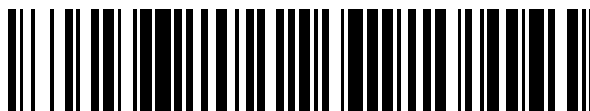


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 548**

51 Int. Cl.:

A61K 31/535 (2006.01)

C07D 498/06 (2006.01)

C07D 498/08 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2011** **PCT/US2011/023810**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2011** **WO11097525**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2011** **E 11740460 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017** **EP 2531197**

54 Título: **Formas de estado sólido de los inhibidores de la quinasa macrocíclica**

30 Prioridad:

05.02.2010 US 301771 P

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

14.09.2017

73 Titular/es:

TRAGARA PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
10955 Vista Sorrento Parkway, Suite 120
San Diego, CA 92130, US y
S BIO PTE LTD (50.0%)

72 Inventor/es:

MANSFIELD, ROBERT K.;
LAWHON, TRACY y
DYMOCK, BRIAN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 632 548 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas de estado sólido de los inhibidores de la quinasa macrocíclica

5 Antecedentes de la invención

La presente divulgación se refiere a inhibidores de la proteína quinasa heterocíclica como se define en las reivindicaciones, a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y al uso de estos compuestos en procedimientos para tratar una enfermedad proliferativa mediada por la actividad quinasa.

10 Sumario de la invención

Se desvela una sal de ácido cítrico de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

También se desvela una sal de ácido fumárico de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

Una realización proporciona una sal de ácido cítrico cristalina como se define en las reivindicaciones que tiene un patrón 1 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

Otra realización proporciona una sal cristalina de ácido cítrico como se define en las reivindicaciones que tiene un patrón 2 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

También se desvela un patrón 1 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

También se desvela un patrón 2 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

Otra realización proporciona un patrón 1 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno que tiene un punto de fusión de 191 °C determinado por calorimetría diferencial de barrido.

También se desvela un patrón 2 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno que tiene un punto de fusión de 240 °C determinado por calorimetría diferencial de barrido.

Otra realización proporciona un patrón 1 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a 2 theta = 21,5°. En una realización adicional, la composición se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a 2 theta = 21,5° y 15°. En una realización adicional, la composición se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a 2 theta = 21,5°, 19,8° y 15°. En una realización adicional, la composición se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo como se proporciona en la Figura 13.

También se desvela un patrón 2 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a 2 theta = 25,8°. También se desvela una composición que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a 2 theta = 25,8° y 23,8°. Se desvela, además, una composición que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a 2 theta = 25,8°, 23,8° y 23°. Se desvela, además, una composición que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo como se proporciona en la Figura 21.

Otra realización proporciona un patrón 2 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a 2 theta = 20,6°. En una realización adicional, la composición se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a 2 theta = 20,6° y 24,5°.

También se desvela un patrón 1 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a 2 theta = 14,9°. También se desvela una composición que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a 2 theta = 7,1° y 14,9°.

Se desvela también una sal de ácido bencenosulfónico de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno. También se desvela un patrón 1 de besilato cristalino de besilato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de ácido cítrico cristalina como se define en las reivindicaciones que tiene un patrón 1 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de ácido cítrico cristalina como se define en las reivindicaciones que tiene un patrón 2 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno. Otra realización proporciona la composición farmacéutica sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

También se desvela una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un patrón 1 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno. Se desvela, además, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un patrón 2 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno. La composición farmacéutica puede estar sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

También se desvela una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un patrón 1 de besilato cristalino de besilato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno. Se desvela, además, una composición farmacéutica sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido de besilato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

Una realización proporciona los compuestos como se define en las reivindicaciones para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de ácido cítrico cristalina como se define en las reivindicaciones que tiene un patrón 1 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

Una realización proporciona los compuestos como se define en las reivindicaciones para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de ácido cítrico cristalina como se define en las reivindicaciones que tiene un patrón 2 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

También se desvela un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un patrón 1 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

Se desvela, además, un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un patrón 2 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

También se desvela un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un patrón 1 de besilato cristalino de besilato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

Otra realización proporciona el uso en el que la enfermedad proliferativa es cáncer. Otra realización proporciona el uso en el que el cáncer es un cáncer hematológico o mieloproliferativo. Otra realización proporciona el uso en el que el cáncer es un tumor sólido. Otra realización proporciona el uso en el que el cáncer se caracteriza por una señalización incrementada de Flt3, CDK o JAK.

Breve descripción de los dibujos

Las características de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características de la presente invención haciendo referencia a la siguiente descripción

detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención y los dibujos adjuntos, de los cuales:

- La Figura 1 muestra el espectro RMN 1H del compuesto I;
- La Figura 2 muestra el cromatograma HPLC del compuesto I;
- La Figura 3 muestra una XRPD del compuesto I después del estudio de estabilidad (40 °C/75 % HR), en la que la traza superior representa J00286 después de 6 semanas a 40°C/75 % de humedad relativa y la traza inferior representa J00286 (patrón 1 de la base libre);
- La Figura 4 muestra un cromatograma HPLC del estudio de pos-estabilidad del compuesto I;
- La Figura 5 muestra una fotografía de microscopía óptica del compuesto I;
- La Figura 6 muestra el registro del ATG/CDB del compuesto I a 10°C/min, en el que la traza superior representa el porcentaje en peso como una función de la temperatura y la traza inferior representa el flujo de calor como una función de la temperatura;
- La Figura 7 y 8 muestran las curvas SVG del compuesto I a 25 °C, en las que la Figura 7 ilustra dos ciclos de sorción y desorción y la Figura 8 ilustra el cambio de la masa como una función del tiempo y de la humedad relativa variable, en el que a un tiempo igual a cero, la traza superior representa la humedad relativa objetivo y la traza inferior representa el cambio de la masa (dm seco);
- La Figura 9 muestra una XRPD de alta resolución del compuesto I;
- La Figura 10 muestra una XRPD del compuesto I después del estudio SVG, en la que la traza superior representa J00286 después del estudio SVG a 25°C y la traza inferior representa J00286 (patrón 1 de la base libre);
- La Figura 11 muestra el espectro RMN 1H del patrón polimorfo 1 de citrato del compuesto I;
- La Figura 12 muestra el cromatograma HPLC del patrón polimorfo 1 de citrato del compuesto I;
- La Figura 13 muestra la XRPD de alta resolución del patrón polimorfo 1 de citrato del compuesto I;
- La Figura 14 muestra una fotografía de microscopía óptica del patrón polimorfo 1 de citrato del compuesto I;
- La Figura 15 muestra el registro del ATG/CDB a 10 °C/min del patrón polimorfo 1 de citrato del compuesto I, en el que la traza superior representa el porcentaje en peso como una función de la temperatura y la traza inferior representa el flujo de calor como una función de la temperatura;
- Las Figuras 16 y 17 muestran las curvas SVG a 25 ° C del patrón polimorfo 1 de citrato del compuesto I en el que la Figura 16 ilustra dos ciclos de sorción y desorción en los que al 40 % de HR objetivo, la traza superior representa el ciclo de sorción 1, la segunda traza representa el ciclo de desorción 1, la traza media representa el ciclo de desorción 2, la cuarta traza representa el ciclo de sorción 2 y la traza inferior representa el ciclo de sorción 3 y la Figura 17 ilustra el cambio de la masa como una función del tiempo y de la humedad relativa variable, en el que a un tiempo igual a 1000, la traza superior representa la humedad relativa objetivo y la traza inferior representa el cambio de la masa (dm seco);
- La Figura 18 muestra la XRPD del patrón polimorfo 1 de citrato y el patrón polimorfo 2 de fumarato del compuesto I después del estudio SVG;
- La Figura 19 muestra el espectro RMN 1H del patrón polimorfo 2 de fumarato del compuesto I;
- La Figura 20 muestra el cromatograma HPLC del patrón polimorfo 2 de fumarato del compuesto I;
- La Figura 21 muestra la XRPD de alta resolución del patrón polimorfo 2 de fumarato del compuesto I;
- La Figura 22 muestra una fotografía de microscopía óptica del patrón polimorfo 2 de fumarato del compuesto I;
- La Figura 23 muestra un registro del ATG/CDB a 10 °C/min del patrón polimorfo 2 de fumarato del compuesto I, en el que la traza superior representa el porcentaje en peso como una función de la temperatura y la traza inferior representa el flujo de calor como una función de la temperatura;
- Las Figuras 24 y 25 muestran las curvas SVG a 25 ° C del patrón polimorfo 2 de fumarato del compuesto I en el que la Figura 24 ilustra dos ciclos de sorción y desorción en los que al 40 % de HR objetivo, la traza superior representa el ciclo de sorción 1, la segunda traza representa el ciclo de desorción 1, la traza media representa el ciclo de sorción 2, la cuarta traza representa el ciclo de desorción 2 y la traza inferior representa el ciclo de sorción 3 y la Figura 25 ilustra el cambio de la masa como una función del tiempo y de la humedad relativa variable, en el que a un tiempo igual a 700, la traza superior representa la humedad relativa objetivo y la traza inferior representa el cambio de la masa (dm seco);
- La Figura 26 muestra la comparación entre el patrón 1 XRPD experimental de la base libre y el patrón XRPD calculado de la forma 1, en el que la traza superior es la XRPD experimental y la traza inferior es la XRPD calculada; La Figura 27 muestra la XRPD del patrón polimorfo 1 de besilato del compuesto I y la forma I de la base libre, en la que la traza superior es la referencia del patrón de besilato 1, la traza media es el patrón de besilato 1 y la forma 1 de la base libre y la traza inferior es J00286 (patrón 1 de la base libre) ;
- La Figura 28 muestra la XRPD del patrón polimorfo 1 de besilato del compuesto I obtenido por filtración en caliente y de la mezcla del patrón polimorfo 1 de besilato del compuesto I y de la forma 1 de la base libre obtenida por filtración a temperatura ambiente, en la que la traza superior es el patrón de besilato 1 y la forma 1 de la base libre filtrada a temperatura ambiente, la traza media es el patrón de besilato 1 filtrado a 50 °C y la traza inferior es J00286 (patrón 1 de la base libre) ; La Figura 29 muestra un registro del ATG/CDB a 10 °C/min del patrón polimorfo 1 de fumarato del compuesto I, en el que la traza superior representa el porcentaje en peso como una función de la temperatura y la traza inferior representa el flujo de calor como una función de la temperatura;
- La Figura 30 muestra el espectro RMN 1H del patrón polimorfo 1 de fumarato del compuesto I;
- La Figura 31 muestra los datos de XRPD recogidos durante la detección polimorfa de la sal fumarato;

La Figura 32 muestra los datos de XRPD recogidos durante la detección polimorfa de la sal citrato;
 La Figura 33 muestra un espectro RMN 1H del patrón polimorfo 1 de fumarato del compuesto I obtenido a escala preparativa;
 La Figura 34 muestra la XRPD del patrón polimorfo 1 de fumarato del compuesto I;
 La Figura 35 muestra un registro del ATG/CDB a 10 °C/min del patrón polimorfo 1 de fumarato del compuesto I, en el que la traza superior representa el porcentaje en peso como una función de la temperatura y la traza inferior representa el flujo de calor como una función de la temperatura;
 La Figura 36 muestra una comparación del ATG/CDB a 10 °C/min del patrón de fumarato 1 y el patrón polimorfo 2 de fumarato del compuesto I y del patrón de citrato 1 y el patrón polimorfo 2 de citrato del compuesto I;
 La Figura 37 muestra un espectro RMN 1H del patrón polimorfo 2 de citrato del compuesto I obtenido a escala preparativa; y
 la Figura 38 muestra un registro del ATG/CDB a 10 °C/min del patrón polimorfo 2 de citrato del compuesto I, en el que la traza superior representa el porcentaje en peso como una función de la temperatura y la traza inferior representa el flujo de calor como una función de la temperatura.

