

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 228**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/18** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2019 PCT/EP2019/060311**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2019 WO19206871**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2019 E 19721230 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3606909**

54 Título: **Una sal sódica de N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-sulfonamida**

30 Prioridad:

**23.04.2018 GB 201806578**

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

**11.03.2021**

73 Titular/es:

**INFLAZOME LIMITED (100.0%)  
88 Harcourt Street  
Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

**MILLER, DAVID;  
MACLEOD, ANGUS;  
DEL RIO GANCEDO, SUSANA y  
STRATFORD, SAMUEL ALEXANDER**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 811 228 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

Una sal sódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una sal sódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida y a hidratos, solvatos y formas polimórficas de la misma. La presente invención, además, se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden este compuesto y el uso de este compuesto en el tratamiento y la prevención de trastornos y enfermedades médicos, lo más particularmente mediante la inhibición de NLRP3.

**Antecedentes de la invención**

15 El inflamosoma de la proteína 3 que contiene un dominio de pirina (NLRP3), de la familia del receptor similar a NOD (NLR, por sus siglas en inglés), es un componente del proceso inflamatorio y su actividad anómala es patógena en trastornos hereditarios, tales como los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés) y enfermedades complejas, tales como esclerosis múltiple, diabetes de tipo 2, enfermedad de Alzheimer y aterosclerosis.

20 La NLRP3 es una molécula de señalización intracelular que detecta muchos factores derivados de patógenos, ambientales y derivados de hospedadores. Tras la activación, la NLRP3 se une a la proteína tipo punto asociada a la apoptosis que contiene un dominio de activación y reclutamiento de caspasa (ASC). La ASC se polimeriza entonces para formar un agregado de gran tamaño conocido como punto (*speck*) de ASC. La ASC polimerizada interactúa a su vez con la cisteína proteasa caspasa-1 para formar un complejo denominado inflamosoma. Esto da como resultado la activación de la caspasa-1, que escinde las formas precursoras de las citocinas proinflamatorias IL-1 $\beta$  e IL-18 (denominadas pro-IL-1 $\beta$  y pro-IL-18, respectivamente) para activar, de este modo, estas citocinas. La caspasa-1 también media un tipo de muerte celular inflamatoria conocida como piroptosis. El punto de ASC también puede reclutar y activar la caspasa-8, que puede procesar pro-IL-1 $\beta$  y pro-IL-18 y activar la muerte celular apoptótica.

30 La caspasa-1 escinde las pro-IL-1 $\beta$  y pro-IL-18 para producir sus formas activas, que se secretan desde la célula. La caspasa-1 activa también escinde la gasdermina-D para activar la piroptosis. A través de su control de la vía de muerte celular piroptótica, la caspasa-1 también media la liberación de moléculas de alarma, tales como IL-33, y la proteína del grupo de caja 1 de alta movilidad (HMGB1, por sus siglas en inglés). La caspasa-1 también escinde la IL-1R2 intracelular, lo que da como resultado su degradación y permite la liberación de IL-1 $\alpha$ . En las células humanas, la caspasa-1 también puede controlar el procesamiento y la secreción de IL-37. Una cantidad de otros sustratos de caspasa-1, tales como los componentes del citoesqueleto y la vía de glicólisis, pueden contribuir a la inflamación dependiente de la caspasa-1.

40 Los puntos de ASC dependientes de NLRP3 se liberan al entorno extracelular, donde pueden activar la caspasa-1, inducir el procesamiento de sustratos de la caspasa-1 y propagar la inflamación.

Las citocinas activas derivadas de la activación del inflamosoma NLRP3 son conductores importantes de la inflamación e interactúan con otras vías de citocina para dar forma a la respuesta inmunitaria a infecciones y heridas. Por ejemplo, la señalización de la IL-1 $\beta$  induce la secreción de las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF. La IL-1 $\beta$  e IL-18 se sinergizan con la IL-23 para inducir la producción de la IL-17 mediante los linfocitos Th17 CD4 de memoria y mediante los linfocitos T  $\gamma\delta$  en ausencia de una unión al receptor de linfocitos T. Las IL-18 e IL-12 también actúan de forma sinérgica para inducir la producción de IFN- $\gamma$  a partir de los linfocitos T de memoria y las células NK que producen una respuesta de Th1.

50 El síndrome de Muckle-Wells (MWS, por sus siglas en inglés), síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS, por sus siglas en inglés) y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID, por sus siglas en inglés), enfermedades de CAPS hereditarias, son provocadas por mutaciones de ganancia de función en la NLRP3, lo que, por tanto, define a la NLRP3 como un componente fundamental del proceso inflamatorio. También se ha relacionado la NLRP3 con la patogénesis de una cantidad de enfermedades complejas, que incluyen, de forma destacada, trastornos metabólicos, tales como la diabetes de tipo 2, aterosclerosis, obesidad y gota.

60 Se empieza a observar una función de la NLRP3 en enfermedades del sistema nervioso central y también se ha demostrado que la NLRP3 influye en las enfermedades pulmonares. Además, la NLRP3 cumple una función en el desarrollo de las enfermedades hepáticas, las enfermedades renales y el envejecimiento. Muchas de estas asociaciones se definieron mediante el uso de ratones *Nlrp3*<sup>-/-</sup>, pero también se ha adquirido conocimiento acerca de la activación específica de la NLRP3 en estas enfermedades. En la diabetes *mellitus* de tipo 2 (T2D, por sus siglas en inglés), la deposición de amilina en el páncreas activa la señalización de las NLRP3 e IL-1 $\beta$ , lo que da como resultado la muerte celular e inflamación.

65

Se ha demostrado que varias moléculas pequeñas inhiben el inflamosoma NLRP3. La gliburida inhibe la producción de IL-1 $\beta$  en concentraciones micromolares en respuesta a la activación de NLRP3, pero no de NLRC4 o NLRP1. Otros inhibidores de la NLRP3 débiles caracterizados anteriormente incluyen partenolida, 3,4-metilendioxi- $\beta$ -nitroestireno y dimetilsulfóxido (DMSO), aunque estos agentes tienen una potencia limitada y son no específicos.

Los tratamientos actuales para enfermedades relacionadas con la NLRP3 incluyen agentes biológicos que se dirigen a IL-1. Estos son el antagonista del receptor de IL-1 recombinante, anakinra, el anticuerpo de IL-1 $\beta$  neutralizante, canakinumab, y el receptor señuelo soluble de IL-1, rilonacept. Estos enfoques han sido exitosos en el tratamiento de CAPS y se han utilizado estos agentes biológicos en ensayos clínicos para otras enfermedades asociadas a IL-1 $\beta$ .

Se han identificado algunos compuestos que contienen diarilsulfonilurea como fármacos inhibidores de la liberación de la citocina (CRID, por sus siglas en inglés) (Perregaux y col.; J. Pharmacol. Exp. Ther. 299, 187-197, 2001). Los CRID son una clase de compuestos que contienen diarilsulfonilurea, que inhiben el procesamiento postraduccional de IL-1 $\beta$ . El procesamiento postraduccional de IL-1 $\beta$  está acompañado por la activación de la caspasa-1 y la muerte celular. Los CRID detienen los monocitos activados, de tal manera que la caspasa-1 permanece inactiva y se conserva la latencia de la membrana plasmática.

Determinados compuestos que contienen sulfonilurea también se desvelan como inhibidores de la NLRP3 (véanse, por ejemplo, Baldwin y col., J. Med. Chem., 59(5), 1691-1710, 2016; y los documentos WO 2016/131098 A1, WO 2017/129897 A1, WO 2017/140778 A1, WO 2017/184604 A1, WO 2017/184623 A1, WO 2017/184624 A1 y WO 2018/015445 A1). El documento WO 2016/131098 A1 desvela *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida.

Existe la necesidad de proporcionar compuestos con propiedades farmacológicas y/o fisiológicas y/o fisicoquímicas mejoradas y/o aquellos que proporcionen una alternativa útil a los compuestos conocidos.

#### Sumario de la invención

Un primer aspecto de la presente invención proporciona una sal sódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida o un hidrato o solvato de la misma.

Un segundo aspecto de la presente invención proporciona una forma polimórfica de una sal sódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida o un hidrato o solvato de la misma.

En determinadas realizaciones, la forma polimórfica del segundo aspecto es un polimorfo de monohidrato de sal monosódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida. Los ejemplos de tales polimorfos incluyen el polimorfo mencionado en el presente documento como Forma 1.

En determinadas realizaciones, la forma polimórfica del segundo aspecto es un polimorfo de anhidrato de sal monosódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida. Los ejemplos de tales polimorfos incluyen el polimorfo mencionado en el presente documento como Forma 2.

Un tercer aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar una sal sódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida, que comprende:

- (a) poner en contacto ácido libre de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida y una fuente de iones sodio en presencia de uno o más disolventes polares para formar una mezcla; y
- (b) obtener una sal sódica sólida de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida de la mezcla.

Un cuarto aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal, un hidrato o un solvato del primer aspecto de la invención o una forma polimórfica del segundo aspecto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los aspectos adicionales de la presente invención proporcionan usos médicos y métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad, un trastorno o una afección, más particularmente mediante la inhibición de la NLRP3.

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un análisis de XRPD de la sal del Ejemplo 2.

La Figura 2 muestra análisis de TGA y DSC de la sal del Ejemplo 2.

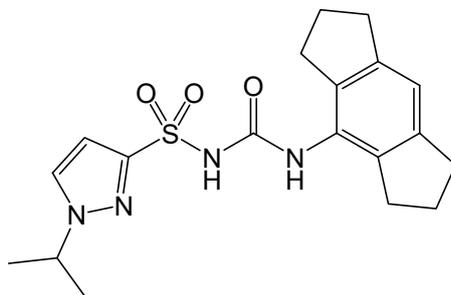
La Figura 3 muestra un análisis de XRPD de la sal del Ejemplo 3.

La Figura 4 muestra análisis de TGA y DSC de la sal del Ejemplo 3.

### Descripción detallada de la invención

5 Las diferencias entre las formas de sal de un compuesto farmacéutico activo pueden tener profundos efectos en las propiedades de la forma sólida del compuesto. Por ejemplo, pueden surgir diferencias en la cristalinidad, solubilidad, velocidad de disolución intrínseca, estabilidad en almacenamiento y estabilidad en medios acuosos de la forma sólida de una sustancia en comparación con el compuesto no salificado y otras formas de sal del mismo compuesto. Las sales de la presente invención proporcionan formas de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida y, en particular, sales sódicas, que tienen determinadas ventajas sobre otras sales y sobre el propio ácido libre.

Un primer aspecto de la presente invención proporciona una sal sódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida o un hidrato o solvato de la misma. La *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida (también denominada ácido libre) tiene la Fórmula:



Las sales del primer aspecto de la presente invención abarcan sales que tienen cualquier relación de la base conjugada del ácido libre respecto al ion sodio, por ejemplo, las sales monosódicas, sales disódicas y sales hemisódicas. En una realización, la sal sódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida es una sal monosódica.

Las sales del primer aspecto de la presente invención pueden ser anhídras o encontrarse en forma de un hidrato (por ejemplo, un hemihidrato, monohidrato, dihidrato o trihidrato) u otro solvato. Tales solvatos pueden formarse con disolventes orgánicos comunes, que incluyen, pero sin limitación, disolventes alcohólicos, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol. En una realización, la sal sódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida es un monohidrato o anhídrato. En una realización, la sal sódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida es un monohidrato.

Las sales, los hidratos y los solvatos del primer aspecto de la invención pueden encontrarse en cualquier forma cristalina o amorfa o pueden existir como cualquier mezcla de formas cristalinas y amorfas. En las realizaciones donde una sal, un hidrato y/o un solvato del primer aspecto de la invención existe como mezcla de formas cristalinas y amorfas, la sal, el hidrato y/o el solvato pueden tener un grado de cristalinidad. Tal como se utiliza en el presente documento, el grado de cristalinidad es el porcentaje en peso de la sal, el hidrato y/o el solvato del primer aspecto de la invención que se encuentra en una o más formas cristalinas, expresado como porcentaje del peso total de la sal, el hidrato y/o el solvato.

Las sales, los hidratos y los solvatos del primer aspecto de la invención preferentemente tienen un grado de cristalinidad del 50 % o más (por ejemplo, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más o el 99 % o más). Más preferentemente, las sales, los hidratos y los solvatos del primer aspecto de la invención son cristalinos. Tal como se utiliza en el presente documento, una sal, un hidrato y/o un solvato del primer aspecto de la invención normalmente se conoce como cristalino, si tiene un grado de cristalinidad del 90 % o más (por ejemplo, el 95 % o más o el 99 % o más).

En una realización, la sal sódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida es cristalina. En una realización, la sal sódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida es una sal monosódica cristalina de monohidrato de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida.

Una sal, un hidrato y/o un solvato cristalino del primer aspecto de la invención puede existir en una o más formas polimórficas. El polimorfismo se refiere a la capacidad de una sustancia sólida de existir en una o más estructuras de cristal distintas (es decir, con una o más disposiciones distintas de moléculas relativas entre sí en la red cristalina). Los diferentes polimorfos de una sustancia pueden tener diferentes propiedades físicas, tales como solubilidad, velocidad de disolución intrínseca y comportamiento calorimétrico (por ejemplo, punto de fusión). Los diferentes polimorfos también pueden presentar diferencias en la estabilidad (por ejemplo, diferencias en la estabilidad con

respecto a la conversión en otras formas cristalinas o amorfas). Las propiedades físicas de un principio activo farmacéutico pueden afectar a la seguridad, el rendimiento y la eficacia del producto farmacéutico. Por lo tanto, resulta ventajoso identificar las formas polimórficas de una sustancia de fármaco que tengan propiedades farmacéuticamente aceptables.

5 Por consiguiente, un segundo aspecto de la presente invención proporciona una forma polimórfica de una sal sódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida o un hidrato o solvato de la misma.

10 Las sales, los hidratos y los solvatos del primer aspecto de la invención y las formas polimórficas del segundo aspecto de la invención pueden contener cualquier isótopo estable, incluidos, entre otros, <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (D), <sup>14</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>16</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>19</sup>F y <sup>127</sup>I, y cualquier radioisótopo, incluidos, entre otros, <sup>11</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>3</sup>H (T), <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>18</sup>F, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I y <sup>131</sup>I.

15 En determinadas realizaciones, la forma polimórfica del segundo aspecto es un polimorfo de monohidrato de sal monosódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida. Los ejemplos de tales polimorfos incluyen el polimorfo mencionado en el presente documento como Forma 1.

20 El polimorfo de Forma 1 puede caracterizarse mediante técnicas que incluyen difracción de rayos X en polvo (XRPD, por sus siglas en inglés), calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) y/o análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés).

25 Tal como se utiliza en el presente documento, los datos de XRPD normalmente son los que pueden obtenerse utilizando radiación CuK $\alpha$  a 20 °C. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "aproximado" o "aproximadamente", cuando se utiliza en conexión con la posición de un pico de XRPD, normalmente se refiere a la posición establecida  $\pm 0,2$  °2 $\theta$ .

30 El polimorfo de Forma 1 normalmente tiene un espectro de XRPD que comprende picos a aproximadamente: 4,3 °2 $\theta$ , 8,7 °2 $\theta$  y 20,6 °2 $\theta$ . Más normalmente, el polimorfo de Forma 1 tiene un espectro de XRPD que comprende picos a aproximadamente: 4,3 °2 $\theta$ , 7,3 °2 $\theta$ , 8,7 °2 $\theta$ , 16,5 °2 $\theta$  y 20,6 °2 $\theta$ . Aún más normalmente, el polimorfo de Forma 1 tiene un espectro de XRPD que comprende picos a aproximadamente: 4,3 °2 $\theta$ , 6,7 °2 $\theta$ , 7,3 °2 $\theta$ , 8,7 °2 $\theta$ , 15,8 °2 $\theta$ , 16,5 °2 $\theta$  y 20,6 °2 $\theta$ . Aún más normalmente, el polimorfo de Forma 1 tiene un espectro de XRPD que comprende picos a aproximadamente: 4,3 °2 $\theta$ , 6,7 °2 $\theta$ , 7,3 °2 $\theta$ , 8,7 °2 $\theta$ , 9,0 °2 $\theta$ , 15,8 °2 $\theta$ , 16,5 °2 $\theta$ , 18,0 °2 $\theta$  y 20,6 °2 $\theta$ .

