

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 113**

51 Int. Cl.:

A61K 31/497 (2006.01)

C07D 473/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2012 PCT/US2012/020831**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2012 WO12097000**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2012 E 12734039 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2663309**

54 Título: **Procedimientos para preparar isoquinolinonas y formas sólidas de isoquinolinonas**

30 Prioridad:

10.01.2011 US 201161431304 P
21.12.2011 US 201161578655 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.10.2017

73 Titular/es:

INFINITY PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
780 Memorial Drive
Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

REN, PINGDA;
MARTIN, MICHAEL;
ISBESTER, PAUL;
LANE, BENJAMIN S. y
KROPP, JASON

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 637 113 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

Procedimientos para preparar isoquinolinonas y formas sólidas de isoquinolinonas

5 Descripción

10 La actividad de las células puede regularse mediante señales externas que estimulan o inhiben acontecimientos intracelulares. El proceso mediante el cual las señales estimuladoras o inhibitoras se transmiten al interior o dentro de una célula para provocar una respuesta intracelular se denomina transducción de señales. A lo largo de las últimas décadas, se han esclarecido las cascadas de los acontecimientos de transducción de señales y se ha encontrado que desempeñan un papel crucial en una variedad de respuestas biológicas. Se ha encontrado que los defectos en diversos componentes de las rutas de transducción de señales son responsables de un gran número de enfermedades, que incluyen numerosas formas de cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos, enfermedades vasculares y neuronales (Gaestel *et al.* Current Medicinal Chemistry (2007) 14:2214-2234).

15 Las cinasas representan una clase de importantes moléculas de señalización. Las cinasas pueden clasificarse en general en proteína cinasas y en lípido cinasas, y ciertas cinasas presentan especificidades dobles. Las proteína cinasas son enzimas que fosforilan a otras proteínas y/o a sí mismas (es decir, autofosforilación). Las proteína cinasas pueden clasificarse en general en tres grupos principales basados en la utilización de sus sustratos: tirosina cinasas, que fosforilan de forma predominante sustratos en los residuos de tirosina (por ejemplo, erb2, receptor de PDGF, receptor de EGF, receptor de VEGF, src, abl, serina/treonina cinasas, que fosforilan de forma predominante sustratos en residuos de serina y/o treonina (por ejemplo, mTorC1, mTorC2, ATM, ATR, ADN-PK, Akt), y cinasas de especificidad doble, que fosforilan sustratos en residuos de tirosina, serina y/o treonina.

20 Las lípido cinasas son enzimas que catalizan la fosforilación de lípidos. Estas enzimas, y los lípidos fosforilados y moléculas orgánicas biológicamente activas procedentes de lípidos resultantes, desempeñan un papel en numerosos procesos fisiológicos diferentes, incluyendo la proliferación, migración, adhesión y diferenciación celulares. Ciertas lípido cinasas están asociadas a la membrana y catalizan la fosforilación de los lípidos contenidos en o asociados a las membranas celulares. Los ejemplos de tales enzimas incluyen fosfoinosítido(s) cinasas (por ejemplo, PI3-cinasas, PI4-cinasas), diacilglicerol cinasas y esfingosina cinasas.

25 Las fosfoinosítido 3-cinasas (PI3K) constituyen una familia única y altamente conservada de lípido cinasas intracelulares que fosforilan el grupo 3'-OH en fosfatidilinositoles o fosfoinosítidos. La familia de PI3K comprende 15 cinasas con distintas especificidades de sustrato, patrones de expresión y modos de regulación. Las PI3K de clase I (p110 α , p110 β , p110 δ y p110 γ) se activan normalmente mediante tirosina cinasas o receptores acoplados a proteínas G para generar un producto lipídico denominado PIP3, que se acopla a efectores posteriores tales como los de la ruta Akt/PDK1, mTOR, las cinasas de la familia Tec, y las GTPasas de la familia Rho. Las PI3K de clase II y III desempeñan un papel en el tráfico intracelular a través de la síntesis de PI(3)P y PI(3,4)P2.

30 La ruta de señalización de las fosfoinosítido 3-cinasas (PI3K) es uno de los sistemas más mutados en los cánceres humanos. La señalización de PI3K también es un factor clave en muchas otras enfermedades de los seres humanos. La señalización PI3K está implicada en numerosos estados patológicos incluyendo dermatitis alérgica por contacto, artritis reumatoide, artrosis, enfermedades inflamatorias intestinales, trastorno pulmonar obstructivo crónico, psoriasis, esclerosis múltiple, asma, trastornos relacionados con complicaciones de la diabetes y complicaciones inflamatorias del sistema cardiovascular, tales como síndrome coronario agudo.