Descripción detallada de la invención

Aunque se han mostrado y descrito en el presente documento realizaciones preferentes de la presente invención, será evidente para los expertos en la materia que dichas realizaciones se proporcionan solo a modo de ejemplo. Ahora se producirán, numerosas variaciones, cambios y sustituciones de los expertos en la materia sin apartarse de la invención como se define en las reivindicaciones. Debe entenderse que se pueden emplear diversas alternativas a las realizaciones de la invención descrita en el presente documento en la práctica de la invención.

Uno de los principales avances en la investigación del cáncer ha sido la validación clínica de fármacos dirigidos molecularmente que inhiben la actividad de las proteínas quinasas. Los inhibidores de quinasa de moléculas pequeñas que ahora están aprobados para indicaciones oncológicas incluyen imatinib, gefitinib, erlotinib, sorafenib, sunitinib y dasatinib (Baselga J., Science, 2006, 312, 1175-1178). Varias quinasas tales como JAK2, FLT3 y CDK2 son dianas de quinasa prometedoras para la intervención farmacológica en tumores sólidos, neoplasias malignas hematológicas, trastornos mieloproliferativos y trastornos proliferativos no malignos como queloides. Las quinasas Janus (JAK) son una familia de tirosina quinasas citoplásmicas que consisten en JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2. Juegan un papel fundamental en las vías de señalización de numerosas citoquinas, hormonas y factores de crecimiento (Rawlings JS y col., J. Cell Sci., 2004, 117, 1281-1283). Sus sustratos intracelulares incluyen la familia de proteínas llamadas transductor de señal y activador de la transcripción (STAT). Las vías JAK-STAT, a través de las acciones adecuadas de los ligandos, regulan importantes procesos fisiológicos como la respuesta inmune a virus, eritropoyésis, lactancia, homeostasis lipídica, etc. Sin embargo, la señalización disfuncional causada por un gran número de factores da como resultado afecciones fisiopatológicas tales como alergias, asma, artritis reumatoide, inmunodeficiencia combinada grave, neoplasias malignas hematológicas, etc. En particular, las mutaciones en JAK2 se han asociado con trastornos mieloproliferativos (incluyendo policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis idiopática) y una amplia gama de leucemias y linfomas (Percy MJ y col., Hematol. Oncol., 2005, 23, 91-93). De manera importante, los trastornos mieloproliferativos pertenecen a un área de necesidad médica no satisfecha, en la que algunas modalidades de tratamiento no se han actualizado en las últimas décadas (Schafer AI, Blood, 2006, 107, 4214-4222).

Los trastornos mieloproliferativos (TMP) pertenecen a un grupo de neoplasias malignas hematológicas procedentes de la expansión clonal de células madre progenitoras mutadas en la médula ósea. La asociación de un TMP, leucemia mieloide crónica, con el cromosoma Filadelfia ha sido bien documentada. Los TMP negativos de Filadelfia incluyen trombocitemia esencial (TE), policitemia vera (PV) y mielofibrosis idiopática crónica (MF). Actualmente no se dispone de un tratamiento eficaz. El reciente descubrimiento de que una sola mutación somática adquirida en JAK2 parece responsable de muchas de las características de estos TMP, promete repercutir en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con estos trastornos y estimular la investigación adicional en los orígenes del crecimiento y la función de las células desreguladas. Hasta hace poco, la mayoría de los TMP se consideraban enfermedades raras o huérfanas, pero los estudios en curso sugieren una prevalencia mucho mayor.

Trombocitemia esencial es un TMP crónico caracterizado por un aumento del número de plaquetas circulantes, hiperplasia de megacariocitos de médula profunda, esplenomegalia y un curso clínico puntuado por episodios hemorrágicos o trombóticos o ambos. Las opciones de tratamiento actuales incluyen aspirina en dosis baja o agentes reductores de plaquetas tales como anagrelida, interferón o hidroxiurea. Estos tratamientos tienen efectos secundarios graves que comprometen la calidad de vida de los pacientes.

Policitemia vera es un TMP progresivo crónico caracterizado por un hematocrito elevado, un aumento de la masa de glóbulos rojos y, generalmente, por un recuento elevado de leucocitos, un recuento elevado de plaquetas y un bazo ampliado. La causa más común de morbilidad y mortalidad es la predisposición de los pacientes PV a desarrollar trombosis arterial y venosa potencialmente mortal. Las opciones de tratamiento incluyen: flebotomía con aspirina en dosis baja u opciones terapéuticas mielosupresoras como hidroxiurea, interferón o anagrelida. De nuevo, estos tratamientos no son ideales debido a los efectos secundarios graves.

Mielofibrosis idiopática crónica (MF) es un trastorno hematológico maligno crónico caracterizado por un bazo ampliado, diversos grados de anemia y bajos recuentos de plaquetas, glóbulos rojos en la sangre periférica que se asemejan a gotas lacrimógenas, la aparición de un pequeño número de glóbulos rojos y glóbulos blancos nucleados inmaduros en la sangre, diversos grados de fibrósis de la cavidad de la médula (mielofibrosis) y la presencia de células de médula fuera de la cavidad de la médula (hematopoyésis extramedular o metaplasia mieloide). El tratamiento actual se dirige al alivio de síntomas constitucionales, anemia y esplenomegalia sintomática. Las opciones de tratamiento incluyen hidroxiurea, interferón, talidomida con prednisona y trasplante alogénico de células madre. MF tiene el peor pronóstico entre el TMP negativo de Filadelfia y representa un área de mayor necesidad médica no satisfecha.

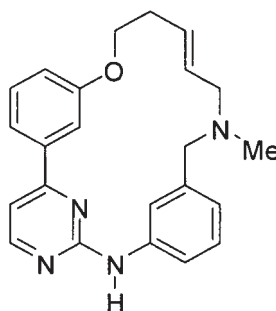
Además, debido a su papel en la vía de señalización de la angiotensina II, JAK2 también está implicado en la etiología de las enfermedades cardiovasculares, como insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión pulmonar (Berk BC y col., *Circ. Res.*, 1997, 80, 607-616). Además, se ha demostrado un supuesto papel para JAK2 en la patogenia queloide y puede constituir un nuevo enfoque para el tratamiento queloide (Lim CP y col., *Oncogene*, 2006, 25, 5416-5425). Otra aplicación potencial más para los inhibidores de JAK2 reside en el tratamiento de enfermedades de la retina, ya que se descubrió que la inhibición de JAK2 ofrecía efectos protectores sobre los fotorreceptores en un modelo de ratón de degeneración retiniana (Samardzija M y col., *FASEB J.*, 2006, 10, 1096).

Una familia de receptores tirosina quinasas de clase III (RTK), incluyendo c-Fms, c-Kit, receptor tirosina quinasa 3 (FLT3) tipo fms y receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR α y β), juegan un papel importante en el mantenimiento, crecimiento y desarrollo de células hematopoyéticas y no hematopoyéticas. Se sabe que la sobreexpresión y las mutaciones activadoras de estas RTK están implicadas en la fisiopatología de diversos cánceres humanos tanto de origen sólido como hematológico (Hannah AL, *Curr. Mol. Med.*, 2005, 5, 625-642). Las mutaciones de FLT3 se presentaron por primera vez como una duplicación en tándem interna (FLT3/ITD) de la secuencia que codifica el dominio yuxtamembrana; posteriormente, se han descubierto mutaciones puntuales, supresiones e inserciones que rodean la secuencia que codifica el D835 (Parcells BW y col., *stem cells*, 2006, 24, 1174-1184). Las mutaciones de FLT3 son las alteraciones genéticas más frecuentes presentadas en la leucemia mieloide aguda (LMA) y están implicadas en la vía de señalización de la proliferación autónoma y el bloqueo de diferenciación en células de leucemia (Tickenbrock L y col., *Expert Opin. Emerging Drugs*, 2006, 11, 1-13). Varios estudios clínicos han confirmado que FLT3/ITD está fuertemente asociado con un mal pronóstico. Puesto que la quimioterapia en dosis altas y el trasplante de células madre no pueden superar los efectos adversos de las mutaciones FLT3, el desarrollo de inhibidores de FLT3 quinasa podría producir una estrategia terapéutica más eficaz para la terapia de la leucemia.

Las quinasas dependientes de ciclina (CDK) son serina-treonina quinasas que juegan papeles importantes en el control del ciclo celular (CDK1, 2, 4 y 6), la iniciación de la transcripción (CDK7 y 9) y la función neuronal (CDK5) (Knockaert M y col., *Trends Pharmacol. Sci.*, 2002, 23, 417-425). Se han observado aberraciones en el ciclo celular de las CDK y sus parejas de ciclina en diversos tipos de tumores, incluyendo los de mama, colon, hígado y cerebro (Shapiro GI, *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24, 1770-1783). Se cree que la inhibición farmacológica de CDK1, 2, 4, 6 y/o 9 puede proporcionar una nueva opción terapéutica para diversos pacientes de cáncer. En particular, recientemente se ha mostrado que la inhibición simultánea de CDK1, 2 y 9 da como resultado una matanza apoptótica mejorada de cáncer de pulmón (H1299) y células de osteosarcoma (U2OS), en comparación con la inhibición de una única CDK sola (Cai D y col., *Cancer Res*, 2006, 66, 9270-9280).

En consecuencia, los compuestos que son inhibidores de quinasas tienen el potencial de proporcionar compuestos biológicamente activos adicionales que se esperaría que tuvieran propiedades farmacéuticas útiles y mejoradas en el tratamiento de afecciones o trastornos relacionados con quinasas, tales como cáncer y otros trastornos proliferativos.

Se proporciona en el presente documento 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo[19.3.1.12,6.18,12] heptacosa-1(25), 2,4,6,8,10,12(26), 16,21,23-decaeno (número [937270-47-8] del Chemical Abstracts; también conocido como TG02 o SB1317) y al que se refiere el presente documento como compuesto I.