35 El polimorfo de Forma 1 normalmente tiene un espectro de XRPD en el que los 10 picos más intensos incluyen 5 o más (por ejemplo, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más o 10) picos que tienen un valor de 2 $\theta$  aproximado seleccionado de: 4,3 °2 $\theta$ , 6,2 °2 $\theta$ , 6,7 °2 $\theta$ , 7,3 °2 $\theta$ , 8,7 °2 $\theta$ , 9,0 °2 $\theta$ , 12,1 °2 $\theta$ , 15,8 °2 $\theta$ , 16,5 °2 $\theta$ , 18,0 °2 $\theta$ , 18,1 °2 $\theta$ , 20,6 °2 $\theta$ , 21,6 °2 $\theta$  y 24,5 °2 $\theta$ . Más normalmente, el polimorfo de Forma 1 tiene un espectro de XRPD en el que los 10 picos más intensos incluyen 5 o más (por ejemplo, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más o 10) picos que tienen un valor de 2 $\theta$  aproximado seleccionado de: 4,3 °2 $\theta$ , 6,2 °2 $\theta$ , 6,7 °2 $\theta$ , 7,3 °2 $\theta$ , 8,7 °2 $\theta$ , 9,0 °2 $\theta$ , 12,1 °2 $\theta$ , 15,8 °2 $\theta$ , 16,5 °2 $\theta$ , 18,0 °2 $\theta$ , 20,6 °2 $\theta$  y 21,6 °2 $\theta$ . Aún más normalmente, el polimorfo de Forma 1 tiene un espectro de XRPD en el que los 10 picos más intensos incluyen 5 o más (por ejemplo, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más o 10) picos que tienen un valor de 2 $\theta$  aproximado seleccionado de: 4,3 °2 $\theta$ , 6,2 °2 $\theta$ , 6,7 °2 $\theta$ , 7,3 °2 $\theta$ , 8,7 °2 $\theta$ , 9,0 °2 $\theta$ , 15,8 °2 $\theta$ , 16,5 °2 $\theta$ , 18,0 °2 $\theta$  y 20,6 °2 $\theta$ .

45 El polimorfo de Forma 1 puede tener un espectro de XRPD aproximadamente establecido en la Tabla 1, a continuación:

Tabla 1

Forma 1	
Ángulo/° 2 $\theta$	% de intensidad
4,3	100,0
6,2	25,4
6,7	38,7
7,3	42,0
8,0	16,0
8,7	51,1
9,0	29,8
9,4	13,2
10,0	9,2
10,3	15,3
10,6	6,5
10,9	15,4
12,1	22,5
12,3	18,8

Forma 1	
Ángulo/° 2θ	% de intensidad
12,7	8,6
13,0	10,6
13,4	6,3
14,0	8,3
14,9	16,9
15,2	16,3
15,8	36,5
16,5	41,8
17,1	11,8
17,6	12,1
18,0	26,4
18,1	21,8
18,7	19,9
19,2	19,1
19,7	16,0
19,9	20,8
20,6	42,2
21,1	13,8
21,6	23,4
22,0	11,7
22,3	12,8
22,8	8,9
23,2	10,4
23,6	16,3
24,0	21,3
24,5	21,6
25,1	10,3
25,4	12,7
26,0	12,7
26,9	10,4
27,3	9,8

El polimorfo de Forma 1 normalmente tiene un perfil de TGA que comprende una pérdida de peso de entre aproximadamente el 4,6 % y aproximadamente el 5,0 % (por ejemplo, una pérdida de peso de entre aproximadamente el 4,7 % y aproximadamente el 4,9 % o una pérdida de peso de aproximadamente el 4,8 %) entre los 20 °C y 100 °C.

El polimorfo de Forma 1 normalmente tiene un perfil de DSC que comprende una primera endoterma y una segunda endoterma. La primera endoterma del polimorfo de Forma 1 normalmente tiene un inicio a una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente 41 °C y aproximadamente 45 °C (por ejemplo, una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 42 °C y aproximadamente 44 °C o a una temperatura de aproximadamente 43 °C). La primera endoterma del polimorfo de Forma 1 normalmente tiene un pico a una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente 72 °C y aproximadamente 76 °C (por ejemplo, una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 73 °C y aproximadamente 75 °C o a una temperatura de aproximadamente 74 °C). La primera endoterma del polimorfo de Forma 1 normalmente tiene un cambio de entalpía de entre aproximadamente 69 J/g y aproximadamente 73 J/g (por ejemplo, entre aproximadamente 70 J/g y aproximadamente 72 J/g o aproximadamente 71 J/g). La segunda endoterma del polimorfo de Forma 1 normalmente tiene un inicio a una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente 177 °C y aproximadamente 181 °C (por ejemplo, una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 178 °C y aproximadamente 180 °C o a una temperatura de aproximadamente 179 °C). La segunda endoterma del polimorfo de Forma 1 normalmente tiene un pico a una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente 188 °C y aproximadamente 192 °C (por ejemplo, una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 189 °C y aproximadamente 191 °C o a una temperatura de aproximadamente 190 °C). La segunda endoterma del polimorfo de Forma 1 normalmente tiene un cambio de entalpía de entre aproximadamente 13 J/g y aproximadamente 17 J/g (por ejemplo, entre aproximadamente 14 J/g y aproximadamente 16 J/g o aproximadamente 15 J/g).

El polimorfo de Forma 1 puede obtenerse a través de un proceso que comprende:

(a) poner en contacto ácido libre de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida y una fuente de iones sodio en presencia de agua y, opcionalmente, un disolvente orgánico aprótico polar para formar una solución; o disolver sal monosódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida en una mezcla de disolvente que comprende agua y, opcionalmente, un

disolvente orgánico aprótico polar para formar una solución; y

(b) obtener una sal monosódica cristalina de monohidrato de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida como polimorfo de Forma 1 de la solución.

5 En una realización preferida, la mezcla de disolvente utilizada en la Etapa (a) comprende agua y un disolvente orgánico aprótico polar. En una realización preferida, el disolvente orgánico aprótico polar es acetona. La relación en volumen de agua respecto a disolvente orgánico aprótico polar normalmente es de entre 1:35 y 1:1 (por ejemplo, entre 1:20 y 1:1, entre 1:15 y 1:4, entre 1:13 y 1:6, entre 1:11 y 1:8 o aproximadamente 1:9). En una realización preferida, se trata ácido libre de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida con una mezcla de disolvente de agua y un disolvente orgánico aprótico polar, seguido de la adición de una fuente de iones sodio para formar una solución.

15 En una realización preferida, en la Etapa (b), la sal monosódica cristalina del polimorfo de Forma 1 de monohidrato de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida se puede obtener a partir de la solución mediante la adición de un antidisolvente adecuado o mediante una combinación de adición de un antidisolvente adecuado y adición de cristales simientes. Los antidisolventes preferidos son éter dietílico, éter diisopropílico y éter metílico de terc-butilo. Se prefiere particularmente éter metílico de terc-butilo.

20 Los procesos preferidos adicionales para obtener el polimorfo de Forma 1 incluyen aquellos en los que el disolvente orgánico aprótico polar, la fuente de iones sodio, los medios para obtener la sal sódica sólida y otras características del proceso son tal como se describe en el presente documento con respecto al proceso del tercer aspecto de la presente invención.

25 En determinadas realizaciones, la forma polimórfica del segundo aspecto es un polimorfo de anhidrato de sal monosódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida. Los ejemplos de tales polimorfos incluyen el polimorfo mencionado en el presente documento como Forma 2.

30 El polimorfo de Forma 2 normalmente tiene un espectro de XRPD que comprende picos a aproximadamente: 5,1 °2θ, 21,7 °2θ y 22,7 °2θ. Más normalmente, el polimorfo de Forma 2 tiene un espectro de XRPD que comprende picos a aproximadamente: 5,1 °2θ, 17,9 °2θ, 18,7 °2θ, 21,7 °2θ y 22,7 °2θ. Aún más normalmente, el polimorfo de Forma 2 tiene un espectro de XRPD que comprende picos a aproximadamente: 5,1 °2θ, 17,1 °2θ, 17,9 °2θ, 18,7 °2θ, 20,1 °2θ, 21,7 °2θ y 22,7 °2θ. Aún más normalmente, el polimorfo de Forma 2 tiene un espectro de XRPD que comprende picos a aproximadamente: 5,1 °2θ, 8,9 °2θ, 17,1 °2θ, 17,9 °2θ, 18,7 °2θ, 20,1 °2θ, 20,6°2θ, 21,7 °2θ y 22,7 °2θ.

35 El polimorfo de Forma 2 normalmente tiene un espectro de XRPD en el que los 10 picos más intensos incluyen 5 o más (por ejemplo, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más o 10) picos que tienen un valor de 2θ aproximado seleccionado de: 5,1 °2θ, 6,6 °2θ, 7,7 °2θ, 8,9 °2θ, 9,3 °2θ, 10,3 °2θ, 16,2 °2θ, 17,1 °2θ, 17,9 °2θ, 18,7 °2θ, 20,1 °2θ, 20,6°2θ, 21,7 °2θ y 22,7 °2θ. Más normalmente, el polimorfo de Forma 2 tiene un espectro de XRPD en el que los 10 picos más intensos incluyen 5 o más (por ejemplo, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más o 10) picos que tienen un valor de 2θ aproximado seleccionado de: 5,1 °2θ, 6,6 °2θ, 8,9 °2θ, 10,3 °2θ, 16,2 °2θ, 17,1 °2θ, 17,9 °2θ, 18,7 °2θ, 20,1 °2θ, 20,6 °2θ, 21,7 °2θ y 22,7 °2θ. Aún más normalmente, el polimorfo de Forma 2 tiene un espectro de XRPD en el que los 10 picos más intensos incluyen 5 o más (por ejemplo, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más o 10) picos que tienen un valor de 2θ aproximado seleccionado de: 5,1 °2θ, 8,9 °2θ, 16,2 °2θ, 17,1 °2θ, 17,9 °2θ, 18,7 °2θ, 20,1 °2θ, 20,6°2θ, 21,7 °2θ y 22,7 °2θ.

El polimorfo de Forma 2 puede tener un espectro de XRPD aproximadamente establecido en la Tabla 2, a continuación:

50

**Tabla 2**

<b>Forma 2</b>	
<b>Ángulo/° 2θ</b>	<b>% de intensidad</b>
5,1	100,0
6,6	15,3
7,7	15,0
8,9	19,1
9,3	15,0
10,3	15,1
11,0	10,3
11,9	10,5
13,2	10,1
13,9	11,5
14,7	11,4
16,2	15,7

Forma 2	
Ángulo/° 2θ	% de intensidad
17,1	20,6
17,9	22,5
18,7	21,8
20,1	21,1
20,6	20,4
21,7	22,6
22,7	23,3

El polimorfo de Forma 2 normalmente tiene un perfil de TGA que comprende una pérdida de peso de entre aproximadamente el 8,5 % y aproximadamente el 8,9 % (por ejemplo, una pérdida de peso de entre aproximadamente el 8,6 % y aproximadamente el 8,8 % o una pérdida de peso de aproximadamente el 8,7 %) entre los 20 °C y 160 °C.

El polimorfo de Forma 2 normalmente tiene un perfil de DSC que comprende una primera endoterma, una segunda endoterma y una tercera endoterma. La primera endoterma del polimorfo de Forma 2 normalmente tiene un inicio a una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente 61 °C y aproximadamente 65 °C (por ejemplo, una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente 62 °C y aproximadamente 64 °C o a una temperatura de aproximadamente 63 °C). La primera endoterma del polimorfo de Forma 2 normalmente tiene un pico a una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente 73 °C y aproximadamente 77 °C (por ejemplo, una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 74 °C y aproximadamente 76 °C o a una temperatura de aproximadamente 75 °C). La primera endoterma del polimorfo de Forma 2 normalmente tiene un cambio de entalpía de entre aproximadamente 1 J/g y aproximadamente 5 J/g (por ejemplo, entre aproximadamente 2 J/g y aproximadamente 4 J/g o aproximadamente 3 J/g). La segunda endoterma del polimorfo de Forma 2 normalmente tiene un inicio a una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente 93 °C y aproximadamente 97 °C (por ejemplo, una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente 94 °C y aproximadamente 96 °C o a una temperatura de aproximadamente 95 °C). La segunda endoterma del polimorfo de Forma 2 normalmente tiene un pico a una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente 99 °C y aproximadamente 103 °C (por ejemplo, una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 102 °C o a una temperatura de aproximadamente 101 °C). La segunda endoterma del polimorfo de Forma 2 normalmente tiene un cambio de entalpía de entre aproximadamente 0,5 J/g y aproximadamente 4 J/g (por ejemplo, entre aproximadamente 1 J/g y aproximadamente 3 J/g o aproximadamente 2 J/g). La tercera endoterma del polimorfo de Forma 2 normalmente tiene un inicio a una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente 180 °C y aproximadamente 184 °C (por ejemplo, una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente 181 °C y aproximadamente 183 °C o a una temperatura de aproximadamente 182 °C). La tercera endoterma del polimorfo de Forma 2 normalmente tiene un pico a una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente 196 °C y aproximadamente 200 °C (por ejemplo, una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente 197 °C y aproximadamente 199 °C o a una temperatura de aproximadamente 198 °C). La tercera endoterma del polimorfo de Forma 2 normalmente tiene un cambio de entalpía de entre aproximadamente 25 J/g y aproximadamente 29 J/g (por ejemplo, entre aproximadamente 26 J/g y aproximadamente 28 J/g o aproximadamente 27 J/g).

El polimorfo de Forma 2 puede obtenerse a través de un proceso que comprende:

- (a) poner en contacto ácido libre de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida y una fuente de iones sodio en presencia de agua y un disolvente orgánico prótico polar para formar una solución; o disolver sal monosódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida en una mezcla de disolvente que comprende agua y un disolvente orgánico prótico polar para formar una solución; y
- (b) obtener una sal monosódica cristalina de anhidrato de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida como polimorfo de Forma 2 de la solución.

En una realización preferida, en la Etapa (a), se disuelve sal monosódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida en una mezcla de disolvente que comprende agua y un disolvente orgánico prótico polar para formar una solución.

En una realización preferida, el disolvente orgánico prótico polar utilizado en la Etapa (a) es alcohol isopropílico. La relación en volumen de agua respecto a disolvente orgánico prótico polar normalmente es de entre 1:35 y 1:1 (por ejemplo, entre 1:20 y 1:1, entre 1:15 y 1:4, entre 1:13 y 1:6, entre 1:11 y 1:8 o aproximadamente 1:10).

Los procesos preferidos adicionales para obtener el polimorfo de Forma 2 incluyen aquellos en los que el disolvente orgánico prótico polar, la fuente de iones sodio, los medios para obtener la sal sódica sólida y otras características del proceso son tal como se describe en el presente documento con respecto al proceso del tercer aspecto de la presente invención.

Un tercer aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar una sal, un hidrato o un solvato del primer aspecto de la invención o una forma polimórfica del segundo aspecto de la invención, comprendiendo el proceso:

- 5 (a) poner en contacto ácido libre de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida y una fuente de iones sodio en presencia de uno o más disolventes polares para formar una mezcla; y  
 (b) obtener una sal sódica sólida de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida de la mezcla.

