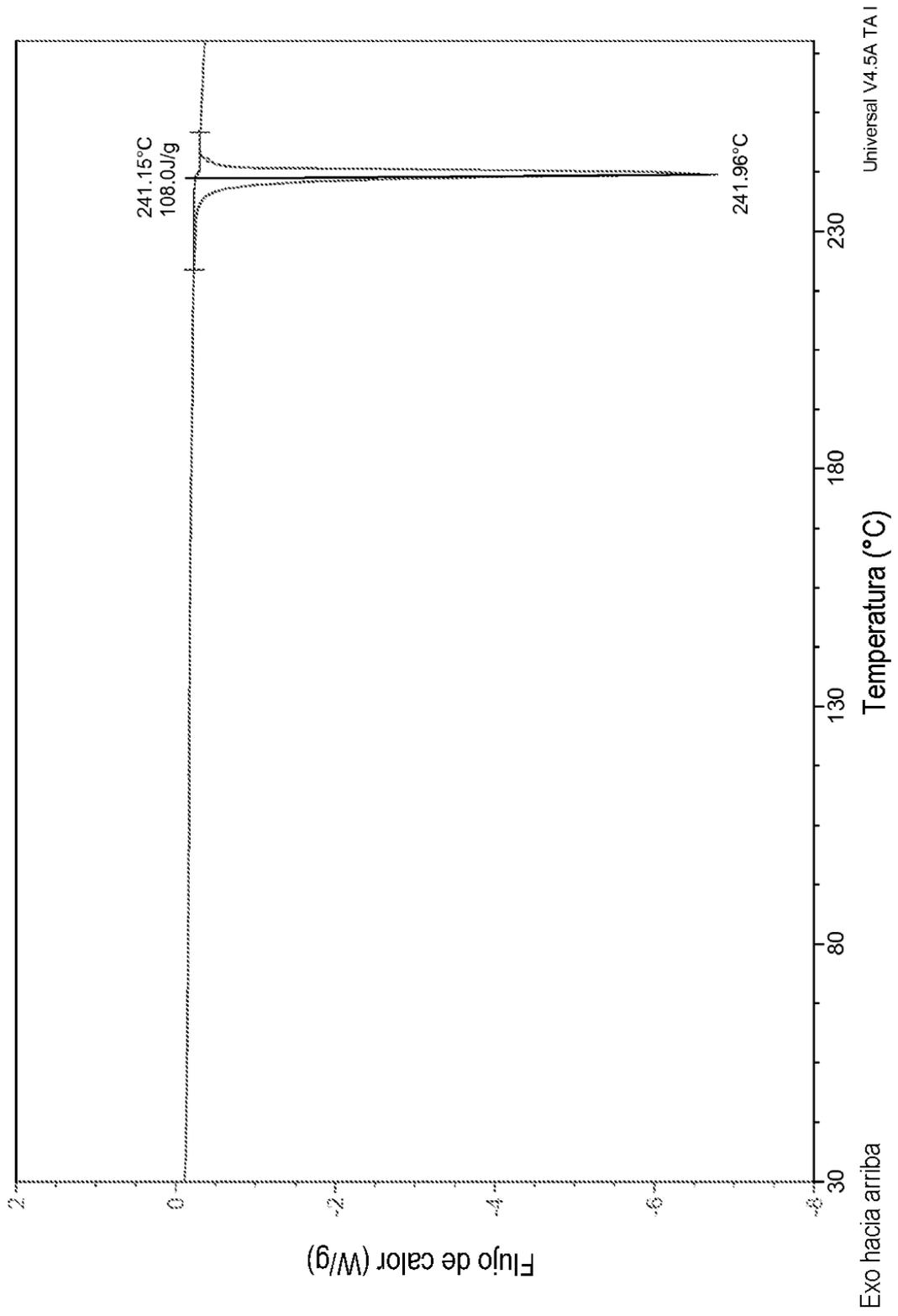


FIG. 6