14-metil-20-oxa-5,7,14,27-
tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa
-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno

El compuesto I es un potente inhibidor *in vitro* de CDK2, FLT3, JAK2 y JAK V617F con una IC₅₀ menor a 1 μ M. En ensayos basados en células, el compuesto I muestra una GI₅₀ menor a 1 μ M en las líneas celulares HL60, Colo205, HEL92.1.7, MV4-11 y DU145. La síntesis y actividad biológica del compuesto I se presentó en el documento WO 2007/058628. Sin embargo, se ha descubierto, que las propiedades fisicoquímicas del compuesto I son malas, por ejemplo, se ha determinado que la solubilidad en agua es menos de 0,001 mg/ml, limitando, por tanto, la utilidad del compuesto I como agente terapéutico.

Se desvela una sal de ácido cítrico de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

También se desvela una sal de ácido fumárico de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

Una realización proporciona una sal de ácido cítrico cristalina como se define en las reivindicaciones que tiene un patrón 1 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

Otra realización proporciona una sal de ácido cítrico cristalina como se define en las reivindicaciones que tiene un patrón 2 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

Se desvela un patrón 1 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

Se desvela, además, un patrón 2 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

Otra realización proporciona una sal de ácido cítrico cristalina como se define en las reivindicaciones que tiene un patrón 1 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

También se desvela un patrón 2 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno que tiene un punto de fusión de 240 °C determinado por calorimetría diferencial de barrido.

Otra realización proporciona una sal de ácido cítrico cristalina como se define en las reivindicaciones que tiene un patrón 1 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a 2 theta = 21,5°. En una realización adicional, la composición se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a 2 theta = 21,5° y 15°. En una realización adicional, la composición se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a 2 theta = 21,5°, 19,8° y 15°. En una realización adicional, la composición se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo como se proporciona en la Figura 13.

Se desvela un patrón 2 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a 2 theta = 25,8°. Se desvela, además, una composición que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a 2 theta = 25,8° y 23,8°. Se desvela, además, una composición que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a 2 theta =

25,8°, 23,8° y 23°. También se desvela una composición que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo como se proporciona en la Figura 21.

- 5 Otra realización proporciona una sal de ácido cítrico cristalina como se define en las reivindicaciones que tiene un patrón 2 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a $2\theta = 20,6^\circ$. En una realización adicional, la composición se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a $2\theta = 20,6^\circ$ y $24,5^\circ$.
- 10 Se desvela un patrón 1 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a $2\theta = 14,9^\circ$. Se desvela, además, una composición que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a $2\theta = 7,1^\circ$ y $14,9^\circ$.
- 15 Se desvela, además, una sal de ácido bencenosulfónico de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno. También se desvela un patrón 1 de besilato cristalino de besilato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.
- 20 Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de ácido cítrico cristalina como se define en las reivindicaciones que tiene un patrón 1 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de ácido cítrico cristalina como se define en las
- 25 reivindicaciones que tiene un patrón 2 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno. Otra realización proporciona la composición farmacéutica sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.
- 30 Se desvela, además, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un patrón 1 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno. También se desvela una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un patrón 2 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno. La composición farmacéutica puede estar sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.
- 35 También se desvela una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un patrón 1 de besilato cristalino de besilato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno. Se desvela, además, una composición farmacéutica sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido de besilato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.
- 40 Una realización proporciona una sal de ácido cítrico cristalina como se define en las reivindicaciones para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de ácido cítrico cristalina como se define en las reivindicaciones que tiene un patrón 1 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.
- 45 Una realización proporciona una sal de ácido cítrico cristalina como se define en las reivindicaciones para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de ácido cítrico cristalina como se define en las reivindicaciones que tiene un patrón 2 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.
- 50 Se desvela un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un patrón 1 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.
- 55 Se desvela además un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un patrón 2 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-
- 60 Se desvela además un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un patrón 2 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-
- 65 Se desvela además un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un patrón 2 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-

[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

También se desvela un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un patrón 1 de besilato cristalino de besilato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.

Otra realización proporciona el uso en el que la enfermedad proliferativa es cáncer. Otra realización proporciona el uso en el que el cáncer es un cáncer hematológico o mieloproliferativo. Otra realización proporciona el uso en el que el cáncer es un tumor sólido. Otra realización proporciona el uso en el que el cáncer se caracteriza por una señalización incrementada de Flt3, CDK o JAK.

Composiciones farmacéuticas

En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden sales de adición de citrato, fumarato (no de acuerdo con la invención) o besilato (no de acuerdo con la invención) cristalinas del compuesto I como principio activo y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. En diversas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un vehículo, portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de ácido cítrico cristalina como se define en las reivindicaciones que tiene un patrón 1 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno como principio activo y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. En diversas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un vehículo, portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de ácido cítrico cristalina como se define en las reivindicaciones que tiene un patrón 2 de citrato cristalino de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno como principio activo y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. En diversas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un vehículo, portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

En el presente documento se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un patrón 1 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno como principio activo y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede comprender un vehículo, portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

En el presente documento se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un patrón 2 de fumarato cristalino de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno como principio activo y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede comprender un vehículo, portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

En el presente documento se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un patrón 1 de besilato cristalino de besilato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno como principio activo y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede comprender un vehículo, portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas en formas farmacéuticas recubiertas con película, que comprenden una combinación de un principio activo como se define en las reivindicaciones y uno o más excipientes de comprimidos para formar un núcleo de comprimido usando procedimientos de formación de comprimidos convencionales y posteriormente recubrir el núcleo. Los núcleos de los comprimidos se pueden producir usando procedimientos de granulación convencionales, por ejemplo, granulación en húmedo o en seco, con trituración opcional de los gránulos y con posterior compresión y recubrimiento.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden proporcionar en formas farmacéuticas unitarias o en formas farmacéuticas múltiples. Formas farmacéuticas unitarias, tal como se usa en el presente documento, se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para la administración a sujetos humanos y animales y envasadas individualmente como se conoce en la técnica. cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del principio activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los portadores o excipientes farmacéuticos necesarios. Ejemplos de formas farmacéuticas unitarias incluyen ampollas, jeringas y comprimidos y cápsulas envasados individualmente. Las formas farmacéuticas unitarias se

pueden administrar en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma farmacéutica múltiple es una pluralidad de formas farmacéuticas unitarias idénticas envasadas en un solo recipiente para administrarse en una forma farmacéutica unitaria segregada. Ejemplos de formas farmacéuticas múltiples incluyen viales o botellas de comprimidos o cápsulas.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden administrar de una vez, o múltiples veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento pueden variar con la edad, el peso y la condición del paciente que se está tratando y se pueden determinar empíricamente usando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación a partir de datos de prueba o diagnóstico *in vivo* o *in vitro*. Se entiende, además, que para cualquier individuo en particular, se deben ajustar las pautas posológicas específicas a lo largo del tiempo, de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

En el caso en el que la condición del paciente no mejore, a discreción del médico, la administración de las combinaciones se puede administrar crónicamente, es decir, durante un período de tiempo prolongado, incluyendo durante toda la vida del paciente, con el fin de mejorar o controlar de otra manera o limitar los síntomas de la enfermedad o condición del paciente. En el caso en el que el estado del paciente no mejore, a discreción del médico, la administración de las combinaciones se puede administrar continua o temporalmente suspendida durante un determinado período de tiempo (es decir, una "suspensión temporal del fármaco"). En algunas realizaciones, una vez que se ha producido una mejora de las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Posteriormente, se puede reducir, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, como una función de los síntomas, hasta un nivel en el que se conserve la mejora de la enfermedad, trastorno o condición.

Las dosificaciones de tratamiento generalmente se pueden ajustar para optimizar la seguridad y la eficacia. Normalmente, las relaciones dosificación-efecto de los estudios *in vitro* inicialmente pueden proporcionar una orientación útil sobre las dosis adecuadas para la administración del paciente. Los estudios en modelos animales también se pueden usar generalmente para la orientación con respecto a dosificaciones eficaces para tratamiento de acuerdo con la presente divulgación. En términos de protocolos de tratamiento, se debe apreciar que la dosificación a administrar dependerá de varios factores, incluyendo el agente particular que se administra, la vía administrada, la condición del paciente en particular, etc. La determinación de estos parámetros se conoce bien dentro de la experiencia de la técnica. Estas consideraciones, así como formulaciones y procedimientos de administración eficaces, se conocen bien en la técnica y se describen en libros de texto convencionales.

las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden administrar solas o en combinación con uno o más de otros principios activos.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para administración oral, parenteral, bucal, intranasal, epidural, sublingual, pulmonar, local, rectal, transdérmica o tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como una forma farmacéutica de liberación modificada, que incluye formas farmacéuticas retardadas, extendidas, prolongadas, sostenidas, pulsátiles, controladas, aceleradas y rápidas, dirigidas, de liberación programada y de retención gástrica. Estas formas farmacéuticas se pueden preparar de acuerdo con procedimientos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica (véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rath bone y col., Eds., Drugs and The Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: Nueva York, NY, 2002; Vol. 126).

En diversas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden proporcionar en formas farmacéuticas sólidas, semisólidas o líquidas para la administración oral

Tal como se usa en el presente documento, la administración oral también incluye administración bucal, lingual y sublingual. Formas farmacéuticas orales adecuadas incluyen, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, píldoras, trociscos, pastillas para chupar, pastillas, sellos, aglomerados, chicle medicamentoso, gránulos, polvos a granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, soluciones, emulsiones, suspensiones, soluciones, obleas, aspersores, elixires y jarabes. Además de los principios activos, Además de las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero no de forma limitativa, aglutinantes, cargas, diluyentes, disgregantes, agentes humectantes, lubricantes, emolientes, agentes colorantes, inhibidores de la migración de colorantes, agentes edulcorantes y agentes saborizantes.

En realizaciones adicionales, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden proporcionar como comprimidos, triturados de comprimidos, pastillas para chupar masticables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos múltiples o comprimidos con recubrimiento entérico, recubiertos con azúcar o comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos con cubierta entérica son comprimidos recubiertos con sustancias que resisten la acción del ácido del estómago pero se disuelven o se desintegran en el intestino, protegiendo, por tanto, los principios activos del medio ácido del estómago.

Las formas farmacéuticas de los comprimidos se pueden preparar a partir del principio activo en formas

pulverizadas, cristalinas o granulares, solas o en combinación con uno o más portadores o excipientes descritos en el presente documento, incluyendo aglutinantes, disgregantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o colorantes. Los agentes saborizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos y pastillas para chupar masticables.

las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden proporcionar como cápsulas blandas o duras, que puede estar fabricadas de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato cálcico. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula de relleno en seco (CRS), consiste en dos secciones, deslizándose una sobre la otra, incluyendo, por tanto, completamente el principio activo. La cápsula elástica blanda (CEB) es una cubierta globular blanda, tal como una cubierta de gelatina, que es plastificada por la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las formas farmacéuticas líquidas, semisólidas y sólidas proporcionadas en el presente documento pueden encapsularse en una cápsula. Formas farmacéuticas líquidas y semisólidas adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos.