10 En determinadas realizaciones, el uno o más disolventes polares utilizados en la Etapa (a) son una mezcla de disolventes polares, por ejemplo, una mezcla de agua y un disolvente orgánico polar. En tales realizaciones, la relación en volumen de agua respecto a disolvente orgánico polar normalmente es de entre 1:35 y 1:1 (por ejemplo, entre 1:20 y 1:1, entre 1:15 y 1:4, entre 1:13 y 1:6, entre 1:11 y 1:8, o aproximadamente 1:10 o aproximadamente 1:9).

15 La mezcla de disolventes polares puede ser, por ejemplo, una mezcla de agua y un disolvente orgánico prótico polar o una mezcla de agua y un disolvente orgánico aprótico polar. Los disolventes orgánicos próticos polares adecuados pueden incluir ácidos, tales como ácido fórmico y ácido acético, y alcoholes, tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico y *n*-butanol. Un disolvente orgánico prótico polar preferido es alcohol isopropílico. Los disolventes orgánicos apróticos polares adecuados incluyen *N*-metilpirrolidona, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de metilo, acetona, dimetilformamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido y carbonato de propileno. Un disolvente orgánico aprótico polar preferido es acetona.

25 En algunas realizaciones, la mezcla de disolventes polares puede ser una mezcla de agua y alcohol isopropílico. En algunas realizaciones, la mezcla de disolventes polares puede ser una mezcla de agua y acetona.

30 La fuente de iones sodio normalmente es una sal sódica. En algunas realizaciones, la sal sódica es una sal sódica sólida. En otras realizaciones, la sal sódica es una solución de un compuesto que contiene iones sodio. Las sales sódicas sólidas adecuadas incluyen NaCl, NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub>. Las soluciones adecuadas de compuestos que contienen iones sodio incluyen metóxido de sodio (NaOMe), etóxido de sodio (NaOEt) y terc-butóxido de sodio (NaO<sup>t</sup>Bu), todos en etanol, tetrahidrofurano o acetona o una mezcla de cualquiera de estos disolventes con agua. Otras soluciones adecuadas de compuestos que contienen iones sodio incluyen NaCl, NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub> en agua. Una fuente preferida de iones sodio es etóxido de sodio (NaOEt) en etanol o NaOH en agua. Una fuente más preferida de iones sodio es etóxido de sodio (NaOEt) en etanol.

40 En algunas realizaciones, en la Etapa (a), la mezcla de reacción formada es una solución. En algunas realizaciones, en la Etapa (a), se trata ácido libre de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida con un disolvente polar o una mezcla de disolventes polares, seguido de la adición de una fuente de iones sodio para formar una solución.

En algunas realizaciones, la Etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de entre 5 °C y 100 °C, o un intervalo de entre 10 °C y 60 °C o un intervalo de entre 15 °C y 30 °C.

45 En algunas realizaciones, en la Etapa (b), la sal sódica sólida de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida se puede obtener a partir de la mezcla de reacción mediante la evaporación del disolvente o la mezcla de disolventes. En algunas realizaciones, la sal sódica sólida de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida se puede obtener a partir de la mezcla de reacción mediante la adición de un antidisolvente adecuado. En tales realizaciones, la relación en volumen de disolvente o mezcla de disolventes respecto a antidisolvente normalmente es de entre 1:1 y 1:10 (por ejemplo, entre 1:1,5 y 1:8, entre 1:2 y 1:6, aproximadamente 1:3 o aproximadamente 1:5). En algunas realizaciones, la sal sódica sólida de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida se puede obtener a partir de la mezcla de reacción mediante la adición de cristales simientes. En algunas realizaciones, la sal sódica sólida de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida se puede obtener a partir de la mezcla de reacción mediante una combinación de adición de un antidisolvente adecuado y adición de cristales simientes.

60 Los antidisolventes adecuados incluyen disolventes no polares, tales como hexano, heptano, ciclohexano, tolueno, benceno, 1,4-dioxano, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, éter diisopropílico y éter metílico de terc-butilo. Se prefieren éter dietílico, éter diisopropílico y éter metílico de terc-butilo. Se prefiere, particularmente, éter metílico de terc-butilo.

En algunas realizaciones, la Etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de entre 5 °C y 100 °C, o un intervalo de entre 10 °C y 60 °C o un intervalo de entre 15 °C y 30 °C.

65 Un cuarto aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal, un

hidrato o un solvato del primer aspecto de la invención o una forma polimórfica del segundo aspecto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en "Aulton's Pharmaceutics - The Design and Manufacture of Medicines", M. E. Aulton y K. M. G. Taylor, Churchill Livingstone Elsevier, 4.ª Ed., 2013.

10 Los excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo adyuvantes, diluyentes o vehículos que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas de la invención son los que se emplean convencionalmente en el campo de la formulación farmacéutica e incluyen, pero sin limitación, azúcares, alcoholes de azúcares, almidones, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas en suero, tales como albúmina en suero humano, sustancias de tampón, tales como fosfatos, glicerina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógenofosfato disódico, hidrógenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

20 En una realización, la composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención comprende, además, uno o más agentes activos adicionales.

25 En una realización adicional, la composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención puede proporcionarse como parte de un kit de partes, en donde el kit de partes comprende la composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención y una o más composiciones farmacéuticas adicionales, en donde la una o más composiciones farmacéuticas adicionales comprenden, cada una, un excipiente farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes activos adicionales.

30 Un quinto aspecto de la invención proporciona una sal, un hidrato o un solvato del primer aspecto de la invención, una forma polimórfica del segundo aspecto de la invención o una composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención para su uso en la medicina y/o para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad, un trastorno o una afección. Normalmente, el uso comprende la administración de la sal, el hidrato, el solvato, la forma polimórfica o la composición farmacéutica a un sujeto. En una realización, el uso comprende la coadministración de uno o más agentes activos adicionales.

35 El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, hace referencia de igual manera a la terapia curativa y a la terapia de mejora o paliativa. El término incluye la obtención de resultados fisiológicos beneficiosos o deseados, que se pueden establecer clínicamente o no. Los resultados clínicos deseados o no deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio de los síntomas, la prevención de los síntomas, la reducción del alcance de la enfermedad, la estabilización de una afección (es decir, que no empeore), el retardo o la ralentización de la evolución/el empeoramiento de una afección/síntomas, la mejora o paliación de la afección/los síntomas y la remisión (ya sea total o parcial), ya sea detectable o no detectable. El término "paliación" y las variaciones del mismo, tal como se utilizan en el presente documento, significa que se reduce el alcance y/o las manifestaciones no deseables de una afección o un síntoma fisiológico y/o se ralentiza o se extiende el período de evolución, en comparación con la no administración de una sal, un hidrato, un solvato, una forma polimórfica o una composición farmacéutica de la presente invención. El término "prevención", tal como se usa en el presente documento en relación con una enfermedad, un trastorno o una afección, se relaciona con la terapia profiláctica o preventiva, así como también con la terapia para reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad, el trastorno o la afección. El término "prevención" incluye tanto evitar la aparición de la enfermedad, el trastorno o la afección como retardar la aparición de la enfermedad, el trastorno o la afección. Cualquier evasión estadísticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ) de la aparición, el retardo de la aparición o la reducción del riesgo, según se mide mediante un ensayo clínico controlado, puede considerarse una prevención de la enfermedad, el trastorno o la afección. Los sujetos susceptibles a la prevención incluyen los que tienen un mayor riesgo de contraer una enfermedad, un trastorno o una afección, según se identifica mediante marcadores genéticos o bioquímicos. Normalmente, los marcadores genéticos o bioquímicos son adecuados para la enfermedad, el trastorno o la afección en consideración y pueden incluir, por ejemplo, biomarcadores inflamatorios, tales como la proteína reactiva C (CRP, por sus siglas en inglés) y la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1, por sus siglas en inglés), en el caso de inflamación; colesterol, triglicéridos, resistencia a la insulina y C-peptido totales, en el caso de NAFLD y NASH; y, más generalmente, IL1 $\beta$  y IL18, en el caso de una enfermedad, un trastorno o una afección que responde a la inhibición de NLRP3.

60 Un sexto aspecto de la invención proporciona el uso de una sal, un hidrato o un solvato del primer aspecto de la invención o una forma polimórfica del segundo aspecto de la invención, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, un trastorno o una afección. Normalmente, el tratamiento o la prevención comprende la administración de la sal, el hidrato, el solvato, la forma polimórfica o el medicamento a un sujeto. En una realización, el tratamiento o la prevención comprende la coadministración de uno o más agentes activos adicionales.

65 Un séptimo aspecto de la invención proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad, un

trastorno o una afección, comprendiendo el método la etapa de administrar una cantidad eficaz de una sal, un hidrato o un solvato del primer aspecto de la invención, una forma polimórfica del segundo aspecto de la invención o una composición farmacéutica del cuarto aspecto para tratar o prevenir, de este modo, la enfermedad, el trastorno o la afección. En una realización, el método comprende, además, la etapa de coadministrar una cantidad eficaz de uno o más agentes activos adicionales. Normalmente, la administración se realiza a un sujeto que lo necesite.

Un octavo aspecto de la invención proporciona una sal, un hidrato o un solvato del primer aspecto de la invención, una forma polimórfica del segundo aspecto de la invención o una composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad, un trastorno o una afección en un individuo, en donde el individuo tiene una mutación de línea germinal o no silenciosa somática en NLRP3. La mutación puede ser, por ejemplo, una ganancia de función u otra mutación que tenga como resultado un aumento de la actividad de la NLRP3. Normalmente, el uso comprende la administración de la sal, el hidrato, el solvato, la forma polimórfica o la composición farmacéutica al individuo. En una realización, el uso comprende la coadministración de uno o más agentes activos adicionales. El uso también puede comprender el diagnóstico de un individuo que tiene una mutación de línea germinal o no silenciosa somática en NLRP3, en donde la sal, el hidrato, el solvato, la forma polimórfica o la composición farmacéutica se administra a un individuo en función de un diagnóstico positivo de la mutación. Normalmente, la identificación de la mutación en NLRP3 en el individuo puede ser mediante cualquier medio genético o bioquímico adecuado.

Un noveno aspecto de la invención proporciona el uso de una sal, un hidrato o un solvato del primer aspecto de la invención o una forma polimórfica del segundo aspecto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, un trastorno o una afección en un individuo, en donde el individuo tiene una mutación de línea germinal o no silenciosa somática en NLRP3. La mutación puede ser, por ejemplo, una ganancia de función u otra mutación que tenga como resultado un aumento de la actividad de la NLRP3. Normalmente, el tratamiento o la prevención comprende la administración de la sal, el hidrato, el solvato, la forma polimórfica o el medicamento al individuo. En una realización, el tratamiento o la prevención comprende la coadministración de uno o más agentes activos adicionales. El tratamiento o la prevención también puede comprender el diagnóstico de un individuo que tiene una mutación de línea germinal o no silenciosa somática en NLRP3, en donde la sal, el hidrato, el solvato, la forma polimórfica o el medicamento se administra a un individuo en función de un diagnóstico positivo de la mutación. Normalmente, la identificación de la mutación en NLRP3 en el individuo puede ser mediante cualquier medio genético o bioquímico adecuado.

Un décimo aspecto de la invención proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad, un trastorno o una afección, comprendiendo el método las etapas de diagnosticar a un individuo con una mutación de línea germinal o no silenciosa somática en NLRP3 y administrar una cantidad eficaz de una sal, un hidrato o un solvato del primer aspecto de la invención, una forma polimórfica del segundo aspecto de la invención o una composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención al individuo con diagnóstico positivo, para tratar o prevenir, de este modo, la enfermedad, el trastorno o la afección. En una realización, el método comprende, además, la etapa de coadministrar una cantidad eficaz de uno o más agentes activos adicionales. Normalmente, la administración se realiza a un sujeto que lo necesite.

En realizaciones generales, la enfermedad, el trastorno o la afección puede ser una enfermedad, un trastorno o una afección del sistema inmunitario, el sistema cardiovascular, el sistema endocrino, el tubo gastrointestinal, el sistema renal, el sistema hepático, el sistema metabólico, el sistema respiratorio, el sistema nervioso central, puede ser un cáncer u otra neoplasia maligna y/o puede ser provocado por un patógeno o estar asociado a este.

Cabe destacar que estas realizaciones generales definidas de acuerdo con categorías amplias de enfermedades, trastornos y afecciones no son excluyentes entre sí. En este sentido, se puede categorizar cualquier enfermedad, trastorno o afección particular de acuerdo con más de una de las realizaciones generales anteriores. Un ejemplo no limitante es la diabetes de tipo I, que es una enfermedad autoinmunitaria y una enfermedad del sistema endocrino.

En una realización del quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo aspecto de la invención, la enfermedad, el trastorno o la afección responde a la inhibición de la NLRP3. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "inhibición de la NLRP3" hace referencia a la reducción total o parcial del nivel de actividad de la NLRP3 e incluye, por ejemplo, la inhibición de la NLRP3 activa y/o la inhibición de la activación de la NLRP3.

Existe evidencia de la función de las IL-18 e IL-1 inducidas por la NLRP3 en las respuestas inflamatorias que se producen en conexión con una multitud de diferentes trastornos o como resultado de estos (Menu y col., *Clinical and Experimental Immunology*, 166: 1–15, 2011; Strowig y col., *Nature*, 481:278-286, 2012).

La NLRP3 se ha relacionado con una cantidad de enfermedades autoinflamatorias, incluyendo la fiebre mediterránea familiar (FMF, por sus siglas en inglés), el síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS, por sus siglas en inglés), la hiperinmunoglobulinemia D y el síndrome de fiebre periódica (HIDS, por sus siglas en inglés), la artritis piogénica, la piodermia gangrenosa y la acné (PAPA, por sus siglas en inglés), el síndrome de Sweet, la osteomielitis no bacteriana crónica (CNO, por sus siglas en inglés) y la acné común (Cook y col., *Eur. J. Immunol.*, 40: 595-653, 2010). En particular, se ha hallado que las mutaciones de la NLRP3 son responsables de un

conjunto de enfermedades autoinflamatorias raras conocidas como CAPS (Ozaki y col., *J. Inflammation Research*, 8:15-27, 2015; Schroder y col., *Cell*, 140: 821-832, 2010; y Menu y col., *Clinical and Experimental Immunology*, 166: 1–15, 2011). Las CAPS son enfermedades hereditarias caracterizadas por inflamación y fiebre recurrente y están constituidas por tres trastornos autoinflamatorios que forman un proceso continuo clínico. Estas enfermedades, en orden ascendente de gravedad, son el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS), el síndrome de Muckle-Wells (MWS) y el síndrome articular neurológico cutáneo infantil crónico (CINCA, por sus siglas en inglés; también denominado enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal, NOMID, por sus siglas en inglés) y se ha demostrado que todas tienen como resultado mutaciones de ganancia de función en el gen de NLRP3, lo que lleva a un aumento en la secreción de la IL-1 $\beta$ .