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden proporcionar como gránulos y polvos, no efervescentes o efervescentes, para ser reconstituídos en una forma farmacéutica líquida. Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables usados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables usados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

En diversas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden formular como una forma farmacéutica de liberación modificada. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "liberación modificada" se refiere a una forma farmacéutica en la que la velocidad o lugar de liberación del principio o principios activos es diferente de la de una forma farmacéutica inmediata cuando se administra por la misma vía. Las formas farmacéuticas de liberación modificada incluyen formas farmacéuticas retardadas, extendidas, prolongadas, sostenidas, pulsátiles, controladas, aceleradas y rápidas, dirigidas, de liberación programada y de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en formas farmacéuticas de liberación modificada se pueden preparar usando diversos dispositivos y procedimientos de liberación modificada conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero no de forma limitativa, dispositivos de liberación controlada de matriz, dispositivos de liberación controlada osmótica, dispositivos de liberación controlada multiparticulada, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos multicapa, microesferas, liposomas y combinaciones de los mismos. La velocidad de liberación del principio activo también se puede modificar variando el tamaño de partícula del principio o principios activos. Ejemplos de liberación modificada incluyen, pero sin limitación, los descritos en la Patente de EE.UU N.º: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358; y 6.699.500.

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento en una forma farmacéutica de liberación inmediata son capaces de liberar no menos de un 75 % del principio o combinación terapéuticamente activo y/o cumplir con los requisitos de desintegración o disolución para comprimidos de liberación inmediata de los agentes o combinación terapéuticos particulares incluidos en el núcleo del comprimido, como se expuso en el documento USP XXII, 1990 (The United States Pharmacopeia.).

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para lograr resultados clínicos beneficiosos o deseados. Una cantidad eficaz se puede administrar en una o más administraciones. Una cantidad eficaz es normalmente suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, invertir, retardar o retrasar la progresión del estado de la enfermedad.

Los ejemplos y preparaciones que se proporcionan a continuación ilustran y ejemplifican más los compuestos de la presente divulgación y los procedimientos de preparación de dichos compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente divulgación no está limitado en modo alguno por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones.

Ejemplos

La presente divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, los cuales no deben interpretarse como limitantes de ninguna manera. Los procedimientos experimentales para generar los datos mostrados se tratan con más detalle a continuación. La divulgación se ha descrito de una manera ilustrativa, y debe entenderse que la terminología usada pretende ser de carácter descriptivo más que de limitación.

Detalles experimentales generales

Detalles de los instrumentos y la metodología

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

Los patrones de difracción de rayos X en polvo se recogieron en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS o un difractómetro Bruker D8.

Los patrones de difracción de rayos X recogidos en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS se realizaron usando radiación Cu Ka (40 kV, 40 mA), etapa XYZ automatizada, microscopio de vídeo láser para posicionamiento de auto-muestras y un detector de área de 2 dimensiones HiStar. La óptica de rayos X consiste en un solo espejo multicapa Göbel acoplado con un colimador de orificios de 0,3 mm. La divergencia del haz, es decir, el tamaño efectivo del haz de rayos X en la muestra, era de aproximadamente 4 mm. Se empleó un modo de exploración continuo θ - θ con una distancia de muestra-detector de 20 cm, lo que da un intervalo 2θ efectivo de $3,2^\circ$ - $29,7^\circ$. Normalmente, la muestra estaría expuesta al haz de rayos X durante 120 segundos. El software usado para la recogida de datos fue GADDS para WNT 4.1.16 y los datos se analizaron y presentaron usando Diffrac Plus EVA v 9.0.0.2 o v 13.0.0.2. Se prepararon muestras en condiciones ambientales como muestras de ensayo de placa plana usando polvo tal como se recibió sin moler. Aproximadamente 1-2 mg de la muestra se presionó ligeramente sobre un portaobjetos de vidrio para obtener una superficie plana.

Los patrones de difracción de rayos X recogidos en un difractómetro Bruker D8 se realizaron usando radiación Cu Ka (40kV, 40mA), goniómetro θ - 2θ y divergencia de V4 y rendijas receptoras, un monocromador Ge y un detector Lynxeye. El instrumento se verifica con un patrón Corindum certificado (NIST 1976). El software usado para la recogida de datos fue Diffrac Plus XRD Commander v2.5.0 y los datos se analizaron y presentaron usando Diffrac Plus EVA v 11.0.0.2 o v 13.0.0.2. Se prepararon muestras en condiciones ambientales como muestras de ensayo de placa plana usando polvo tal como se recibió. Aproximadamente 20 mg de la muestra se envasó suavemente en una cavidad cortada en una oblea de silicio pulida, de fondo cero (510). La muestra se hizo girar en su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recogida de datos son:

- Rango angular: 2 a $42^\circ 2\theta$
- Tamaño del paso: $0.05^\circ 2\theta$
- Tiempo de recogida: 0.5 s.paso^{-1}

Difracción de rayos X de cristal único (SCXRD)

Los datos se recogieron en un difractómetro Bruker AXS 1K SMART CCD equipado con un dispositivo de enfriamiento Cryostream de Oxford Cryosystems. Las estructuras se resolvieron usando los programas SHELXS o SHELXD y se purificaron con el programa SHELXL como parte de la suite Bruker AXS SHELXTL. A menos que se indique lo contrario, los átomos de hidrógeno unidos al carbono se colocaron geométricamente y se les permitió purificar con un parámetro de desplazamiento isotrópico direccional. Los átomos de hidrógeno unidos a un heteroátomo se localizaron en una síntesis de Fourier de diferencias y se les permitió purificar libremente con un parámetro de desplazamiento isotrópico.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros RMN 1H se recogieron en un instrumento Bruker de 400 MHz equipado con un auto-muestreador y controlado por una consola DRX400. Los experimentos automatizados se adquirieron usando ICON-NMR v4.0.4 (build 1) que funcionaba con Topspin v 1.3 (nivel de parche 8) usando los experimentos cargados con Bruker convencional. Para la espectroscopia no rutinaria, los datos se adquirieron mediante el uso de Topspin solo. Las muestras se prepararon en d_6 -DMSO, a menos que se indique lo contrario. El análisis fuera de línea se llevó a cabo con ACD SpecManager v 9.09 (build 7703).

Calorimetría diferencial de barrido (CDB)

Los datos de CDB se recogieron en un TA Instruments Q2000 equipado con un auto-muestreador de 50 posiciones. La calibración para la capacidad térmica se llevó a cabo usando zafiro y la calibración para la energía y la temperatura se llevó a cabo usando indio certificado. Normalmente, se calentaron 0,5-3 mg de cada muestra, en un recipiente de aluminio con orificios, a $10^\circ \text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ f de 25°C a 250°C . Se mantuvo una purga de nitrógeno seco a $50 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ sobre la muestra. El software de control de instrumentos fue Advantage para Q Series v2.8.0.392 y Thermal Advantage v4.8.3 y los datos se analizaron usando Universal Analysis v4.3A.

Análisis termogravimétrico (ATG)

Los datos del ATG se recogieron en un TA Instruments Q500 TGA, equipado con un auto-muestreador de 16 posiciones. El instrumento fue calibrado en temperatura con Alumel certificado. Normalmente, se cargaron 5-15 mg de cada muestra en un crisol de platino previamente tarado y un recipiente CDB de aluminio y se calentó a $10^\circ \text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ desde la temperatura ambiente hasta 250°C . Se mantuvo una purga de nitrógeno a $60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ sobre la muestra. El software de control de instrumentos fue Advantage para Q Series v2.8.0.392 y Thermal Advantage v4.8.3.

Microscopía de luz polarizada (MLP)

Las muestras se estudiaron en un microscopio de luz polarizado Leica LM/DM con una cámara de vídeo digital para la captura de imágenes. Se colocó una pequeña cantidad de cada muestra en un portaobjetos de vidrio, se montó en aceite de inmersión y se cubrió con un deslizamiento de vidrio, separándose las partículas individuales lo más posible. La muestra se visualizó con una ampliación adecuada y una luz parcialmente polarizada, acoplada a un filtro de falsos colores X.

Sorción de vapor gravimétrica (SVG)

Las isothermas de sorción se obtuvieron usando un analizador de sorción de humedad DVS Intrinsic de SMS, controlado por la suite de software de análisis SMS. La temperatura de la muestra se mantuvo a 25 °C mediante los controles del instrumento. La humedad se controló mezclando corrientes de nitrógeno seco y húmedo, con un caudal total de 200 ml.min⁻¹. La humedad relativa se midió mediante una sonda calibrada de Rotronic (rango dinámico de 1-100 % HR), localizada cerca de la muestra. El cambio de peso, (relajación masiva) de la muestra como una función de % de HR se monitorizó constantemente por la microbalanza (precisión ± 0,005 mg). Normalmente se colocaron 5-20 mg de muestra en una cesta de acero inoxidable de malla tarada en condiciones ambientales. La muestra se cargó y descargó a 40 % de HR y 25 °C (condiciones ambientales típicas). Se realizó una isoterma de sorción de humedad como se describe a continuación (2 exploraciones que dan 1 ciclo completo). La isoterma convencional se realizó a 25 °C a intervalos de 10 % de HR en un intervalo de HR de 0,5-90 %. La muestra se recuperó después de completar la isoterma y se volvió a analizar por XRPD.

Tabla 1 Parámetros de procedimiento para experimentos DVS Intrinsic de SMS

Parámetros	Valores
Adsorción-exploración 1	40-90
Desorción-adsorción-exploración 2	85-secos, Secos-40
Intervalos (% HR)	10
Número de exploraciones	2
Caudal (ml.min ⁻¹)	200
Temperatura (°C)	25
Estabilidad (°C.min ⁻¹)	0,2
Tiempo de sorción (horas)	Tiempo muerto de 6 horas

Solubilidad acuosa termodinámica

La solubilidad acuosa se determinó suspendiendo suficiente compuesto en agua para dar una concentración final máxima de 210 mg.ml⁻¹ de la forma libre original del compuesto. La suspensión se equilibró a 25 °C durante 24 horas, entonces se midió el pH. La suspensión se filtró entonces a través de un filtro de fibra de vidrio C en una placa de 96 pocillos. El filtrado se diluyó entonces por un factor de 101. La cuantificación se realizó por HPLC con referencia a una solución patrón de aproximadamente 0,1 mg.ml⁻¹ en DMSO. Se inyectaron diferentes volúmenes de las soluciones de muestra convencionales, diluidas y no diluidas. La solubilidad se calculó usando las áreas de pico determinadas por integración del pico encontrado en el mismo tiempo de retención que el pico principal en la inyección convencional.