Se ha observado que una cantidad de enfermedades autoinmunitarias implican la NLRP3, incluyendo, en particular, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1 (T1D), psoriasis, artritis reumatoide (AR), enfermedad de Behcet, síndrome de Schnitzler, síndrome de activación de macrófagos (Masters Clin. Immunol. 2013; Braddock y col. *Nat. Rev. Drug. 2004* 3: 1-10; Inoue y col., *Immunology* 139: 11-18, Coll y col. *Nat. Med.* 2015 21(3):248-55; y Scott y col. *Clin. Exp. Rheumatol* 2016 34(1): 88-93), lupus eritematoso sistémico (Lu y col. *J Immunol.* 2017 198(3): 1119-29) y esclerosis sistémica (Artlett y col. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(11): 3563-74). Se ha observado que la NLRP3 también desempeña una función en una cantidad de enfermedades pulmonares, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma (incluyendo asma resistente a esteroides), asbestosis y silicosis (De Nardo y col., *Am. J. Pathol.*, 184: 42-54, 2014 y Kim y col. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 196(3): 283-97). También se ha sugerido que la NLRP3 desempeña una función en una cantidad de afecciones del sistema nervioso central, incluyendo enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Alzheimer (EA), demencia, enfermedad de Huntington, malaria cerebral y daño cerebral debido a meningitis neumocócica (Walsh y col., *Nature Reviews*, 15: 84-97, 2014 y Dempsey y col. *Brain. Behav. Immun.* 2017 61: 306-316), aneurisma intracraneal (Zhang y col. *J. Stroke & Cerebrovascular Dis.* 2015 24; 5: 972-979) y daño cerebral traumático (Ismael y col. *J Neurotrauma.* 2 de ene de 2018). También se ha observado que la actividad de la NLRP3 está implicada en diversas enfermedades metabólicas, incluyendo diabetes de tipo 2 (T2D), aterosclerosis, obesidad, gota, pseudogota, síndrome metabólico (Wen y col., *Nature Immunology*, 13: 352-357, 2012; Dweell y col., *Nature*, 464: 1357-1361, 2010; Strowig y col., *Nature*, 481: 278-286, 2012) y esteatohepatitis no alcohólica (Mridha y col., *J Hepatol.* 2017 66(5): 1037-46). Se ha sugerido una función para la NLRP3 mediante la IL-1 $\beta$  en la aterosclerosis, el infarto de miocardio (van Hout y col., *Eur. Heart J.* 2017 38(11): 828-36), la insuficiencia cardíaca (Sano y col., *J AM. Coll. Cardiol.* 2018 71(8): 875-66), el aneurisma y la disección aórtica (Wu y col., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017 37(4): 694–706) y otros eventos cardiovasculares (Ridker y col., *N Engl J Med.*, doi: 10.1056/NEJMoa1707914, 2017). Otras enfermedades en las que se ha observado que la NLRP3 se ve implicada incluyen: enfermedades oculares, tales como degeneración macular senil, tanto húmeda como seca (Doyle y col., *Nature Medicine*, 18: 791-798, 2012 y Tarallo y col., *Cell* 2012 149(4): 847-59), retinopatía diabética (Loukovaara y col., *Acta Ophthalmol.* 2017; 95(8): 803-808) y daño al nervio óptico (Puyang y col., *Sci Rep.* 19 de febrero de 2016;6:20998); enfermedades hepáticas, incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (NASH) (Henao-Meija y col., *Nature*, 482: 179-185, 2012); reacciones inflamatorias en el pulmón y en la piel (Primiano y col., *J Immunol.* 2016 197(6): 2421-33), incluyendo hipersensibilidad al contacto (tal como penfigoide ampolloso (Fang y col., *J Dermatol Sci.* 2016; 83(2): 116-23)), dermatitis atópica (Niebuhr y col., *Allergy* 2014 69(8): 1058-67), hidradenitis supurativa (Alikhan y col., 2009 *J Am Acad Dermatol* 60(4): 539-61), acné común (Qin y col., *J Invest. Dermatol.* 2014 134(2): 381-88) y sarcoidosis (Jager y col., *Am J Respir Crit Care Med* 2015 191: A5816); reacciones inflamatorias en las articulaciones (Braddock y col., *Nat. Rev. Drug Disc.*, 3: 1-10, 2004); esclerosis lateral amiotrófica (Gugliandolo y col., *Inflammation* 2018 41(1): 93-103); fibrosis quística (Iannitti y col., *Nat. Commun.* 2016 7: 10791); apoplejía (Walsh y col., *Nature Reviews*, 15: 84-97, 2014); enfermedad renal crónica (Granata y col., *PLoS One* 2015 10(3): e0122272); y enfermedades intestinales inflamatorias, incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (Braddock y col., *Nat. Rev. Drug Disc.*, 3: 1-10, 2004, Neudecker y col. *J Exp. Med.* 2017 214(6): 1737-52 y Lazaridis y col., *Dig. Dis. Sci.* 2017 62(9): 2348-56). Se descubrió que el inflamosoma NLRP3 se activa como respuesta a la agresión oxidativa y a la radiación UVB (Schroder y col., *Science*, 327: 296-300, 2010). También se halló que la NLRP3 está implicada en la hiperalgesia inflamatoria (Dolunay y col., *Inflammation*, 40: 366-386, 2017).

También se propuso el inflamosoma y la NLRP3, específicamente, como diana para la modulación mediante diversos patógenos que incluyen virus, tales como virus del ADN (Amsler y col., *Future Virol.* (2013) 8(4), 357–370).

También se ha relacionado la NLRP3 con la patogénesis de muchos cánceres (Menu y col., *Clinical and Experimental Immunology* 166: 1–15, 2011; y Masters Clin. Immunol. 2013). Por ejemplo, varios estudios previos han sugerido una función para la IL-1 $\beta$  en la agresividad, el crecimiento y la metástasis del cáncer y la inhibición de la IL-1 $\beta$  con canakinumab ha demostrado reducir la incidencia del cáncer de pulmón y la mortalidad total por cáncer en un ensayo doble ciego aleatorizado controlado por placebo (Ridker y col., *Lancet*, S0140-6736(17)32247-X, 2017). La inhibición del inflamosoma NLRP3 o la IL-1 $\beta$  también ha demostrado inhibir la proliferación y migración de las células de cáncer de pulmón *in vitro* (Wang y col., *Oncol Rep.* 2016; 35(4): 2053-64). Se ha sugerido una función para el inflamosoma NLRP3 en los síndromes mielodisplásicos (Basiorka y col., *Blood.* 22 de diciembre de 2016;128(25):2960-2975) y también en la carcinogénesis de otros diversos cánceres que incluyen glioma (Li y col., *Am J Cancer Res.* 2015; 5(1): 442-449), tumores inducidos por inflamación (Allen y col., *J Exp Med.* 2010; 207(5): 1045-56 y Hu y col., *PNAS.* 2010; 107(50): 21635-40), mieloma múltiple (Li y col., *Hematology* 2016 21(3): 144-51) y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (Huang y col., *J Exp Clin Cancer Res.* 2017 2; 36(1): 116). La

activación del inflamósoma NLRP3 también mostró mediar la quimiorresistencia de las células tumorales a 5-Fluorouracilo (Feng y col., *J Exp Clin Cancer Res.* 2017 21; 36(1): 81) y la activación del inflamósoma NLRP3 en el nervio periférico contribuye al dolor neuropático inducido por quimioterapia (Jia y col., *Mol Pain.* 2017; 13: 1-11).

5 También se demostró que es necesaria la NLRP3 para el control eficaz de infecciones víricas, bacterianas, fúngicas y de patógenos helmintos (Strowig y col., *Nature*, 481:278-286, 2012). Por consiguiente, los ejemplos de enfermedades, trastornos o afecciones que pueden responder a la inhibición de la NLRP3 y que pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con el quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo aspecto de la presente invención incluyen:

10 (i) inflamación, incluyendo inflamación que se produce como resultado de un trastorno inflamatorio, por ejemplo, una enfermedad autoinflamatoria, inflamación que se produce como síntoma de un trastorno no inflamatorio, inflamación que se produce como resultado de infección o inflamación secundaria a un traumatismo, lesión o autoinmunidad;

15 (ii) enfermedades autoinmunitarias, tales como encefalitis diseminada, enfermedad de Addison, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos (APS, por sus siglas en inglés), síndrome de antisintetasa, anemia aplásica, adrenalitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, disfunción poliglandular autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes de tipo 1 (T1D), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barré (GBS, por sus siglas en inglés), enfermedad de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso, incluyendo lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis múltiple (EM), incluyendo esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP), esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) y esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR), miastenia grave, síndrome de opsoclono mioclono (OMS, por sus siglas en inglés), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, anemia perniciosa, poliartritis, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil o enfermedad de Still, artritis gotosa refractaria, síndrome de Reiter, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, un trastorno del tejido conjuntivo sistémico, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria caliente, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, enfermedad de Behçet, enfermedad de Chagas, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa (HS), cistitis intersticial, neuromiotonía, psoriasis, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, síndrome de Schnitzler, síndrome de activación de macrófagos, síndrome de Blau, vitiligo o vulvodinia;

20 (iii) cáncer, incluyendo cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, síndrome mielodisplásico, leucemia, incluyendo leucemia linfocítica aguda (ALL, por sus siglas en inglés) y leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés), cáncer suprarrenal, cáncer anal, cáncer basal y cutáneo de células escamosas, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer óseo, tumores cerebrales y de la médula espinal, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés), leucemia mielomonocítica crónica (CMML, por sus siglas en inglés), cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, tumores de la familia de Ewing, cáncer ocular, cáncer de vesícula, tumores carcinoides gastrointestinales, tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés), enfermedad trofoblástica gestacional, glioma, linfoma de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, cáncer renal, cáncer laríngeo e hipofaríngeo, cáncer de hígado, tumor carcinoide de pulmón, linfoma, incluyendo linfoma cutáneo de linfocitos T, mesotelioma maligno, cáncer de piel melanoma, cáncer de piel de células de Merkel, mieloma múltiple, cáncer de los senos paranasales y de la cavidad nasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no hodgkiniano, cáncer de pulmón de células no microcíticas, cáncer orofaríngeo y de la cavidad bucal, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de pene, tumores pituitarios, cáncer de próstata, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células microcíticas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, que incluye cáncer de tiroides anaplásico, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenstrom y tumor de Wilms;

25 (iv) infecciones, incluyendo infecciones víricas (por ejemplo, de virus de la gripe, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), alfavirus (tal como virus Chikungunya y Ross River), flavivirus (tal como virus del Dengue y virus del Zika), virus del herpes (tal como virus de Epstein Barr, citomegalovirus, virus de varicela-zóster y KSHV), poxvirus (tal como virus *vaccinia* (virus *Vaccinia Ankara* modificado y virus *Mixoma*), adenovirus (tal como Adenovirus 5) o papilomavirus), infecciones bacterianas (por ejemplo, de *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus anthracis*, *Bordetella pertussis*, *Burkholderia pseudomallei*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Hemophilus influenzae*, *Pasteurella multocida*, *Shigella dysenteriae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Rickettsia rickettsii*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acnes*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Borrelia burgdorferi* o *Yersinia pestis*), infecciones fúngicas (por ejemplo, de las especies *Candida* o *Aspergillus*), infecciones por protozoos (por ejemplo, *Plasmodium*, *Babesia*, *Giardia*, *Entamoeba*, *Leishmania* o *Trypanosomes*), infecciones helmínticas (por ejemplo, de esquistosoma, nematodos, cestodos o trematodos) e infecciones por priones;

30 (v) enfermedades del sistema nervioso central, tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Huntington, malaria cerebral, daño cerebral a partir de meningitis neumocócica, aneurismas intracraneales, lesión cerebral traumática y esclerosis lateral

amiotrófica;

(vi) enfermedades metabólicas, tales como diabetes de tipo 2 (T2D), aterosclerosis, obesidad, gota y pseudogota;

5 (vii) enfermedades cardiovasculares, tales como hipertensión, isquemia, daño por reperfusión, incluyendo daño por reperfusión isquémica posterior a IM, apoplejía, incluyendo apoplejía isquémica, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, incluyendo infarto de miocardio recurrente, insuficiencia cardíaca, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, embolia, aneurismas, incluyendo aneurisma aórtico abdominal y pericarditis, incluyendo síndrome de Dressler;

10 (viii) enfermedades respiratorias, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, tal como asma alérgica y asma resistente a esteroides, asbestosis, silicosis, inflamación inducida por nanopartículas, fibrosis quística y fibrosis pulmonar idiopática;

(ix) enfermedades hepáticas, incluyendo esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD, por sus siglas en inglés) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), incluyendo las fases F3 y F4 de fibrosis avanzada, enfermedad hepática grasa alcohólica (AFLD, por sus siglas en inglés) y esteatohepatitis alcohólica (ASH, por sus siglas en inglés);

15 (x) enfermedades renales, incluyendo enfermedad renal crónica, nefropatía de oxalato, nefrocalcinosis, glomerulonefritis y nefropatía diabética;

(xi) enfermedades oculares, incluyendo aquellas del epitelio ocular, degeneración macular senil (AMD, por sus siglas en inglés) (seca y húmeda), uveítis, infección de la córnea, retinopatía diabética, daño al nervio óptico, xerofthalmia y glaucoma;

20 (xii) enfermedades cutáneas, incluyendo dermatitis, tal como dermatitis por contacto y dermatitis atópica, hipersensibilidad por contacto, quemaduras solares, lesiones a la piel, hidradenitis supurativa (HS), otras enfermedades cutáneas que provocan quistes y acné conglobado;

(xiii) afecciones linfáticas, tales como linfagitis y enfermedad de Castleman;

25 (xiv) trastornos psicológicos, tales como depresión y estrés psicológico;

(xv) enfermedad de injerto contra huésped;

(xvi) alodinia, incluyendo alodinia mecánica; y

(xvii) cualquier enfermedad donde se haya determinado que un individuo porta una mutación no silenciosa somática o línea germinal en la NLRP3.

30

En una realización, la enfermedad, el trastorno o la afección se selecciona de:

(i) cáncer;

(ii) una infección;

35 (iii) una enfermedad del sistema nervioso central;

(iv) una enfermedad cardiovascular;

(v) una enfermedad hepática;

(vi) una enfermedad ocular; o

(vii) una enfermedad cutánea.

40

Más normalmente, la enfermedad, el trastorno o la afección se selecciona de:

(i) cáncer;

(ii) una infección;

45 (iii) una enfermedad del sistema nervioso central; o

(iv) una enfermedad cardiovascular.

En una realización, la enfermedad, el trastorno o la afección se selecciona de:

50 (i) acné conglobado;

(ii) dermatitis atópica;

(iii) enfermedad de Alzheimer;

(iv) esclerosis lateral amiotrófica;

(v) degeneración macular senil (AMD);

55 (vi) cáncer de tiroides anaplásico;

(vii) síndromes periódicos relacionados con criopirina (CAPS);

(viii) dermatitis por contacto;

(ix) fibrosis quística;

(x) insuficiencia cardíaca congestiva;

60 (xi) enfermedad renal crónica;

(xii) enfermedad de Crohn;

(xiii) síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS);

(xiv) enfermedad de Huntington;

(xv) insuficiencia cardíaca;

65 (xvi) insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada;

(xvii) daño isquémico por reperfusión;

- (xviii) artritis idiopática juvenil;
- (xix) infarto de miocardio;
- (xx) síndrome de activación por macrófagos;
- (xxi) síndrome mielodisplásico;
- 5 (xxii) mieloma múltiple;
- (xxiii) enfermedad de las neuronas motoras;
- (xxiv) esclerosis múltiple;
- (xxv) síndrome de Muckle-Wells;
- (xxvi) esteatohepatitis no alcohólica (NASH);
- 10 (xxvii) enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID);
- (xxviii) enfermedad de Parkinson;
- (xxix) artritis idiopática juvenil sistémica;
- (xxx) lupus eritematoso sistémico;
- (xxxi) lesión cerebral traumática;
- 15 (xxxii) ataque isquémico transitorio; y
- (xxxiii) colitis ulcerosa.

En una realización típica adicional de la invención, la enfermedad, el trastorno o la afección es inflamación. Los ejemplos de inflamación que pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con el quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo aspecto de la presente invención incluyen respuestas inflamatorias que se producen en conexión con o como resultado de:

- (i) una afección cutánea, tal como hipersensibilidad por contacto, penfigoide ampollosa, quemadura solar, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis seborreica, liquen plano, esclerodermia, pénfigo, epidermolísis ampollosa, urticaria, eritemas o alopecia;
- 25 (ii) una afección de las articulaciones, tal como osteoartritis, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still del adulto, policondritis recidivante, artritis reumatoide, artritis juvenil crónica, gota o espondiloartropatía seronegativa (por ejemplo, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o enfermedad de Reiter);
- (iii) una afección muscular, tal como poliomiocitis o miastenia grave;
- 30 (iv) una afección del tubo gastrointestinal, tal como enfermedad intestinal inflamatoria (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), úlcera gástrica, enfermedad celíaca, proctitis, pancreatitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, síndrome antifosfolipídico o una alergia relacionada con los alimentos que pueda tener efectos remotos desde el intestino (por ejemplo, migraña, rinitis o eccema);
- (v) una afección del sistema respiratorio, tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma (incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o por polvo y, en particular, asma crónica o inveterada, tal como asma tardía o hiperrespuesta de las vías respiratorias), bronquitis, rinitis (incluyendo rinitis aguda, rinitis alérgica, rinitis atópica, rinitis crónica, rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca, rinitis medicamentosa, rinitis membranosa, rinitis estacional, por ejemplo, fiebre del heno, y rinitis vasomotora), sinusitis, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), sarcoidosis, pulmón de granjero, silicosis, asbestosis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, neumonitis por hipersensibilidad o neumonía intersticial idiopática;
- 40 (vi) una afección vascular, tal como aterosclerosis, enfermedad de Behcet, vasculitis o granulomatosis de Wegener;
- (vii) una afección autoinmunitaria, tal como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, tiroiditis de Hashimoto, diabetes de tipo I, púrpura trombocitopénica idiopática o enfermedad de Graves;
- 45 (viii) una afección ocular, tal como uveítis, conjuntivitis alérgica o conjuntivitis vernal;
- (ix) una afección nerviosa, tal como esclerosis múltiple o encefalomiélinitis;
- (x) una infección o afección relacionada con infección, tal como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), infección bacteriana crónica o aguda, infección parasítica crónica o aguda, infección vírica crónica o aguda, infección fúngica crónica o aguda, meningitis, hepatitis (A, B o C u otra hepatitis vírica), peritonitis, neumonía, epiglotitis, malaria, fiebre hemorrágica por dengue, leishmaniosis, miositis estreptocócica, tuberculosis por micobacterias, *Mycobacterium avium intracellulare*, neumonía por *Pneumocystis carinii*, orquitis/epididimitis, legionela, enfermedad de Lyme, gripe A, virus de Epstein-Barr, encefalitis vírica/meningitis aséptica o enfermedad inflamatoria pélvica;
- 50 (xi) una afección renal, tal como glomerulonefritis proliferativa mesangial, síndrome nefrótico, nefritis, nefritis glomerular, insuficiencia renal aguda, uremia o síndrome nefrítico;
- (xii) una afección linfática, tal como la enfermedad de Castleman;
- (xiii) una afección del sistema inmunitario o que lo implique, tal como el síndrome de hiper-IgE, lepra lepromatosa, linfocitosis hemofagocítica familiar o enfermedad de injerto contra huésped;
- 60 (xiv) una afección hepática, tal como hepatitis crónica activa, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis inducida por alcohol, enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), enfermedad de hígado graso alcohólico (AFLD), esteatohepatitis alcohólica (ASH) o cirrosis biliar primaria;
- (xv) un cáncer, incluyendo los cánceres enumerados anteriormente;
- (xvi) una quemadura, una herida, un traumatismo, una hemorragia o una apoplejía;
- 65 (xvii) exposición a la radiación; y/o
- (xviii) obesidad; y/o

(xix) dolor, tal como hiperalgesia inflamatoria.

En una realización del quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo aspecto de la presente invención, la enfermedad, el trastorno o la afección es una enfermedad autoinflamatoria, tal como los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), el síndrome de Muckle-Wells (MWS), el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS), la fiebre mediterránea familiar (FMF), la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS), el síndrome de fiebre periódica e hiperinmunoglobulinemia D (HIDS), la deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina 1 (DIRA, por sus siglas en inglés), el síndrome de Majeed, la artritis piógena, el síndrome de piodermia gangrenoso y acné (PAPA), la enfermedad de Still del adulto (AOSD, por sus siglas en inglés), la haploinsuficiencia de A20 (HA20), la artritis granulomatosa pediátrica (PGA, por sus siglas en inglés), la desregulación inmunitaria y deficiencia de anticuerpos asociada a PLCG2 (PLAID), la desregulación inmunitaria y deficiencia de anticuerpos autoinflamatoria asociada a PLCG2 (APLAID) o la anemia sideroblástica con inmunodeficiencia de linfocitos B, fiebres periódicas y retardo del desarrollo (SIFD).

Se han enumerado anteriormente los ejemplos de enfermedades, trastornos o afecciones que pueden responder a la inhibición de la NLRP3 y que pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con el quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo aspecto de la presente invención. Algunas de estas enfermedades, trastornos o afecciones son sustancialmente o totalmente mediados por la actividad del inflamósoma NLRP3, la IL-1 $\beta$  inducida por NLRP3 y/o la IL-18. Como resultado, tales enfermedades, trastornos o afecciones pueden responder particularmente a la inhibición de la NLRP3 y pueden ser particularmente adecuados de acuerdo con el quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo aspecto de la presente invención. Los ejemplos de tales enfermedades, trastornos o afecciones incluyen síndromes periódicos relacionados con criopirina (CAPS), síndrome de Muckle-Wells (MWS), síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS), enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), fiebre mediterránea familiar (FMF), artritis piogénica, síndrome de piodermia gangrenoso y acné (PAPA), hiperinmunoglobulinemia D y síndrome de fiebre periódica (HIDS) y síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS), artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still del adulto (AOSD), policondritis recidivante, síndrome de Sweet, enfermedad de Behcet, síndrome de antisintetasa, deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina 1 (DIRA) y haploinsuficiencia de A20 (HA20).

Además, algunas de las enfermedades, los trastornos o las afecciones mencionadas anteriormente surgen debido a mutaciones en la NLRP3 en particular, lo que tiene como resultado un aumento de la actividad de la NLRP3. Como resultado, tales enfermedades, trastornos o afecciones pueden responder particularmente a la inhibición de la NLRP3 y pueden ser particularmente adecuados de acuerdo con el quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo aspecto de la presente invención. Los ejemplos de tales enfermedades, trastornos o afecciones incluyen síndromes periódicos relacionados con criopirina (CAPS), síndrome de Muckle-Wells (MWS), síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS) y enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID).

Un decimoprimer aspecto de la invención proporciona un método para inhibir la NLRP3, comprendiendo el método el uso de una sal, un hidrato o un solvato del primer aspecto de la invención, una forma polimórfica del segundo aspecto de la invención o una composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención para inhibir la NLRP3.

En una realización del decimoprimer aspecto de la presente invención, el método comprende el uso de una sal, un hidrato o un solvato del primer aspecto de la invención, una forma polimórfica del segundo aspecto de la invención o una composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención, en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

En una realización del decimoprimer aspecto de la presente invención, el método se lleva a cabo *ex vivo* o *in vitro*, por ejemplo, para analizar el efecto de la inhibición de la NLRP3 sobre las células.

En otra realización del decimoprimer aspecto de la presente invención, el método se lleva a cabo *in vivo*. Por ejemplo, el método puede comprender la etapa de administrar una cantidad eficaz de una sal, un hidrato o un solvato del primer aspecto de la invención, una forma polimórfica del segundo aspecto de la invención o una composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención para inhibir, de ese modo, la NLRP3. En una realización, el método comprende, además, la etapa de coadministrar una cantidad eficaz de uno o más agentes activos adicionales. Normalmente, la administración se realiza a un sujeto que lo necesite.

De manera alternativa, el método del decimoprimer aspecto de la invención puede ser un método para inhibir la NLRP3 en un sujeto animal no humano, comprendiendo el método las etapas de administrar la sal, el hidrato, el solvato, la forma polimórfica o la composición farmacéutica al sujeto animal no humano y, opcionalmente, mutilar o sacrificar posteriormente al sujeto animal no humano. Normalmente, tal método comprende, además, la etapa de analizar una o más muestras de fluido o tejido del sujeto animal no humano sacrificado o mutilado de forma opcional. En una realización, el método comprende, además, la etapa de coadministrar una cantidad eficaz de uno o más agentes activos adicionales.

Un decimosegundo aspecto de la invención proporciona una sal, un hidrato o un solvato del primer aspecto de la

invención, una forma polimórfica del segundo aspecto de la invención o una composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención para su uso en la inhibición de la NLRP3. Normalmente, el uso comprende la administración de la sal, el hidrato, el solvato, la forma polimórfica o la composición farmacéutica a un sujeto. En una realización, la sal, el hidrato, el solvato, la forma polimórfica o la composición farmacéutica se coadministra con uno o más agentes activos adicionales.

Un decimotercer aspecto de la invención proporciona el uso de una sal, un hidrato o un solvato del primer aspecto de la invención o una forma polimórfica del segundo aspecto de la invención en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la NLRP3. Normalmente, la inhibición comprende la administración de la sal, el hidrato, el solvato, la forma polimórfica o el medicamento a un sujeto. En una realización, la sal, el hidrato, el solvato, la forma polimórfica o el medicamento se coadministra con uno o más agentes activos adicionales.

En cualquier realización de cualquiera de los aspectos quinto a decimotercero de la presente invención que comprende el uso o la coadministración de uno o más agentes activos adicionales, el uno o más agentes activos adicionales puede comprender, por ejemplo, uno, dos o tres agentes activos adicionales distintos.

El uno o más agentes activos adicionales pueden usarse o administrarse antes de, de forma simultánea con, de forma secuencial con o después del otro y/o con respecto a la sal, el hidrato o el solvato del primer aspecto de la invención, la forma polimórfica del segundo aspecto de la invención o la composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención. Cuando el uno o más agentes activos adicionales se administran de forma simultánea con la sal, el hidrato, el solvato, la forma polimórfica o la composición farmacéutica de la presente invención, puede administrarse una composición farmacéutica del cuarto aspecto de la invención, en donde la composición farmacéutica comprende, adicionalmente, el uno o más agentes activos adicionales.

En una realización de cualquiera de los aspectos quinto a decimotercero de la presente invención que comprende el uso o la coadministración de uno o más agentes activos adicionales, el uno o más agentes activos adicionales se seleccionan de:

- (i) agentes quimioterapéuticos;
- (ii) anticuerpos;
- (iii) agentes alquilantes;
- (iv) antimetabolitos;
- (v) agentes antiangiogénicos;
- (vi) terpenoides y/o alcaloides vegetales;
- (vii) inhibidores de topoisomerasa;
- (viii) inhibidores de mTOR;
- (ix) estilbenoides;
- (x) agonistas de STING;
- (xi) vacunas contra el cáncer;
- (xii) agentes inmunomoduladores;
- (xiii) antibióticos;
- (xiv) agentes antifúngicos;
- (xv) agentes antihelmínticos; y/u
- (xvi) otros agentes activos.

Cabe destacar que estas realizaciones generales definidas de acuerdo con categorías amplias de agentes activos no son excluyentes entre sí. En este sentido, se puede categorizar cualquier agente activo particular de acuerdo con más de una de las realizaciones generales anteriores. Un ejemplo no limitante es urelumab, que es un anticuerpo que es un agente inmunomodulador para el tratamiento del cáncer.

En algunas realizaciones, el uno o más agentes quimioterapéuticos se seleccionan de acetato de abiraterona, altretamina, amsacrina, anhidrovinblastina, auristatina, azatioprina, adriamicina, bexaroteno, bicalutamida, BMS 184476, bleomicina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida de carboplatino, clorambucilo, caquectina, cemadotina, ciclofosfamida, carmustina, criptocina, citarabina, docetaxel, doxetaxel, doxorubicina, dacarbazina (DTIC), dactinomomicina, daunorrubicina, decitabina, dolastatina, etopósido, fosfato de etopósido, enzalutamida (MDV3100), 5-fluorouracilo, fludarabina, flutamida, gemcitabina, hidroxurea e hidroxureataxanos, idarrubicina, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lonidamina, lomustina (CCNU), larotaxel (RPR109881), mecloretamina, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, melfalán, mivobulina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvin-caleucoblastina, nilutamida, oxaliplatino, onapristona, prednimustina, procarbazona, paclitaxel, agentes anticancerígenos que contienen platino, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencenosulfonamida, prednimustina, procarbazona, rizoxina, sertenef, estreptozocina, fosfato de estramustina, tretinoína, tasonermina, taxol, topotecán, tamoxifén, tenipósido, taxano, tegafur/uracilo, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, sulfato de vindesina y/o vinflunina.

De manera alternativa o adicional, el uno o más agentes quimioterapéuticos pueden seleccionarse de un fragmento del complemento CD59, fragmento de fibronectina, gro-beta (CXCL2), heparinasas, fragmento de hexasacárido de

5 heparina, gonadotropina coriónica humana (hCG), interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, proteína inducible por interferón (IP-10), interleucina-12, kringle 5 (fragmento de plasminógeno), inhibidores de metaloproteínasa (TIMP), 2-metoxiestradiol, inhibidor de ribonucleasa de placenta, inhibidor del activador de plasminógeno, factor de plaquetas 4 (PF4), fragmento de prolactina de 16 kD, proteína relacionada con proliferina (PRP), diversos retinoides, tetrahydrocortisol-S, trombospondina-1 (TSP-1), factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), vasculostatina, vasostatina (fragmento de calreticulina) y/o citocinas (incluyendo interleucinas, tales como interleucina-2 (IL-2) o IL-10).

10 En algunas realizaciones, el uno o más anticuerpos pueden comprender uno o más anticuerpos monoclonales. En algunas realizaciones, el uno o más anticuerpos se seleccionan de abciximab, adalimumab, alemtuzumab, atlizumab, basiliximab, belimumab, bevacizumab, bretuximab vedotina, canakinumab, cetuximab, ceertolizumab pegol, daclizumab, denosumab, eculizumab, efalizumab, gemtuzumab, golimumab, ibritumomab tiuxetán, infliximab, ipilimumab, muromonab-CD3, natalizumab, ofatumumab, omalizumab, palivizumab, panitumuab, ranibizumab, rituximab, tocilizumab, tositumomab y/o trastuzumab.

15 En algunas realizaciones, el uno o más agentes alquilantes pueden comprender un agente capaz de alquilar grupos funcionales nucleófilos en condiciones presentes en células, incluyendo, por ejemplo, células cancerosas. En algunas realizaciones, el uno o más agentes alquilantes se seleccionan de cisplatino, carboplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida y/o oxaliplatino. En algunas realizaciones, el agente alquilante puede funcionar al impedir la función celular mediante la formación de enlaces covalentes con grupos amino, carboxilo, sulfhidrilo y/o fosfato en moléculas biológicamente importantes. En algunas realizaciones, el agente alquilante puede funcionar mediante la modificación del ADN de una célula.

20 En algunas realizaciones, el uno o más antimetabolitos pueden comprender un agente capaz de afectar o prevenir la síntesis de ARN o ADN. En algunas realizaciones, el uno o más antimetabolitos se seleccionan de azatioprina y/o mercaptopurina.

25 En algunas realizaciones, el uno o más agentes antiangiogénicos se seleccionan de endostatina, inhibidores de angiogenina, angiostatina, angioarrestina, angiostatina (fragmento de plasminógeno), factores antiangiogénicos derivados de colágeno de la membrana basal (tumstatina, canstatina o arrestina), antitrombina antiangiogénica III y/o inhibidor derivado del cartílago (CDI, por sus siglas en inglés).

30 En algunas realizaciones, el uno o más alcaloides y/o terpenoides vegetales pueden prevenir la función de microtúbulos. En algunas realizaciones, el uno o más alcaloides y/o terpenoides vegetales se seleccionan de un vinca alcaloide, una polofilotoxina y/o un taxano. En algunas realizaciones, el uno o más vinca alcaloides pueden derivarse del bigaro de Madagascar, *Catharanthus roseus* (anteriormente conocido como *Vinca rosea*) y pueden seleccionarse de vincristina, vinblastina, vinorelbina y/o vindesina. En algunas realizaciones, el uno o más taxanos se seleccionan de taxol, paclitaxel, docetaxel y/u ortataxel. En algunas realizaciones, la una o más podofilotoxinas se seleccionan de un etopósido y/o tenipósido.