Tabla 2 Parámetros del procedimiento HPLC para mediciones de solubilidad

Tipo de procedimiento:	Fase inversa con elución en gradiente
Columna:	Luna de Phenomenex, C 18 (2) 5pm 50 X 4.6 mm
Temperatura de la columna (°C):	25
Inyecciones estándar (pl):	1,2, 3, 5, 7, 10
Inyecciones de prueba (pl):	1,2, 3, 10, 20, 50
Detección: longitud de onda, ancho de banda (nm):	260, 80
Caudal (ml.min ⁻¹):	2
Fase A:	TFA al 0,1 % en agua

Fase B:	TFA al 0,085 % en acetonitrilo		
Calendario:	Tiempo (min)	% fase A	% fase B
	0	95	5
	1,0	80	20
	2,3	5	95
	3,3	5	95
	3,5	95	5
	4,4	95	5

El análisis se realizó en un sistema de la serie Agilent HP1 100 equipado con un detector de diodos en fila y usando el software ChemStation vB.02.01-SR1.

5 Determinación de la pureza química por HPLC

El análisis de pureza se realizó en un sistema de la serie Agilent HP1 100 equipado con un detector de diodos en fila y usando el software ChemStation vB.02.01-SR1.

10 Tabla 3 Parámetros del procedimiento HPLC para determinaciones de pureza química

Preparación de la muestra:	0,6-3 mg/ml en acetonitrilo:agua 1:1 v/v		
Columna:	Luna C 18 (2) de Phenomenex, 150 X 4,6mm, 5 µm		
Temperatura de la columna (°C):	25		
Inyección (µl):	1-5		
Detección: longitud de onda, ancho de banda (nm):	255,90		
Caudal (ml.min-1):	1		
Fase A:	TFA al 0,1 % en agua		
Fase B:	TFA al 0,085 % en acetonitrilo		
Calendario:	Tiempo (min)	% fase A	% fase B
	0	95	5
	25	5	95
	25,2	95	5
	30	95	5

Cromatografía iónica (CI)

15 Los datos se recogieron en un Metrohm 861 Advanced Compact IC (para aniones) usando el software IC Net v2.3. Las muestras pesadas con precisión se prepararon como soluciones madre en DMSO y se diluyeron 1:9 con DMSO o agua antes de la prueba. La cuantificación se consiguió por comparación con soluciones convencionales de concentración conocida del ion que se analiza.

Tabla 4 Parámetros del procedimiento HPLC para cromatografía aniónica

Tipo de procedimiento	Intercambio aniónico
Columna:	Metrosep A Supp 5-250 (4 X 250 mm)
Temperatura de la columna (°C):	ambiente
Inyección (µl):	20
Tipo de procedimiento	Intercambio aniónico
Detección:	detector de conductividad

Caudal (ml.min ⁻¹):	0,7
Eluyente:	3,2 mM de carbonato cálcico, 1 mM de bicarbonato sódico en acetona acuosa al 5 %.

Determinación y predicción de pKa

Los datos se recogieron en un instrumento Sirius GlpKa con un accesorio D-PAS. Las mediciones se realizaron a 25 °C en solución acuosa por UV y en mezclas de metanol-agua por potenciometría. El medio de titulación fue ajustado con fuerza iónica (AFI) con KCl 0,15 M (ac). Los valores encontrados en las mezclas de metanol-agua se corrigieron a co-disolvente al 0 % mediante una extrapolación de Yasuda-Shedlovsky. Los datos se purificaron usando el software Refinement Pro v2.2. La predicción de los valores de pKa se realizó utilizando el software de predicción pKa de ACD v12.

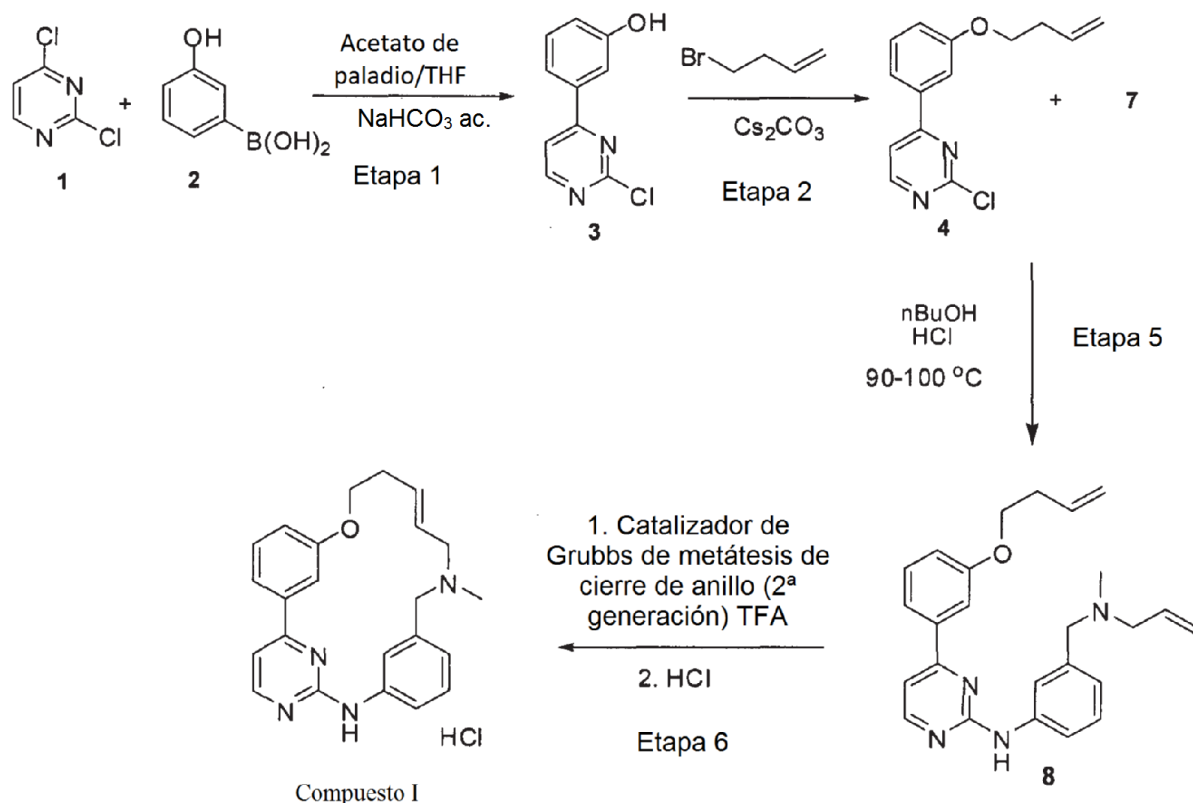
Determinación de log P

Los datos se recogieron por titulación potenciométrica en un instrumento Sirius GlpKa usando tres relaciones de octanol:agua ajustada por fuerza iónica (AFI) para generar valores de log P, log P_{ion} y log D. Los datos se purificaron usando el software Refinement Pro v2.2. La predicción de los valores de log P se realizó usando el software ACD v12.

Ejemplo 1: procedimientos para la síntesis de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno (compuesto I)

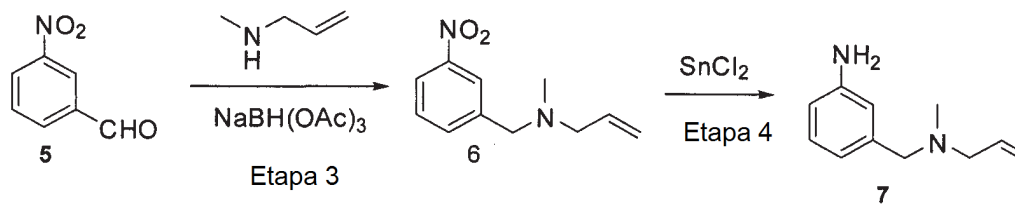
La síntesis de la base libre del compuesto I se ha presentado en el documento WO 2007/058628. A continuación se presentan vías sintéticas adicionales al compuesto I.

Esquema 1 – Síntesis del compuesto I



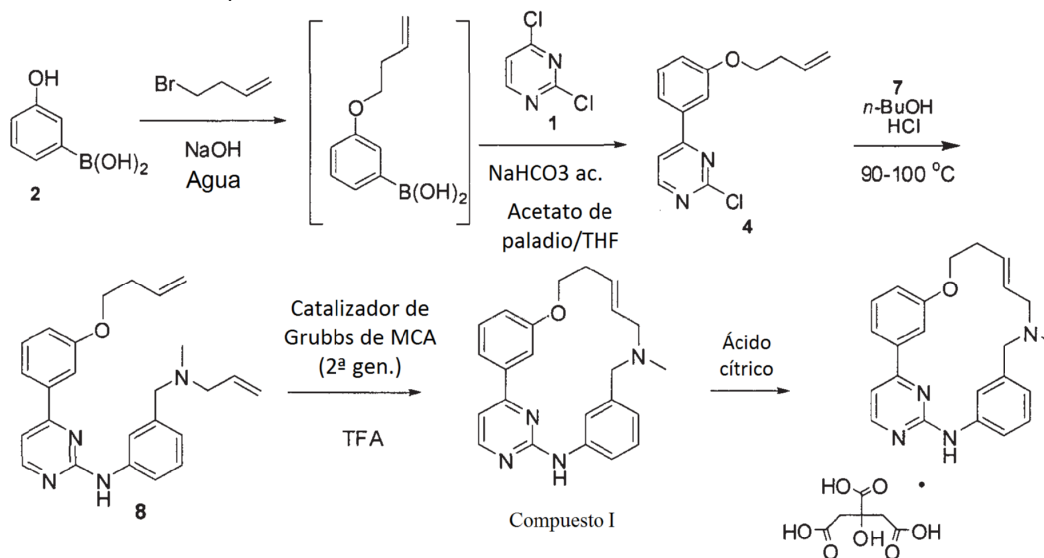
Como se ilustra en el Esquema 1, 2,4-dicloropirimidina (1) se sometió a una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio (II) con ácido 3-hidroxifenilborónico (2) para dar la pirimidina 4 sustituida 3. Alquilación con 1-bromo-3-buten-2-ol seguida de condensación con anilina 7 proporcionó el alqueno tricíclico 8. Someter al compuesto 8 a la reacción de metátesis de cierre del anillo proporcionó el compuesto I que se aisló como la sal hidroc্লuro.

Esquema 2- Síntesis del intermedio 7



- 5 El Esquema 2 ilustra la síntesis de anilina 7. El 3-nitrobenzaldehído se somete a una aminación reductora con N-metilalilamina para dar amina 6. La reducción del grupo nitro con SnCl_2 proporcionó anilina 7.

Esquema 3. Síntesis del Compuesto I



- 10 Una síntesis alternativa del compuesto I se presenta en el Esquema 3, alquilación de ácido 3-hidroxifenilborónico con 1-bromo-3-buteno seguido de reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio (II) con 2,4-dicloropirimidina para dar el compuesto 2-cloropirimidina 4. Condensación con anilina 7 proporcionó dieno tricíclico 8. Someter al compuesto 8 a la reacción de metátesis de cierre del anillo proporcionó el compuesto I que se aisló como la sal citrato.
- 15

Ejemplo 2: caracterización de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno (compuesto I)

- 20 La tabla siguiente es un resumen de la caracterización de la base libre del compuesto I.