35 En algunas realizaciones, el uno o más inhibidores de topoisomerasa se seleccionan de un inhibidor de topoisomerasa tipo I y/o un inhibidor de topoisomerasa tipo II y pueden interferir con la transcripción y/o replicación del ADN al interferir con la formación de superhélices de ADN. En algunas realizaciones, el uno o más inhibidores de topoisomerasa tipo I pueden comprender una camptotecina, que puede seleccionarse de exatecano, irinotecano, lurtotecano, topotecano, BNP 1350, CKD 602, DB 67 (AR67) y/o ST 1481. En algunas realizaciones, el uno o más inhibidores de topoisomerasa tipo II pueden comprender una epipodopflotoxina, que puede seleccionarse de una amsacrina, un etopósido, un fosfato de etopósido y/o un tenipósido.

40 En algunas realizaciones, el uno o más inhibidores de mTOR (diana de mamífero de la rapamicina, también conocida como diana mecánica de la rapamicina) se seleccionan de rapamicina, everólimus, tensirólimus y/o deforólimus.

45 En algunas realizaciones, el uno o más estilbenoides se seleccionan de resveratrol, piceatanol, pinosilvina, pterostilbeno, alfa-viniferina, ampelopsina A, ampelopsina E, diptoindonesina C, diptoindonesina F, épsilon-viniferina, flexuosol A, gnetina H, hemsleyanol D, hopeafenol, trans-diptoindonesina B, astringina, piceid y/o diptoindonesina A.

50 En algunas realizaciones, el uno o más agonistas de STING (estimulador de genes de interferón, también conocido como proteína transmembrana (TMEM) 173) pueden comprender dinucleótidos cíclicos, tales como cAMP, cGMP y cGAMP, y/o dinucleótidos cíclicos modificados que pueden incluir una o más de las siguientes características de modificación: enlace 2'O/3'O, enlace fosforotioato, análogo de adenina y/o guanina y/o modificación 2'OH (por ejemplo, protección del 2'-OH con un grupo metilo o reemplazo del 2'OH con -F o -N<sub>3</sub>).

55 En algunas realizaciones, la una o más vacunas contra el cáncer se seleccionan de una vacuna contra VPH, una vacuna contra la hepatitis B, Oncophage y/o Provenge.

60 En algunas realizaciones, el uno o más agentes inmunomoduladores pueden comprender un inhibidor de puntos de

control del sistema inmunitario. El inhibidor de puntos de control del sistema inmunitario puede dirigirse a un receptor de puntos de control del sistema inmunitario o una combinación de receptores que comprende, por ejemplo, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, inmunoglobulina de linfocitos T y mucina 3 (TIM3 o HAVCR2), galectina 9, fosfatidilserina, proteína 3 del gen de activación de linfocitos (LAG3), MHC clase I, MHC clase II, 4-1BB, 4-1BBL, OX40, OX40L, 5 G1TR, GITRL, CD27, CD70, TNFRSF25, TL1A, CD40, CD40L, HVEM, LIGHT, BTLA, CD160, CD80, CD244, CD48, ICOS, ICOSL, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2, TMIGD2, una butirofilina (incluyendo BTN2L2), un elemento de la familia Siglec, TIGIT, PVR, un receptor similar a inmunoglobulina de linfocitos citolíticos, un ILT, un receptor similar a inmunoglobulina de leucocitos, NKG2D, NKG2A, MICA, MICB, CD28, CD86, SIRPA, CD47, VEGF, neuropilina, CD30, CD39, CD73, CXCR4 y/o CXCL12.

10 En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control del sistema inmunitario se selecciona de urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, varlilumab, CP-870893, pembrolizumab (PD1), nivolumab (PD1), atezolizumab (anteriormente MPDL3280A) (PD-L1), MEDI4736 (PD-L1), avelumab (PD-L1), PDR001 (PD1), BMS-986016, MGA271, lirilumab, IPH2201, emactuzumab, INCB024360, galunisertib, ulocuplumab, BKT140, bavituximab, CC-15 90002, bevacizumab y/o MNRP1685A.

En algunas realizaciones, el uno o más antibióticos se seleccionan de amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina, paromomicina, estreptomina, espectinomicina, geldanamicina, herbimicina, rifaximina, loracarbef, ertapenem, doripenem, imipenem, cilastatina, meropenem, cefadroxilo, cefazolina, cefalotina, 20 cefalotina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozilo, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibutén, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima, ceftarolina fosamil, cefotaximol, teicoplanina, vancomicina, telavancina, dalbavancina, oritavancina, clindamicina, lincomicina, daptomicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espiramicina, aztreonam, furazolidona, nitrofurantoína, linezolid, posizolid, radezolid, torezolid, amoxicilina, 25 ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, metilicina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, temocilina, ticarcilina, calvulanato, ampicilina, subbactam, tazobactam, ticarcilina, clavulanato, bacitracina, colistina, polimixina B, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, grepafloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, mafenida, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadiazina de plata, sulfadimetoxina, 30 sulfametoxazol, sulfanamida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol, sulfonamidoecrisoidina, demeclociclina, minociclina, oitetraciclina, tetraciclina, clofazimina, dapsona, dapreomicina, cicloserina, etambutol, etionamida, isoniazid, pirazinamida, rifampicina, rifabutina, rifapentina, estreptomina, arsfenamina, cloranfenicol, fosfomicina, ácido fusídico, metronidazol, mupirocina, platensimicina, quinupristina, dalopristina, tiamfenicol, tigecicilina, tinidazol, trimetoprim y/o teixobactina.

35 En algunas realizaciones, el uno o más antibióticos pueden comprender uno o más antibióticos citotóxicos. En algunas realizaciones, el uno o más antibióticos citotóxicos se seleccionan de una actinomicina, una antracenediona, una antraciclina, talidomida, ácido dicloroacético, ácido nicotínico, 2-desoxiglucosa y/o clofazimina. En algunas realizaciones, la una o más actinomicinas se seleccionan de actinomicina D, bacitracina, colistina (polimixina E) y/o 40 polimixina B. En algunas realizaciones, la una o más antracenedionas se seleccionan de mitoxantrona y/o pixantrona. En algunas realizaciones, la una o más antraciclinas se seleccionan de bleomicina, doxorubicina (Adriamicina), daunorubicina (daunomicina), epirubicina, idarrubicina, mitomicina, plicamicina y/o valrubicina.

45 En algunas realizaciones, el uno o más agentes antifúngicos se seleccionan de bifonazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, ketoconazol, luliconazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol, sertoconazol, sulconazol, tioconazol, albaconazol, efinaconazol, epoziconazol, fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol, propiconazol, ravusconazol, terconazol, voriconazol, abafungina, amorolfina, butenafina, naftifina, terbinafina, anidulafungina, caspofungina, micafungina, ácido benzoico, ciclopirox, flucitosina, 5-fluorocitosina, griseofulvina, haloprogina, 50 tolnaftato, ácido undecilénico y/o bálsamo de Perú.

En algunas realizaciones, el uno o más agentes antihelmínticos se seleccionan de benzimidazoles (incluyendo albendazol, mebendazol, tiabendazol, fenbendazol, triclabendazol y flubendazol), abamectina, dietilcarbamazina, ivermectina, suramina, pamoato de pirantel, levamisol, salicilanilidas (incluyendo niclosamida y oxiclozanida) y/o 55 nitazoxanida.

En algunas realizaciones, se seleccionan otros agentes activos de agentes inhibidores del crecimiento, agentes antiinflamatorios (incluyendo agentes antiinflamatorios no esteroideos), agentes antisoriásicos (incluyendo antralina y sus derivados), vitaminas y derivados de vitaminas (incluyendo retinoides y ligandos del receptor VDR), corticosteroides, bloqueadores del canal de iones (incluyendo bloqueadores del canal de potasio), reguladores del sistema inmunitario (incluyendo ciclosporina, FK 506 y glucocorticoides), agonistas hormonales de liberación de 60 hormonas luteinizantes (tales como leuprolidina, goserelina, triptorelina, histrelina, bicalutámido, flutamida y/o nilutamida) y/u hormonas (incluyendo estrógeno).

65 A menos que se indique de otro modo, en cualquiera de los aspectos quinto a decimotercero de la invención, el sujeto puede ser cualquier ser humano u otro animal. Normalmente, el sujeto es un mamífero, más normalmente un ser humano o mamífero domesticado, tal como una vaca, un cerdo, un cordero, una oveja, una cabra, un caballo, un

gato, un perro, un conejo, un ratón, etc. Más normalmente, el sujeto es un ser humano.

Cualquiera de los medicamentos empleados en la presente invención puede suministrarse por medio de administración oral, parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intratraqueal, intraperitoneal, intraarticular, intracraneal y epidural), por vías respiratorias (aerosol), rectal, vaginal, ocular o tópica (incluyendo transdérmica, bucal, mucosal, sublingual, tópica y ocular).

Normalmente, el modo de administración seleccionado es el más adecuado para el trastorno, la enfermedad o la afección a tratar o prevenir. Cuando se administran uno o más agentes activos adicionales, el modo de administración puede ser igual o diferente al modo de administración de la sal, el hidrato, el solvato, la forma polimórfica o la composición farmacéutica de la invención.

En la administración oral, la sal, el hidrato, el solvato, la forma polimórfica o la composición farmacéutica de la presente invención, en general, se proporcionará en forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina dura o blanda, pastillas, caramelos o píldoras, como un polvo o gránulos, o como una solución, suspensión o dispersión acuosa.

Los comprimidos para uso oral pueden incluir el principio activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio y lactosa. El almidón de maíz y ácido algínico son agentes disgregantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si se encuentra presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. De así desearse, los comprimidos pueden recubrirse con un material, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retardar la absorción en el tubo gastrointestinal. Los comprimidos también pueden ser efervescentes y/o comprimidos solubles.

Las cápsulas para uso oral pueden incluir cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido y cápsulas de gelatina blanda en donde el principio activo se mezcla agua o un aceite, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Los polvos o gránulos para uso oral se pueden proporcionar en saquitos o tubos. Las soluciones, suspensiones o dispersiones acuosas pueden prepararse mediante la adición de agua a los polvos, gránulos o comprimidos.

Cualquier forma adecuada para administración oral puede incluir, opcionalmente, agentes edulcorantes, tales como azúcar, agentes saborizantes, agentes colorantes y/o conservantes.

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, formulaciones en espuma o pulverización que contienen, además del principio activo, tales vehículos que se conoce en la técnica que son adecuados.

Para uso parenteral, la sal, el hidrato, el solvato o la forma polimórfica de la presente invención se proporcionan, en general, en una suspensión o solución acuosa estéril, tamponada hasta un pH y una isotonicidad adecuados. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico o glucosa. Las suspensiones acuosas de acuerdo con la invención pueden incluir agentes de suspensión, tales como derivados de celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y goma tragacanto, y un agente humectante, tal como lecitina. Los conservantes adecuados para suspensiones acuosas incluyen p-hidroxibenzoato de n-propilo y etilo. La sal, el hidrato, el solvato, la forma polimórfica o la composición farmacéutica de la invención también se puede presentar como una formulación de liposoma.

Para la administración ocular, la sal, el hidrato, el solvato o la forma polimórfica de la invención se proporcionará, en general, en una forma adecuada para administración tópica, por ejemplo, como colirio. Las formas adecuadas pueden incluir soluciones oftálmicas, soluciones formadoras de gel, polvos estériles para la reconstitución, suspensiones oftálmicas, ungüentos oftálmicos, emulsiones oftálmicas, geles oftálmicos e insertos oculares. Como alternativa, la sal, el hidrato, el solvato o la forma polimórfica de la invención se puede proporcionar en una forma adecuada para otros tipos de administración ocular, por ejemplo, como preparaciones intraoculares (incluso como soluciones de irrigación, como formulaciones para inyección intraocular, intravitreal o yuxtaescleral, o como implantes intravitreales), como paquetes o escudos corneales, como formulaciones para inyección intracameral, subconjuntival o retrobulbar o como formulaciones de iontoforesis.

Para la administración transdérmica y otra administración tópica, la sal, el hidrato, el solvato, la forma polimórfica o la composición farmacéutica de la invención se proporcionará generalmente en forma de ungüentos, cataplasmas (emplastos), pastas, polvos, apósitos, cremas, yesos o parches.

Las suspensiones y soluciones adecuadas pueden utilizarse en inhaladores para la administración por las vías respiratorias (aerosol).

La dosis de la sal, el hidrato, el solvato o la forma polimórfica de la presente invención, por supuesto, variará según la enfermedad, el trastorno o la afección que se va a tratar o prevenir. En general, una dosis adecuada variará entre 0,01 y 500 mg por kilogramo de peso corporal del receptor al día. La dosis deseada puede presentarse en un intervalo adecuado, tal como una vez cada dos días, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día. La dosis deseada puede administrarse en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, que contenga de 1 mg a 50 g de principio activo por forma farmacéutica unitaria.

Para evitar dudas, en la medida de lo posible, cualquier realización de un aspecto dado de la presente invención puede producirse en combinación con cualquier otra realización del mismo aspecto de la presente invención. Además, en la medida de lo posible, se entenderá que cualquier realización preferida, típica u opcional de cualquier aspecto de la presente invención debería considerarse también una realización preferida, típica u opcional de cualquier otro aspecto de la presente invención.

### Ejemplos

Se adquirieron y usaron todos los disolventes, reactivos y compuestos sin purificación adicional, a menos que se indicara de otro modo.

Se llevaron a cabo las técnicas de difracción de rayos X en polvo (XRPD), cromatografía de iones (IC), titulación de Karl Fischer (KF), análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría de barrido diferencial (DSC) y cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) mencionadas en los Ejemplos en las siguientes condiciones:

se recopilaban difractogramas de XRPD en un difractómetro Bruker D8 utilizando radiación CuK $\alpha$  (40 kV, 40 mA) y un goniómetro  $\theta$ -2 $\theta$  equipado con un monocromador Ge. El haz incidente pasó a través de una hendidura de divergencia de 2,0 mm, seguido de un filo y una hendidura de antidispersión de 0,2 mm. El haz difractado pasó a través de una hendidura de recepción de 8,0 mm con hendiduras de Soller de 2,5°, seguido del detector Lynxeye. El soporte lógico utilizado para la recopilación y el análisis de datos fue Diffrac Plus XRD Commander y Diffrac Plus EVA, respectivamente. Las muestras se ejecutaron en condiciones ambientales como muestras de ensayo en placas planas mediante el uso de polvo, tal como se recibieron. Las muestras se prepararon en una oblea de silicio pulida de fondo cero (510) presionando suavemente sobre la superficie plana o se empaquetaron en una cavidad cortada. Las muestras se hicieron girar en su propio plano. Los detalles del método de recopilación de datos utilizado son:

- Intervalo angular: de 2 a 42° 2 $\theta$
- Tamaño de etapa: 0,05° 2 $\theta$
- Tiempo de recopilación: 0,5 s/etapa (tiempo de recopilación total: 6,40 min)

Los datos de IC se recopilaban en un Metrohm 930 Compact IC Flex con automuestreador 858 Professional y monitor de unidad de dosificación 800 Dosino, utilizando el soporte lógico IC MagicNet. Las muestras pesadas de manera precisa se prepararon como soluciones madre en un disolvente adecuado. La cuantificación se logró mediante la comparación con soluciones convencionales de concentración conocida del ion que se analiza. Los análisis se realizaron en duplicado y se proporciona un promedio de los valores, a menos que se indique de otro modo.

#### Método de IC para cromatografía catiónica

Parámetro	Valor
Tipo de método	Intercambio catiónico
Columna	Metrosep C 4 – 250 (4,0 x 250 mm)
Temperatura de columna (°C)	Ambiente
Inyección ( $\mu$ l)	Diversos
Detección	Detector de conductividad
Caudal (ml/min)	0,9
Eluyente	Ácido nítrico 1,7 mM Ácido dipicolínico 0,7 mM en una solución acuosa de acetona al 5 %

#### Método de IC para cromatografía aniónica

Parámetro	Valor
Tipo de método	Intercambio aniónico
Columna	Metrosep A Supp 5 – 150 (4,0 x 150 mm)
Temperatura de columna (°C)	Ambiente
Inyección ( $\mu$ l)	Diversos
Detección	Detector de conductividad
Caudal (ml/min)	0,7

Parámetro	Valor
Eluyente	Carbonato de sodio 3,2 mM Hidrogenocarbonato de sodio 1,0 mM en una solución acuosa de acetona al 5 %

Se llevó a cabo un análisis de KF en un procesador de muestras para horno Metrohm 874 a 150 °C con coulómetro Titran 851 utilizando purga de nitrógeno y reactivo de horno Hydranal Coulomat AG. Las muestras sólidas pesadas se introdujeron en un vial de muestras sellado. Se utilizaron aproximadamente 10 mg de la muestra por titulación y se realizaron determinaciones en duplicado. Se presenta un promedio de estos resultados, a menos que se indique de otro modo. La recopilación y el análisis de datos se realizaron utilizando el soporte lógico Tiamo.

Los datos de TGA se recopilaron en un sistema de TGA Discovery de TA Instruments equipado con un automuestreador de 25 posiciones. Normalmente, se cargaron 5-10 mg de cada muestra en una bandeja de DSC de aluminio tarada previamente y se calentaron a 10 °C/min de temperatura ambiente a 350 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 25 ml/min sobre la muestra. El soporte lógico de control de instrumentos fue TRIOS y los datos se analizaron utilizando TRIOS o Universal Analysis.

Los datos de DSC se recopilaron en un sistema Q2000 de TA Instruments equipado con un automuestreador de 50 posiciones. Normalmente, se calentaron 0,5-3 mg de cada muestra en una bandeja de aluminio con orificios a 10 °C/min de 25 °C a 300 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno seco a 50 ml/min sobre la muestra. La DSC a temperatura modulada se llevó a cabo mediante el uso de una velocidad de calentamiento subyacente de 2 °C/min y los parámetros de modulación de temperatura de  $\pm 0,636$  °C (amplitud) cada 60 segundos (período). El soporte lógico de control de instrumentos fue Advantage de Q Series y Thermal Advantage y los datos se analizaron utilizando Universal Analysis o TRIOS.

Se realizó un análisis de pureza de HPLC de fase inversa en un sistema Agilent de serie HP1100 equipado con un detector de matrices de diodos y utilizando el soporte lógico ChemStation.

#### Método de HPLC para determinaciones de pureza química

Parámetro	Valor		
Tipo de método	Fase inversa con elución de gradiente		
Preparación de muestras	General: 0,5 mg/ml en 1:1 de acetonitrilo:agua Estudio de degradación forzada: 0,2 y 0,5 mg/ml en diversos medios		
Columna	Supelco Ascentis Express C18, 100 x 4,6 mm, 2,7 $\mu$ m		
Temperatura de columna (°C)	25		
Inyección ( $\mu$ l)	5		
Longitud de onda, ancho de banda (nm)	255,90		
Caudal (ml/min)	2		
Fase A	TFA al 0,1 % en agua		
Fase B	TFA al 0,085 % en acetonitrilo		
Cronograma	<b>(min)</b>	<b>% de fase A</b>	<b>% de fase B</b>
	0	95	5
	6	5	95
	6,2	95	5
	8	95	5

Ejemplo 1: monohidrato monosódico de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida (Forma 1)

Se pesó ácido libre de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida en cuatro viales (50 mg por vial). Se añadió NaOH (1 M en agua) (véase la Tabla 3 de equivalentes/volumen añadidos) y agua (4 ml) a cada uno de los viales de muestra. Las condiciones a las que estas muestras se sometieron se resumen en la Tabla 3. Las muestras se siguieron agitando en solución durante 3 horas. A continuación, se intentó retirar el agua por medio de un evaporador giratorio, pero, después de 3 horas, la cantidad de agua retirada era muy pequeña. Las soluciones se esparcieron, a continuación, en portaobjetos de vidrio para evaporarse a temperatura ambiente. Los sólidos formados se recogieron y se analizaron mediante XRPD, <sup>1</sup>H-RMN, HPLC, IC y KF. Los análisis de IC y KF confirmaron la formación del monohidrato de sal monosódica. El análisis de XRPD confirmó la formación del polimorfo de Forma 1.

Tabla 3

Ejemplo	Condiciones de reacción	Pureza de HPLC
1A	1,1 eq. de NaOH (142 $\mu$ l) mantenido a TA	97,1 %

Ejemplo	Condiciones de reacción	Pureza de HPLC
1B	1,0 eq. de NaOH (129 µl) adición de base a 50 °C, a continuación, enfriamiento a 5 °C de inmediato	96,8 %
1C	1,0 eq. de NaOH (129 µl) adición de base a 40 °C, a continuación, enfriamiento a 5 °C de inmediato	96,7 %
1D	1,0 eq. de NaOH (129 µl) adición de base a 25 °C durante 1 hora, a continuación, enfriamiento a 5 °C	96,7 %

Ejemplo 2: monohidrato monosódico de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida (Forma 1)

5 Se trató ácido libre de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida (50 mg) con una mezcla de disolventes EN 9:1 (v:v) de acetona y agua (0,5 ml). La suspensión resultante se agitó a 25 °C antes de la adición de NaOEt (1,1 eq., solución de EtOH 1 M). Se añadió solución de NaOEt adicional hasta la completa disolución (NaOEt 1,3 eq. total). Se añadió antidisolvente éter metílico de *t*-Butilo (0,25 ml) a cada muestra antes de las semillas de polimorfo de Forma 1 de monohidrato monosódico de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida (~2-4 %). Se añadió antidisolvente éter metílico de *t*-butilo adicional para dar una relación de disolvente:antidisolvente final de 1:3 (Ejemplo 2A) y 1:5 (Ejemplo 2B). Las muestras, a continuación, se agitaron a 25 °C durante 2 horas antes del aislamiento de los sólidos a través de una frita de PE. Las muestras, a continuación, se almacenaron al vacío a temperatura ambiente durante 18 horas, seguido del análisis mediante XRPD, <sup>1</sup>H-RMN, HPLC, IC, KF, TGA y DSC.

Tabla 4

Ejemplo	Relación de disolvente:antidisolvente final	Rendimiento	Pureza de HPLC
2A	1:3	34 %	98,1 %
2B	1:5	85 %	97,6 %

Los análisis de IC y KF confirmaron la formación del monohidrato de sal monosódica. El análisis de XRPD confirmó la formación del polimorfo de Forma 1. Los espectros de XRPD se muestran en la Figura 1. Los espectros de TGA y DSC se muestran en la Figura 2.

Los espectros de XRPD que se muestran en la Figura 1 se obtuvieron directamente después de la preparación del producto, después del almacenamiento a 40 °C y el 75 % de humedad relativa y después del almacenamiento a 25 °C y el 97 % de humedad relativa durante 1 semana y durante 5 semanas, respectivamente. Los espectros de XRPD que se muestran en la Figura 1 indican que el producto obtenido en el Ejemplo 2 muestra estabilidad con respecto a la conversión en otras formas polimórficas después del almacenamiento a temperatura y humedad elevadas.

Ejemplo 3: anhidrato monosódico de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida (Forma 2)

Se trató sal monosódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida (500 mg) con una mezcla de disolventes en 10:1 (v:v) de alcohol isopropílico y H<sub>2</sub>O (30 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitando a 25 °C durante 30 minutos. La solución transparente resultante, a continuación, se evaporó para producir un sólido cristalino, que se analizó mediante XRPD, <sup>1</sup>H-RMN, HPLC, IC, KF, TGA y DSC.

Los análisis de IC y KF confirmaron la formación del anhidrato de sal monosódica. La pureza de HPLC fue del 96,5 %. El análisis de XRPD confirmó la formación del polimorfo de Forma 2. Los espectros de XRPD se muestran en la Figura 3. Los espectros de TGA y DSC se muestran en la Figura 4.

Los espectros de XRPD que se muestran en la Figura 3 se obtuvieron directamente después de la preparación del producto, después del almacenamiento durante 1 semana a 40 °C y el 75 % de humedad relativa y después del almacenamiento durante 1 semana a 25 °C y el 97 % de humedad relativa. La Figura 3 también muestra el espectro de XRPD para el polimorfo de Forma 1 de referencia. Los espectros de XRPD que se muestran en la Figura 3 indican que el anhidrato monosódico (Forma 2) obtenido en el Ejemplo 3 es estable a temperatura elevada (40 °C) y se convierte en el monohidrato monosódico (Forma 1) a humedad elevada (97 % de HR).

Ejemplo comparativo 1: ácido libre de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida

Se preparó ácido libre de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida, tal como se describe en el documento WO 2016/131098 A1.

Ejemplo comparativo 2: sal de potasio de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida

5 Se pesó ácido libre de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida (100 mg) y se añadió KOH (1,1 eq., solución acuosa 1 M, 283 µl). Se añadió agua y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta obtener una solución transparente. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 2 horas y, a continuación, se retiró el agua mediante evaporación giratoria durante una noche para producir un sólido, que se analizó mediante XRPD, <sup>1</sup>H-RMN, HPLC e IC.

10 El análisis de IC confirmó la formación de sal de potasio. La pureza de HPLC fue del 96,3 %. El análisis de XRPD reveló un material completamente amorfo sin ningún pico de difracción diferente.

Los intentos de convertir la sal de potasio en una sustancia cristalina mediante evaporación a partir de acetonitrilo o alcohol isopropílico no tuvieron éxito, produciendo una goma en cada caso.

#### 15 Ejemplo de evaluación 1

La sal sódica del Ejemplo 2 y el ácido libre del Ejemplo comparativo 1 se evaluaron para determinar la solubilidad en agua, la estabilidad en medios acuosos y la velocidad de disolución intrínseca. Los resultados se establecen en la Tabla 5.

20

**Tabla 5**

Análisis	Ejemplo 2	Ejemplo comparativo 1
Solubilidad acuosa	81 mg/ml	<0,5 mg/ml
Estabilidad en medios acuosos (24 h a temperatura ambiente)	Sin degradación significativa	37 % de degradación
Estabilidad en medios acuosos (24 h a 50 °C)	2,7 % de degradación	94 % de degradación
Velocidad de disolución intrínseca (en pH 2)	10 µg/min·mm <sup>2</sup>	4 µg/min·mm <sup>2</sup>

La solubilidad acuosa termodinámica se midió en agua. Se halló que la sal sódica es soluble en agua (81 mg/ml) con un pH resultante de 9,7. Se halló que el ácido libre es muy poco soluble en agua (<0,5 mg/ml).

25 A fin de medir la estabilidad en medios acuosos, la sal sódica se disolvió en agua a una concentración de 0,2 mg/ml. Debido a la muy poca solubilidad acuosa del ácido libre, el ácido libre se disolvió en una mezcla en 1:1 de agua y acetonitrilo en la misma concentración de 0,2 mg/ml. Las muestras se mantuvieron a 50 °C en un vial de ámbar y a temperatura ambiente en un vial de ámbar, así como un vial transparente. Se halló que la sal sódica es estable en medios acuosos, mientras que se halló que el ácido libre es inestable.

30

La velocidad de disolución intrínseca se midió a través del procedimiento establecido en la farmacopea estadounidense, capítulo 1087. Se halló que la velocidad de disolución intrínseca de la sal sódica es al menos dos veces más alta que la del ácido libre.

35 Las sales sódicas de los Ejemplos 1, 2 y 3 tienen propiedades mejoradas en comparación con el ácido libre y la sal de potasio de los Ejemplos comparativos 1 y 2. Estas propiedades mejoradas incluyen cristalinidad, solubilidad acuosa, velocidad de disolución intrínseca, estabilidad en almacenamiento a temperatura y/o humedad relativa elevada y estabilidad en medios acuosos.