Tabla 5 Resumen de la caracterización de la base libre del compuesto I

Experimento	Comentarios
RMN ^1H (400MHz, DMSO-d_6)	El espectro RMN ^1H era coherente con la estructura propuesta.
Pureza por HPLC	96,8 %-3 de las principales impurezas se midieron a 2,01; 0,51 y 0,35 % de área.
Estabilidad XRPD (40 $^\circ\text{C}/75\%$ HR)	El material era cristalino y el difractograma era del patrón 1 de la base libre. No se observaron cambios en la cámara de atmósfera húmeda después de que la muestra se almacenó a 40 $^\circ\text{C}$ y 75 % HR durante 6 semanas.
Estabilidad pos-pureza de la HPLC (40 $^\circ\text{C}/75\%$ HR)	Después de 6 semanas en la cámara de atmósfera húmeda, la pureza del compuesto I se midió a 97 % de área. Se midieron cuatro impurezas principales a 1,87; 0,37 y 0,30 % de área.

Experimento	Comentarios
Microscopía óptica	El material muestra birefringencia bajo luz polarizada; las partículas tienen morfología de tipo aguja.
ATG/CDB a 10 °C/min	La masa fundida del producto se registró a 181 °C y se asoció con una pequeña pérdida de masa en ATG de 0,24 % p/p (antes de la degradación a aproximadamente 250 °C). Se detectó un pequeño saliente endotérmico lo que podría estar asociado con la presencia de una impureza química cristalina, otra fase cristalina de la base libre del compuesto I o sea debida a la liberación del disolvente residual.
SVG a 25 °C	El análisis SVG se llevó a cabo a 25 °C. No se observó fenómeno de hidratación y las isotermas mostraron menos de un 7,5 % en peso de diferencia entre 0 y 90 % de humedad relativa. No se detectaron cambios en el patrón XRPD (patrón 1 de la base libre) después del experimento.
Estabilidad termodinámica en agua	Insoluble < 0,001 mg/ml, Ph final = 8,9 (el material flota en la superficie del agua).

Además de estos datos de caracterización, se obtuvieron monocristales por evaporación lenta de una solución de base libre en THF a RT. Se resolvió la estructura cristalina de la forma anhidra 1 de la base libre y la comparación entre el difractograma XRPD simulado y el patrón experimental 1 de la base libre mostró un buen emparejamiento, excepto un pico adicional a aproximadamente 6,2° (2 θ), que podría ser debido a una impureza cristalina (ver la superposición de patrones XRPD simulados y experimentales en la Figura 26).

El espectro RMN 1H del compuesto I se da en la Figura 1.

El cromatograma HPLC del compuesto I se da en la Figura 2.

Una XRPD del compuesto I después del estudio de estabilidad (40 °C/75 % HR) se ilustra en la Figura 3

Un cromatograma HPLC del estudio de pos-estabilidad del compuesto I se da en la Figura 4.

Una fotografía de microscopía óptica del compuesto I se proporciona en la Figura 5.

El registro del ATG/CDB a 10 °C/min se proporciona en la Figura 6.

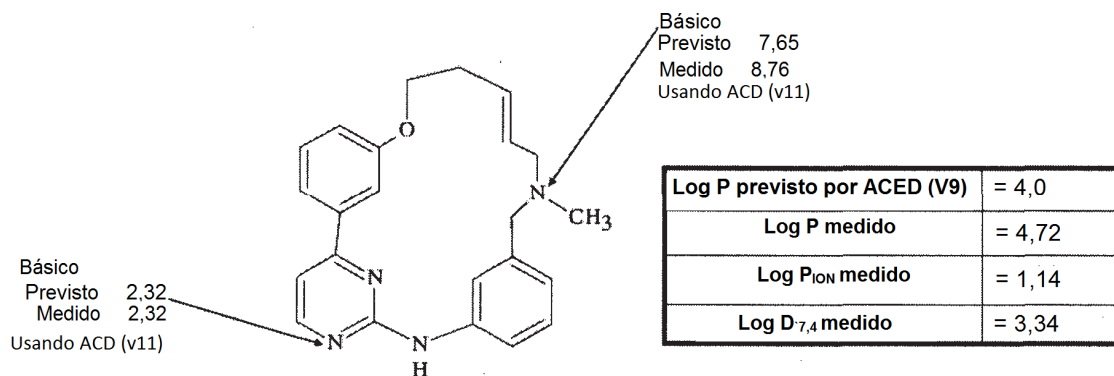
Las SVG a 25 °C se proporcionan en las Figuras 7 y 8.

Una XRPD de alta resolución del compuesto I se proporciona en la Figura 9.

Una XRPD del compuesto I después del estudio SVG se ilustra en la Figura 10

Ejemplo 2a: determinación de pKa y log P de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno (compuesto I)

Las determinaciones de pKa y logP se realizaron como se ha descrito anteriormente. Se calcularon y midieron los valores de pKa para el compuesto I y la correlación entre ambos valores estaba en concordancia.



Ejemplo 3: Detección de sal

Una detección preliminar de disolventes para la cristalización con ácido clorhídrico y ácido tartárico indicó que tetrahidrofurano, metil etil cetona (MEK) y agua:etanol (1:1v:v) eran buenos disolventes para obtener productos cristalinos. Tomando en consideración los valores de pKa, se seleccionaron varios ácidos para llevar a cabo la detección de sal. Estos ácidos se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6 Ácidos seleccionados para la detección de sal

pKa					
Ácido	Clase	Concentración	pKa1	pKa2	pKa3
Ácido clorhídrico	1	1 M en THF	-6,10		
Ácido sulfúrico	1	1 M en THF	-3,00	1,92	
Ácido metanosulfónico	2	1 M en THF	-1,20		
Ácido bencenosulfónico	2	1 M en THF	0,70		
Ácido maleico	1	1 M en THF	1,92	6,23	
Ácido fosfórico	1	1 M en THF	1,96	7,12	12,32
Ácido L-glutámico	1	N/A	2,19	4,25	
Ácido L-tartárico	1	1 M en THF	3,02	4,36	
Ácido fumárico	1	0,5 M en THF/metanol	3,03	4,38	
Ácido cítrico	1	1 M en THF	3,13	4,76	6,40
Ácido L-málico	1	1 M en THF	3,46	5,10	
Ácido L-láctico	1	1 M en THF	3,86		
Ácido succínico	1	1 M en THF	4,21	5,64	
Ácido acético	1	1 M en THF	4,76		

No se obtuvieron formación de sales y/o sólidos cristalinos para las muestras que contenían 1 eq. de ácido fosfórico, ácido L-glutámico, ácido L-láctico y ácido acético.

5

Se pesó la base libre (50 mg, 0,134 mmol) en viales de 2 cm³ y se añadió el disolvente adecuado; 15 volúmenes en THF y 50 volúmenes en MEK y agua:mezcla de etanol. Las muestras se calentaron entonces, bajo agitación, hasta 50 °C durante 2 horas para obtener soluciones homogéneas.

10 Cada muestra se trató entonces con 1 eq. del ácido correspondiente (o 2 eq. para la sal de HCl) y se sometió a una serie de ciclos de calentamiento-enfriamiento desde RT hasta 50°C (ciclos de 8 horas). Después de 12 horas de maduración, las muestras que no produjeron ningún sólido se enfriaron a 4 °C.

Después de 2 días, los sólidos se aislaron por filtración bajo vacío a RT para ser caracterizados por análisis XRPD. 15 Cada nueva fase sólida cristalina detectada se caracterizó por análisis de RMN 1H y ATG-CDB con el fin de determinar si se había producido formación de sal y si el material era un solvato. En esta etapa, cada sal identificada se analizó entonces por HPLC para determinar la pureza química antes de ser almacenada en la cámara de atmósfera húmeda (40 °C/75 % HR) para evaluar su estabilidad. Los resultados experimentales se resumen en la Tabla 7.

20

Tabla 7 Resumen de la detección de sal

Ácido	Patrón XPRD	ATG/CDB a 10 °C/min	Estabilidad XPRD después 2 semanas a 40 °C/75 % HR
Ácido clorhídrico	Patrón de HCl 2	Pérdida de masa 11,19 % p/p Pico de deshidratación a 61 °C Podría ser trihidrato de monosal	Ningún cambio
Ácido clorhídrico	Patrón de HCl 6	Pérdida de masa 2,03 % p/p Pico de deshidratación a 26 °C Fusión a 182 °C Podría ser hemihidrato de monosal	Ningún cambio
Ácido sulfúrico	Patrón de sulfato 1	Pérdida de masa 11,63 % p/p Pico de deshidratación a 44 °C Podría ser trihidrato de hemisal	Cambio XPRD para el patrón de sulfato 2
Ácido metanosulfónico	Patrón de mesilato 1	No disponible	Cambio XPRD para el patrón 2 y patrón 3 de mesilato
Ácido bencenosulfónico	Patrón de besilato 1	Pérdida de masa 2,05 % p/p Endotérmico a 172 °C Posible fusión	Ningún cambio
Ácido maleico	Patrón de maleato 1	Pérdida de masa 6,84 % p/p Pico de desolvatación a 160 °C Podría ser hemisolvato de MEK	Ningún cambio

Ácido	Patrón XPRD	ATG/CDB a 10 °C/min	Estabilidad XPRD después 2 semanas a 40 °C/75 % HR
Ácido maleico	Patrón de maleato 2	Pérdida de masa 7,78 % p/p Pico de desolvatación a 148 °C Podría ser hemisolvato de THF	Ningún cambio
Ácido fumárico	Patrón de fumarato 1	Pérdida de masa 10,90 % p/p Pico de desolvatación a 48 °C Podría ser trihidrato	Ningún cambio
Ácido fumárico	Patrón de fumareato 2	Sin pérdida de masa Fusión a 240 °C	Ningún cambio
Ácido cítrico	Patrón de citrato 1	Sin pérdida de masa Fusión a 191 °C	Ningún cambio
Ácido L-málico	Patrón de malato 1	Sin pérdida de masa Fusión a 180 °C	Cambio XPRD para el patrón de malato 2
Ácido succínico	Patrón de succinato 1	Pérdida de masa 9,40 % p/p Pico de deshidratación a 95 °C Fusión a 169 °C Podría ser trihidrato	Ningún cambio
Ácido succínico	Patrón de succinato 2	Pérdida de masa 0,72 % p/p que corresponde al disolvente residual. Primera endotermia a 180 °C Segunda endotermia a 196 °C	Ningún cambio

La formación de sal se ha obtenido con éxito para nueve contraiones, durante la detección principal, dando como resultado 13 nuevos patrones XPRD como se enumeran a continuación (además del patrón 2 del clorhidrato):

- 5 Patrón de HCl 2 y 6 (cristalizado con 2 eq. de HCl)
- Patrón de sulfato 1
- Patrón de mesilato 1
- Patrón de besilato 1
- 10 Patrón de maleato 1 y 2
- Patrón de fumarato 1 y 2
- Patrón de citrato 1 y 2
- Patrón de malato 1
- Patrón de succinato 1 y 2
- 15 Los resultados más prometedores se obtuvieron para el patrón de fumarato 2 y el patrón de citrato 1. Estas mono-sales produjeron formas cristalinas anhidras con un buen rendimiento y con una buena cristalinidad. Además, ambos no eran sensibles a la humedad después de 2 semanas (al menos) de almacenamiento en la cámara de atmósfera húmeda a 40 °C/75 % HR.
- 20 El patrón de besilato 1 era también una forma anhidra y estable después de 2 semanas de almacenamiento en la cámara de atmósfera húmeda a 40 °C/75 % HR. Sin embargo, su estequiometría no se determinó claramente mediante la integración de las señales de RMN 1H.