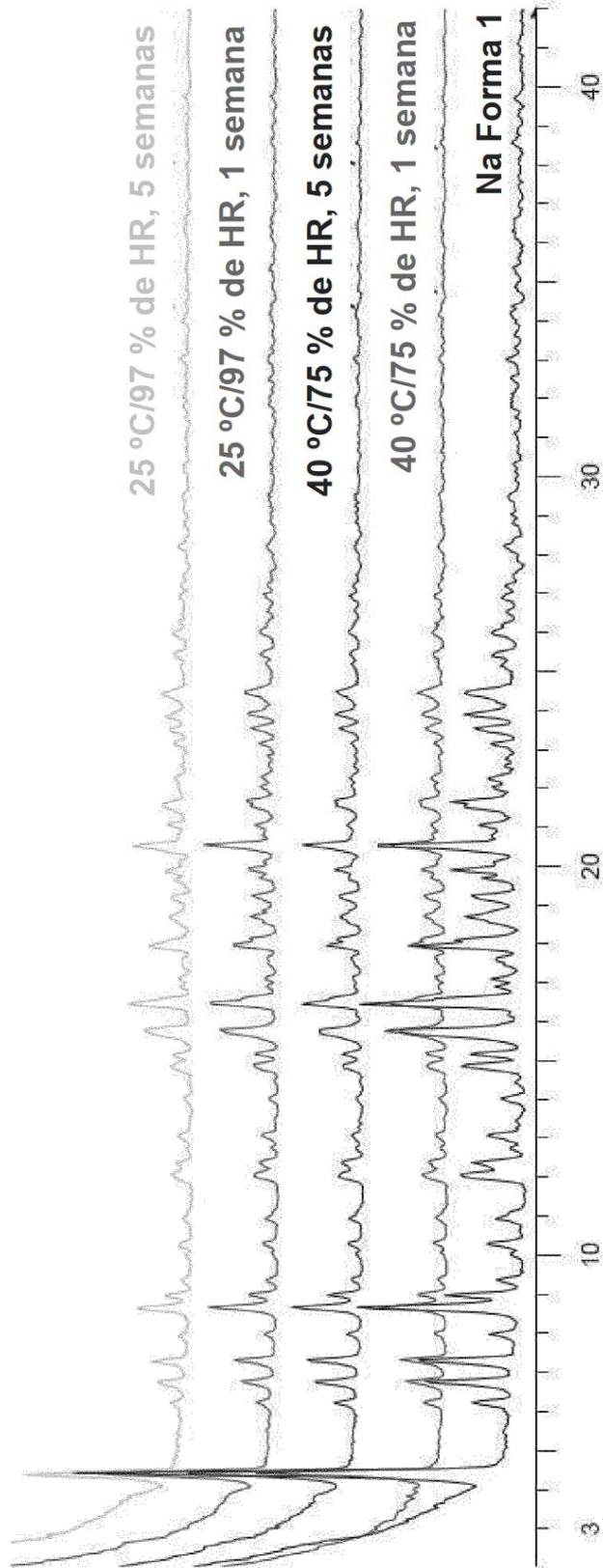
## REIVINDICACIONES

1. Una sal sódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida o un hidrato o solvato de la misma.
- 5 2. La sal de la reivindicación 1, en donde la sal es una sal monosódica.
3. La sal de la reivindicación 1 o 2, en donde la sal es un monohidrato.
- 10 4. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en donde la sal es cristalina.
5. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en donde la sal es una sal monosódica cristalina de monohidrato de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida.
- 15 6. Una forma polimórfica de la sal de la reivindicación 5, que tiene un espectro de XRPD que comprende picos a: 4,3 °2θ, 8,7 °2θ y 20,6 °2θ, todos ±0,2 °2θ.
7. Una forma polimórfica de la sal de la reivindicación 5 o 6, que tiene un espectro de XRPD en el que los 10 picos más intensos incluyen 5 o más picos que tienen un valor de 2θ seleccionado de: 4,3 °2θ, 6,2 °2θ, 6,7 °2θ, 7,3 °2θ, 8,7 °2θ, 9,0 °2θ, 12,1 °2θ, 15,8 °2θ, 16,5 °2θ, 18,0 °2θ, 18,1 °2θ, 20,6 °2θ, 21,6 °2θ y 24,5 °2θ, todos ±0,2 °2θ.
- 20 8. Un proceso para preparar una sal sódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida, que comprende:
- 25 (a) poner en contacto ácido libre de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida y una fuente de iones sodio en presencia de uno o más disolventes polares para formar una mezcla; y
- (b) obtener una sal sódica sólida de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida de la mezcla.
- 30 9. El proceso de la reivindicación 8, en donde el uno o más disolventes polares utilizados en la Etapa (a) comprenden agua y un disolvente orgánico aprótico polar.
10. Un proceso para preparar una sal monosódica cristalina de monohidrato de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida en la forma polimórfica de la reivindicación 6 o 7, que comprende:
- 35 (a) poner en contacto ácido libre de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida y una fuente de iones sodio en presencia de agua y, opcionalmente, un disolvente orgánico aprótico polar para formar una solución; o disolver sal monosódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida en una mezcla de disolvente que comprende agua y, opcionalmente, un disolvente orgánico aprótico polar para formar una solución; y
- 40 (b) obtener una sal monosódica cristalina de monohidrato de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida en la forma polimórfica de la reivindicación 6 o 7 de la solución.
- 45 11. El proceso de la reivindicación 9 o 10, en donde el disolvente orgánico aprótico polar utilizado en la Etapa (a) es acetona.
12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones de 8 a 11, en donde la sal sódica de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-sulfonamida se obtiene en la Etapa (b) mediante la adición de un antidisolvente.
- 50 13. El proceso de la reivindicación 12, en donde el antidisolvente es éter metílico de terc-butilo.
14. Una composición farmacéutica que comprende una sal de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 o una forma polimórfica de la reivindicación 6 o 7 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 55 15. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o la forma polimórfica de la reivindicación 6 o 7 o la composición farmacéutica de la reivindicación 14, para su uso en medicina.
- 60 16. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o la forma polimórfica de la reivindicación 6 o 7 o la composición farmacéutica de la reivindicación 14, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad, un trastorno o una afección, en donde la enfermedad, el trastorno o la afección se selecciona de:
- 65 (i) inflamación;
- (ii) una enfermedad autoinmunitaria;

- (iii) cáncer;
- (iv) una infección;
- (v) una enfermedad del sistema nervioso central;
- (vi) una enfermedad metabólica;
- 5 (vii) una enfermedad cardiovascular;
- (viii) una enfermedad respiratoria;
- (ix) una enfermedad hepática;
- (x) una enfermedad renal;
- (xi) una enfermedad ocular;
- 10 (xii) una enfermedad cutánea;
- (xiii) una afección linfática;
- (xiv) un trastorno psicológico;
- (xv) enfermedad de injerto contra huésped;
- (xvi) alodinia; y
- 15 (xvii) cualquier enfermedad donde se haya determinado que un individuo porte una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en la NLRP3.

17. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 o la forma polimórfica de la reivindicación 6 o 7 o la composición farmacéutica de la reivindicación 14, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad, un trastorno o una afección, en donde la enfermedad, el trastorno o la afección se selecciona de:

- (i) síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés);
- (ii) síndrome de Muckle-Wells (MWS, por sus siglas en inglés);
- (iii) síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS, por sus siglas en inglés);
- 25 (iv) enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID, por sus siglas en inglés);
- (v) fiebre mediterránea familiar (FMF);
- (vi) síndrome de artritis piógena, piodermia gangrenoso y acné (PAPA, por sus siglas en inglés);
- (vii) síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica (HIDS, por sus siglas en inglés);
- (viii) síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés)
- 30 (TRAPS, por sus siglas en inglés);
- (ix) artritis idiopática juvenil sistémica;
- (x) enfermedad de Still de inicio adulto (AOSD, por sus siglas en inglés);
- (xi) policondritis recidivante;
- (xii) síndrome de Schnitzler;
- 35 (xiii) síndrome de Sweet;
- (xiv) enfermedad de Behcet;
- (xv) síndrome de antisintetasa;
- (xvi) deficiencia del antagonista del receptor 1 de la interleucina (DIRA, por sus siglas en inglés); y
- 40 (xvii) haploinsuficiencia de A20 (HA20).



Escala 2-Theta

Fig. 1

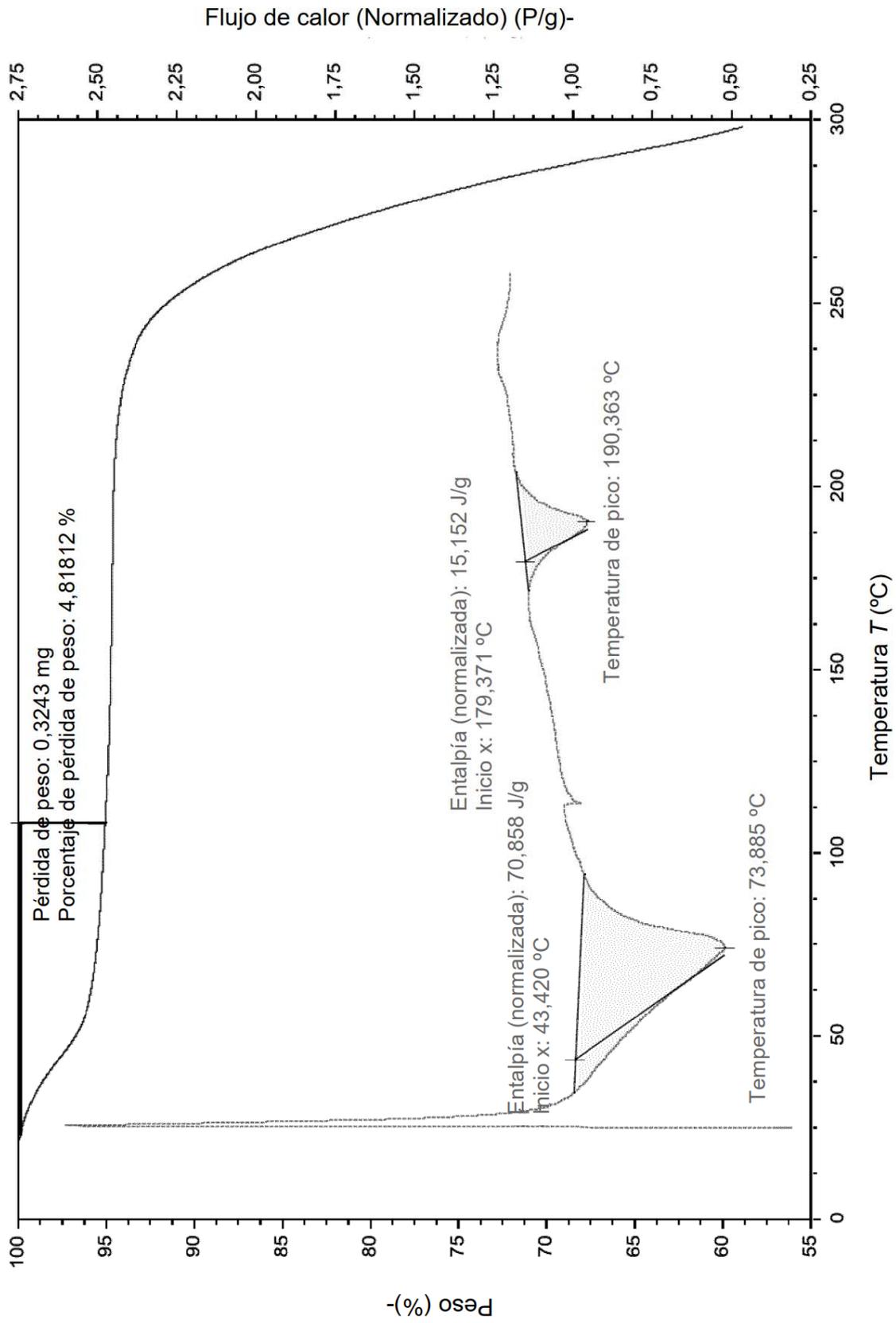
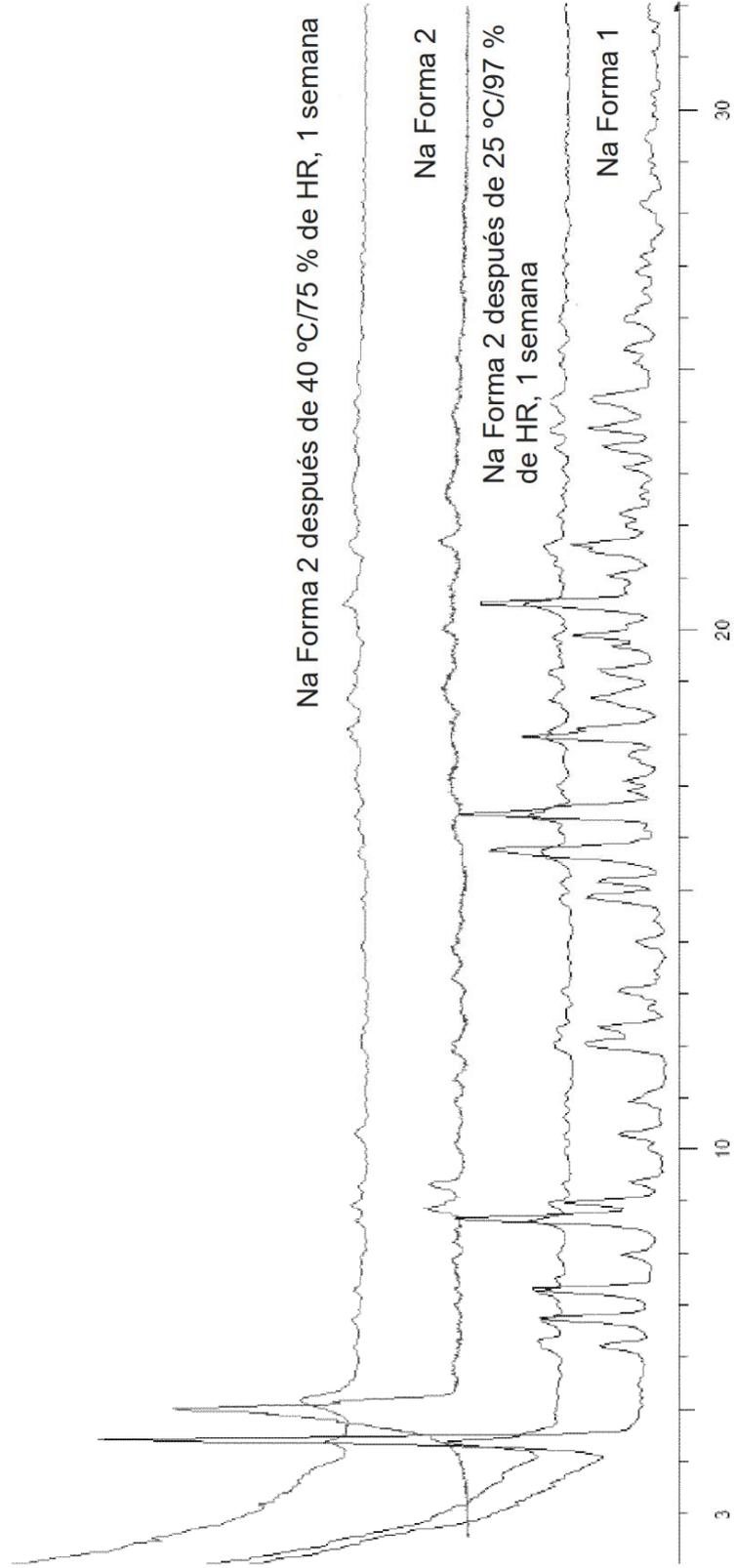


Fig. 2



Escala 2-Theta

Fig. 3

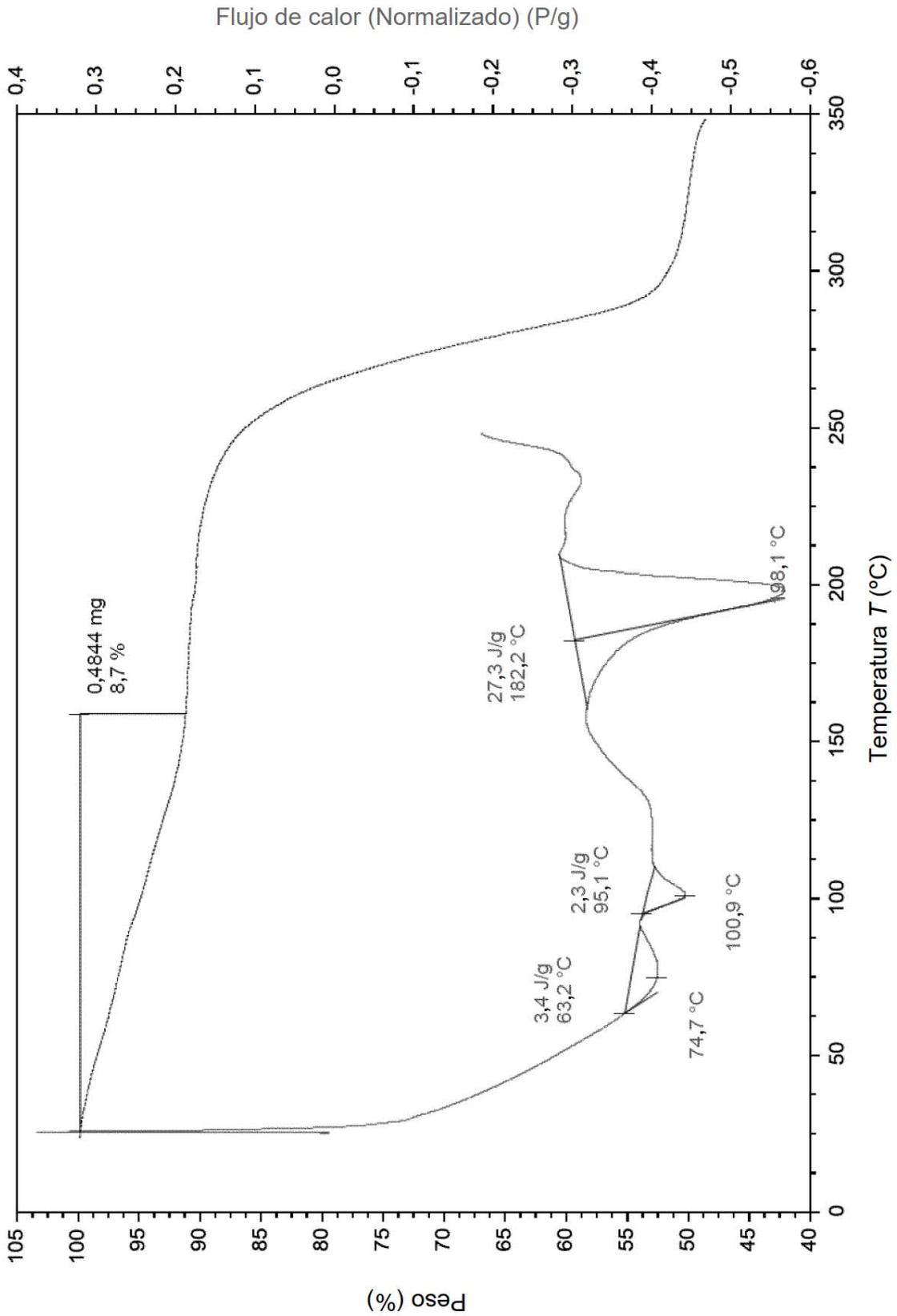


Fig. 4