Ejemplo 4: preparación y caracterización de la sal de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno (compuesto I)

- 25 La base libre del compuesto I (650 mg, 1,74 mmol) se disolvió a 50 °C en 50 volúmenes de MEK (31,25 ml). Después de la homogeneización, la solución se trató con 1 eq. de ácido cítrico (1,745 ml de una solución 1 M en THF). La mezcla de reacción se sometió entonces a ciclos de maduración desde la temperatura ambiente hasta 50
- 30 °C (ciclos de 8 horas) durante un período de 12 horas. El sólido resultante se filtró bajo vacío y se secó a temperatura ambiente para proporcionar 960 mg (97 %) de producto. El análisis XPRD indica que el producto es el patrón polimorfo 1 de citrato del compuesto I. El patrón de citrato 1 es una forma polimórfica anhidra que funde a 191 °C (de acuerdo con la CDB). Esta sal es también estable en el estado sólido, en condiciones ambientales y no es sensible a la humedad (no se observan transformaciones en SVG a 25 °C y después de 2 semanas, al menos, en la
- 35 cámara de atmósfera húmeda a 40 °C/75 % HR). La solubilidad acuosa fue significativamente mayor que la de la base libre (0,16 mg/ml).
- El espectro RMN 1H del patrón polimorfo 1 de citrato del compuesto I se da en la Figura 11. El cromatograma HPLC del patrón polimorfo 1 de citrato del compuesto I se da en la Figura 12. Una XPRD de alta resolución del patrón polimorfo 1 de citrato del compuesto I se proporciona en la Figura 13. Una fotografía de microscopía óptica del patrón polimorfo 1 de citrato del compuesto I se proporciona en la Figura 14.
- 40 El registro del ATG/CDB a 10 °C/min del patrón polimorfo 1 de citrato del compuesto I se proporciona en la Figura

15.

Las SVG a 25 °C del patrón polimorfo 1 de citrato del compuesto I se proporcionan en las Figuras 16 y 17.

Una XRPD del patrón polimorfo 1 de citrato del compuesto I después del estudio SVG se ilustra en la Figura 18.

5 La Tabla 8 es un resumen de la caracterización del patrón polimorfo 1 de citrato del compuesto I.

Tabla 8 Resumen de la caracterización del patrón polimorfo 1 de citrato del compuesto I

Experimento	Comentarios
RMN 1H (400MHz, DMSO, d6)	El espectro RMN 1H era coherente con la sal de monocitrato.
Pureza por HPLC	97,1 % de área- Se midieron 3 de las principales impurezas a 1,86; 0,37 y 0,24 % de área.
Estabilidad XRPD (40 °C/75 % HR)	La XRPD del patrón citrato 1 mostró buena cristalinidad y no se observó ningún cambio después de 2 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR.
Microscopía óptica	El material tiene pequeñas partículas aglomeradas que muestran birefringencia bajo luz polarizada.
ATG/CDB a 10 °C/min	No se registró ninguna pérdida de masa en ATG hasta la disociación de la sal aproximadamente a 200 °C. La masa fundida se registró a 191 °C (inicio) en CDB.
SVG a 25 °C	No se observó fenómeno de hidratación y las isoterms mostraron menos de un 1,2 % en peso de diferencia entre 0 y 90 % de humedad relativa. No se detectaron cambios en el patrón XRPD (patrón de citrato 1) después del experimento.
Estabilidad termodinámica en agua	0,16 mg/ml, pH final = 3,94

10 **Ejemplo 5: preparación y caracterización de la sal de fumarato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno (compuesto I)**

La base libre del compuesto I (650 mg, 1,74 mmol) se disolvió a 50 °C en 50 volúmenes de MEK (31,25 ml). Después de la homogeneización, la solución se trató con 1 eq. de ácido fumárico (3,490 ml de una solución 0,5 M en THF/metanol). La mezcla de reacción se sometió entonces a ciclos de maduración desde la temperatura ambiente hasta 50 °C (ciclos de 8 horas) durante un período de 12 horas. El sólido resultante se filtró bajo vacío y se secó a temperatura ambiente para proporcionar 830 mg (97 %) de producto. El análisis XRPD indica que el producto es el patrón polimorfo 2 de fumarato del compuesto I. El patrón de fumarato 2 es una forma polimórfica anhidra que funde a 240 °C (de acuerdo con la CDB). El patrón de fumarato 2 es estable en el estado sólido, en condiciones ambientales (temperatura y presión) y no es sensible a un nivel de humedad alto (no se observó ninguna transformación en SVG a 25 °C y después de 2 semanas, al menos, en la cámara de atmósfera húmeda a 40 °C/75 % HR). Además, la solubilidad acuosa fue significativamente mayor que la de la base libre (0,029 mg/ml).

El espectro RMN 1H del patrón polimorfo 2 de fumarato del compuesto I se da en la Figura 19. El cromatograma HPLC del patrón polimorfo 2 de fumarato del compuesto I se da en la Figura 20. Una XRPD de alta resolución del patrón polimorfo 2 de fumarato del compuesto I se proporciona en la Figura 21.

Una fotografía de microscopía óptica del patrón polimorfo 2 de fumarato del compuesto I se proporciona en la Figura 22.

El registro del ATG/CDB a 10 °C/min del patrón polimorfo 2 de fumarato del compuesto I se proporciona en la Figura 23.

Las SVG a 25 °C del patrón polimorfo 2 de fumarato del compuesto I se proporcionan en las Figuras 24 y 25.

Una XRPD del patrón polimorfo 2 de fumarato del compuesto I después del estudio SVG se ilustra en la Figura 18.

La Tabla 9 es un resumen de la caracterización del patrón polimorfo 2 de fumarato del compuesto I.

Tabla 9 Resumen de la caracterización del patrón polimorfo 2 de fumarato del compuesto I

Experimento	Comentarios
RMN 1H (400MHz, DMSO, d6)	El espectro RMN 1H era coherente con la sal de mono-fumarato.
Pureza por HPLC	97,5% de área- Se midieron 3 de las principales impurezas a 1,74; 0,33 y 0,10 % de área.
Estabilidad XRPD (40 °C/75 % HR)	La XRPD del patrón de fumarato 2 mostró buena cristalinidad y no se observó ningún cambio después de 2 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR.
Microscopía óptica	El material muestra birefringencia bajo luz polarizada; las partículas tienen morfología de tipo aguja.

Experimento	Comentarios
ATG/CDB a 10 °C/min	No se registró ninguna pérdida de masa en ATG hasta la disociación de la sal aproximadamente a 250 °C. La masa fundida se registró a 240 °C (inicio) en CDB.
SVG a 25 °C	No se observó fenómeno de hidratación y las isotermas mostraron menos de un 0,5 % en peso de diferencia entre 0 y 90 % de humedad relativa. No se detectaron cambios en el patrón XRPD (patrón de fumarato 2) después del experimento.
Cromatografía iónica	0,95 eq. de ácido fumárico
Estabilidad termodinámica en agua	0,029 mg/ml, pH final = 3,80

Ejemplo 6: preparación y caracterización de la sal de besilato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno (compuesto I)

- 5 La base libre del compuesto I (100 mg, 0,268 mmol) se disolvió a 50 °C en 15 volúmenes de THF. Después de la homogeneización, la solución se trató con 1 eq. de ácido bencenosulfónico (0,268 ml de una solución 1 M en THF). La mezcla de reacción se sometió entonces a ciclos de maduración desde la temperatura ambiente hasta 50 °C (ciclos de 8 horas) durante un período de 12 horas. El sólido resultante se filtró bajo vacío y se secó a temperatura ambiente para proporcionar 53 mg de producto. El análisis XRPD indica que el producto es una mezcla del patrón de besilato 1 y la forma 1 de la base libre del compuesto I.

10 El cambio del disolvente a MEK y el uso de 2 equivalentes de ácido bencenosulfónico seguido de la maduración de la mezcla de reacción a temperatura ambiente proporcionó también el producto como una mezcla del patrón de besilato 1 y la forma 1 de la base libre del compuesto I.

15 El cambio del disolvente a MEK y el uso de 1 equivalente de ácido bencenosulfónico seguido de ciclos de maduración desde la temperatura ambiente hasta 50 °C (ciclos de 8 horas) durante un período de 12 horas y la obtención de un producto de muestra por filtración en caliente a 50°C proporcionó un producto como patrón de besilato 1. Después de enfriar a temperatura ambiente, filtración y secado, el producto se obtuvo como una mezcla de patrón de besilato 1 y la forma 1 de la base libre del compuesto I.

20 Una XRPD del patrón polimorfo 1 de besilato del compuesto I y la forma 1 de la base libre se ilustra en la Figura 27. Una XRPD del patrón polimorfo 1 de besilato del compuesto I obtenido por filtración en caliente y de la mezcla del patrón polimorfo 1 de besilato del compuesto I y de la forma 1 de la base libre obtenida por filtración a temperatura ambiente se ilustra en la Figura 28.

Ejemplo 7: detección polimórfica sobre las sales de fumarato y citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno (compuesto I)

- 30 Se realizó una detección inicial de polimorfismo para las sales de fumarato y citrato usando 10 disolventes orgánicos comunes de clase II y III (con y sin adición de agua), más agua pura. Se pesaron 20-25 mg de sal (patrón de fumarato 2 o patrón de citrato 1) en un vial de 2 cm³ y se añadieron 20 volúmenes del disolvente adecuado. Las muestras se sometieron a una serie de ciclos de calentamiento/enfriamiento (temperatura ambiente de -50 °C, ciclos de 8 horas). Después de 3 días, las muestras se filtraron y los sólidos fueron caracterizados por análisis XRPD. Los resultados para el patrón de fumarato 2 se presentan en la Tabla 10 y los resultados para el patrón de citrato 1 se presentan en la Tabla 11.

Tabla 10

Detección polimorfa para el patrón de fumarato 2		
Disolvente	Caracterización XRPD sin agua	con agua (5 % v/v)
DCM	Patrón de fumarato 2	Patrón de fumarato 2
Tolueno	Patrón de fumarato 2	Patrón de fumarato 1
Acetato de etilo	Patrón de fumarato 2	Patrón de fumarato 1
AIP	Patrón de fumarato 2	Patrón de fumarato 2
THF	Patrón de fumarato 2	Patrón de fumarato 2
Acetona	Patrón de fumarato 2	Patrón de fumarato 2

Detección polimorfa para el patrón de fumarato 2		
Disolvente	Caracterización XPRD sin agua	con agua (5 % v/v)
EtOH	Patrón de fumarato 2	Patrón de fumarato 2
Acetonitrilo	Patrón de fumarato 2	Patrón de fumarato 2
MTBE	Patrón de fumarato 2	Patrón de fumarato 1
Nitrometano	Patrón de fumarato 2	Patrón de fumarato 2
Agua	Patrón de fumarato 1	n/a

Tabla 11

Detección polimorfa para el patrón de citrato 1		
Disolvente	Caracterización XPRD sin agua (5 % v/v)	con agua (5 % v/v)
DCM	Patrón de citrato 1	Patrón de citrato 3
Tolueno	Patrón de citrato 1	Patrón de citrato 2
Acetato de etilo	Patrón de citrato 1	Patrón de citrato 2
AIP	Patrón de citrato 1	Patrón de citrato 1
THF	Patrón de citrato 1	Patrón de citrato 2
Acetona	Patrón de citrato 1	Patrón de citrato 1
EtOH	Patrón de citrato 1	Patrón de citrato 1
Acetonitrilo	Patrón de citrato 1	Patrón de citrato 2
MTBE	Patrón de citrato 1	Patrón de citrato 2
Nitrometano	Patrón de citrato 1	Patrón de citrato 2
Agua	Patrón de citrato 2	n/a

5 No se observó ninguna transformación de patrón de fumarato 2 y patrón de citrato 1 después de 3 días de maduración en disolventes secos.

10 El patrón de fumarato 2 se transformó en patrón de fumarato 1 después de 3 días de maduración en agua, tolueno:agua, acetato de etilo:agua y MTBE:agua. Patrón de fumarato 1 se detectó previamente, durante la detección de sal de la formación de sal en una mezcla de agua:etanol. Esta sal se caracterizó parcialmente por ATG-CDB (véase Figura 29) y RMN 1H (véase Figura 30) y podría ser una sal de monofumarato hidratada. La pérdida de masa del 10,9 % p/p observada en ATG, podría corresponder a 3,3 moles de agua para una sal mono-fumarato. La Figura 31 muestra los datos de XRPD recogidos durante la detección polimorfa de la sal fumarato.

15 El patrón de citrato 1 se transformó en patrón de citrato 2 después de 3 días de maduración en agua, tolueno:agua, acetato de etilo:agua, THF:agua, acetonitrilo:agua, MTBE:agua y nitrometano:agua. El patrón de citrato 2 también se detectó previamente como una mezcla con la forma 1 de la base libre, durante la detección de sal principal de una mezcla de agua:etanol. Además, el patrón de citrato 1 se transformó en una nueva fase sólida (patrón de citrato 3) después de la suspensión en DCM:agua (95:5 v/v). La Figura 32 muestra los datos de XRPD recogidos durante la detección polimorfa de la sal citrato.

20 *Procedimiento para la síntesis del patrón de fumarato 1 a escala preparativa*

25 La base libre del compuesto I (200 mg) se disolvió en 50:50 v/v de agua:etanol (10 ml) a 60 °C con agitación en un matraz cónico de 25 ml. Después de disolución completa, se añadió gota a gota ácido fumárico (1,128 ml de una solución 0,5 M en metanol:THF 50:50 (v/v) a la solución caliente y la mezcla de reacción se maduró en una cámara de maduración desde la temperatura ambiente hasta 50 °C (ciclos de 8 horas) con agitación durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró bajo vacío y se secó durante 12 horas a temperatura ambiente para dar un sólido amarillo. El RMN 1H se presenta en la Figura 33. La XRPD se presenta en la Figura 34. La CDB/ATG se presenta en la Figura 35. Una comparación de las curvas ATG/CDB para el patrón de fumarato 1 y 2 se proporciona en la Figura

36.

Procedimiento para la síntesis del patrón de citrato 2 a escala preparativa

- 5 La base libre del compuesto I (200 mg) se disolvió en 50:50 v/v de agua:etanol (10 ml) a 60 °C con agitación en un matraz cónico de 25 ml. Después de disolución completa, se añadió un cristal simiente del patrón de citrato 2 seguido de ácido cítrico (0,564 ml de una solución 1 M en THF) añadida gota a gota a la solución caliente y la mezcla de reacción se maduró en una cámara de maduración desde la temperatura ambiente hasta 50 °C (ciclos de 8 horas) con agitación durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró bajo vacío y se secó durante 12 horas a temperatura ambiente para dar un sólido amarillento. El RMN 1H se presenta en la Figura 37. La XRPD se presenta en la Figura 34. La CDB/ATG se presenta en la Figura 38. Una comparación de las curvas ATG/CDB para el patrón de citrato 1 y 2 se proporciona en la Figura 36.

15 **Ejemplo 8: Estudio de estabilidad de las sales de fumarato y citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno**

(compuesto I)

- 20 Finalidad: comparar la velocidad de hidratación del patrón de fumarato 2 en función del patrón de citrato 1.
- El medio de ensayo se preparó disolviendo metocel (4 g) en agua (196 ml) para proporcionar una solución al 2 % (p/p). Después de agitar durante 12 horas para asegurar que se obtiene una solución homogénea, se añadió Tween 80 (800 mg) y agua (600 ml) y la mezcla se agitó durante 12 horas adicionales para homogeneizar.
- 25 Para los experimentos de concentración de 1mg/ml, se colocó el polimorfo anhidro (30 mg de patrón de citrato 1 o patrón de fumarato 2) en un tubo de vidrio de 40 ml. Se añadió medio de ensayo (30 ml) y cada muestra se maduró a la temperatura y condición indicados (-20 °C, 4 °C, temperatura ambiente con agitación y temperatura ambiente sin agitación). Se preparó una serie paralela de muestras con la adición de un cristal simiente polimorfo hidratado (ya sea el patrón de citrato 2 o el patrón de fumarato 1). Las muestras se controlaron en el tiempo mediante XRPD para determinar la velocidad de hidratación del polimorfo anhidro.
- 30 Para los experimentos de concentración de 10 mg/ml, se colocó el polimorfo anhidro (50 mg de patrón de citrato 1 o patrón de fumarato 2) en un tubo de vidrio de 20 ml. Se añadió medio de ensayo (5 ml) y cada muestra se maduró a la temperatura y condición indicados (-20 °C, 4 °C, temperatura ambiente con agitación y temperatura ambiente sin agitación). Se preparó una serie paralela de muestras con la adición de un cristal simiente polimorfo hidratado (ya sea el patrón de citrato 2 o el patrón de fumarato 1). Las muestras se controlaron en el tiempo mediante XRPD para determinar la velocidad de hidratación del polimorfo anhidro.
- 35 Los resultados del estudio de estabilidad se presentan en la Tabla 12 e indican que la cinética de hidratación de la sal de citrato es más lenta que para la sal de fumarato. Siembra y agitación son dos parámetros que aumentan la cinética de transformación con la siembra, reduciendo el tiempo de nucleación y agitación, acelerando el fenómeno de disolución-recristalización permanente.
- 40

Tabla 12- Momentos (horas) en los que se observó la transformación

			20 °C	4 °C	20-25 °C (sin agitación)	20-25 °C (bajo agitación)
Sal de fumarato TG02	P2	1mg/ml	120	120	48	24
		10mg/ml	Sin conversión	Sin conversión	120	48
	P2 + simientes de P1	1 mg/ml	24	6	48	24
		10mg/ml	Sin conversión	24	24	24
Sal de citrato de TG02	P1	1mg/ml	Sin conversión	Sin conversión	Solución clara	120
		10mg/ml	Sin conversión	Sin conversión	Sin conversión	48
	P1 + simientes de P2	1mg/ml	Sin conversión	120	120	24

		10mg/ml	Sin conversión	Sin conversión	Sin conversión	120
--	--	---------	----------------	----------------	----------------	-----

Ejemplo 9: formulación de la forma 1 de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2, 4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno

- 5 Se prepara una composición farmacéutica que comprende 100 mg de principio activo por cápsula de acuerdo con la fórmula y el procedimiento descritos a continuación.

Los ingredientes se mezclan en seco hasta homogeneidad y la composición en masa se dispensa en las cubiertas de la cápsula de gelatina dura usando una carga de cápsula semiautomática Minicap 100.

10

Ingrediente	% p/p	mg/cápsula	g/lote
Forma 1 de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno	40	100	2320
Lactosa monohidrato, NF (316 Fast Flo)	49,25	123,13	2856,50
Croscarmelosa sódica, NF (AcDiSol)	10	25	580
Estearato de magnesio, NF (grado vegetal MF-2-V)	0,75	1,88	43,50
TOTAL	100	250	5800
Tamaño 1 de las cubiertas de las cápsulas de gelatina dura	23.200 cápsulas		

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sal de citrato cristalina de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a $2\theta = 21,5^\circ$.
- 10 2. Sal de citrato cristalina de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a $2\theta = 20,6^\circ$.
- 15 3. La sal de citrato cristalina de la reivindicación 1 **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a $2\theta = 21,5^\circ$ y 15° .
4. La sal de citrato cristalina de las reivindicaciones 1 o 3 **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a $2\theta = 21,5^\circ$, $19,8^\circ$ y 15° .
- 20 5. La sal de citrato cristalina de las reivindicaciones 1, 3 o 4 que tiene un punto de fusión de 191°C determinado por calorimetría diferencial de barrido.
6. La sal de citrato cristalina de la reivindicación 2 **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene reflexiones a $2\theta = 20,6^\circ$ y $24,5^\circ$.
- 25 7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de citrato cristalina de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4 o 5.
- 30 8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de citrato cristalina de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 6.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 libre de cualquier otra forma de estado sólido de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.
- 35 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 libre de cualquier otra forma de estado sólido de citrato de 14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo-[19.3.1.12,6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-decaeno.
- 40 11. La composición farmacéutica de una cualquiera de una cualquiera de las reivindicaciones 7, 8, 9 o 10 para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición farmacéutica; en donde preferentemente la enfermedad proliferativa es cáncer; en donde el cáncer es, preferentemente, un cáncer hematológico o mieloproliferativo; en donde el cáncer es un tumor sólido; y más preferente, en donde el cáncer se **caracteriza por** una señalización incrementada de Flt3, CDK o JAK.