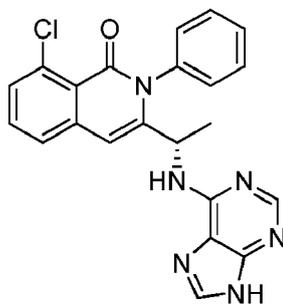
35 Se han generado muchos inhibidores de PI3K. Aunque tales compuestos a menudo se evalúan inicialmente para determinar su actividad cuando están disueltos en disolución, algunas características de estado sólido tales como polimorfismo desempeñan un papel importante. Las formas polimórficas de un principio activo, tal como un inhibidor de PI3K, pueden tener diferentes propiedades químicas y físicas, incluyendo cristalinidad, punto de fusión, reactividad química, solubilidad, velocidad de disolución, propiedades ópticas y mecánicas, presión de vapor y densidad. Estas propiedades pueden tener un efecto directo sobre la capacidad para procesar o fabricar un principio activo y el producto terminado. Además, el polimorfismo es a menudo un factor en la revisión reguladora de la "igualdad" de productos terminados de diversos fabricantes. Por ejemplo, se ha evaluado el polimorfismo en compuestos tales como warfarina sódica, famotidina y ranitidina. El polimorfismo puede afectar a la calidad, seguridad y/o eficacia de un producto terminado, tal como un inhibidor de cinasa. Por tanto, la investigación dirigida a polimorfos de inhibidores de PI3K y a procedimientos para preparar polimorfos de inhibidores de PI3K representa un campo de investigación significativamente útil en el desarrollo de principios activos farmacéuticos (API).

40 Además, se han usado inhibidores de PI3K para tratar diversas enfermedades y trastornos en seres humanos (por ejemplo, en ensayos clínicos). Para la producción de un principio activo destinado para su uso en seres humanos, son aplicables las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) actuales. Es necesario implementar procedimientos que puedan controlar los niveles de impurezas y garantizar que se producen productos de API que cumplen sistemáticamente sus especificaciones predeterminadas. Por tanto, existe una necesidad importante de un procedimiento para preparar inhibidores de PI3K adecuados para uso en seres humanos, particularmente a escala comercial, es decir entre otros, seguros, ampliables a escala, eficaces, económicamente viables y/o que tengan

otras propiedades deseables. Entre otras entidades, se dan a conocer en el presente documento las formas polimórficas de inhibidores de PI3K que abordan estas necesidades y proporcionan ventajas a modo de ejemplo.

Sumario

5 En una realización, se proporciona en el presente documento una forma polimórfica de un compuesto de fórmula (I):

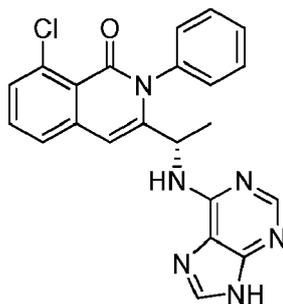


(I),

10 en la que dicha forma polimórfica es la "forma C" de polimorfo, que tiene los siguientes picos de XRPD característicos: $2\theta = 10,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $13,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

En una realización, se proporciona en el presente documento un método de preparación de un polimorfo de la forma C de un compuesto de fórmula (I):

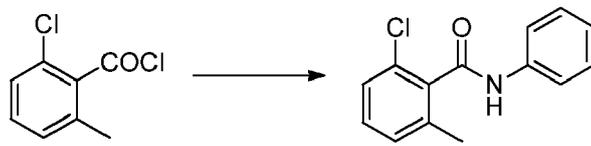
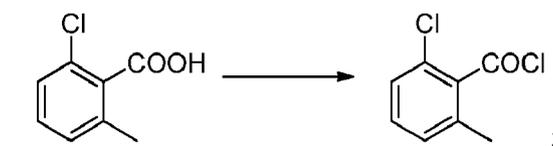
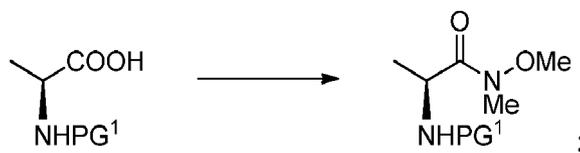
15



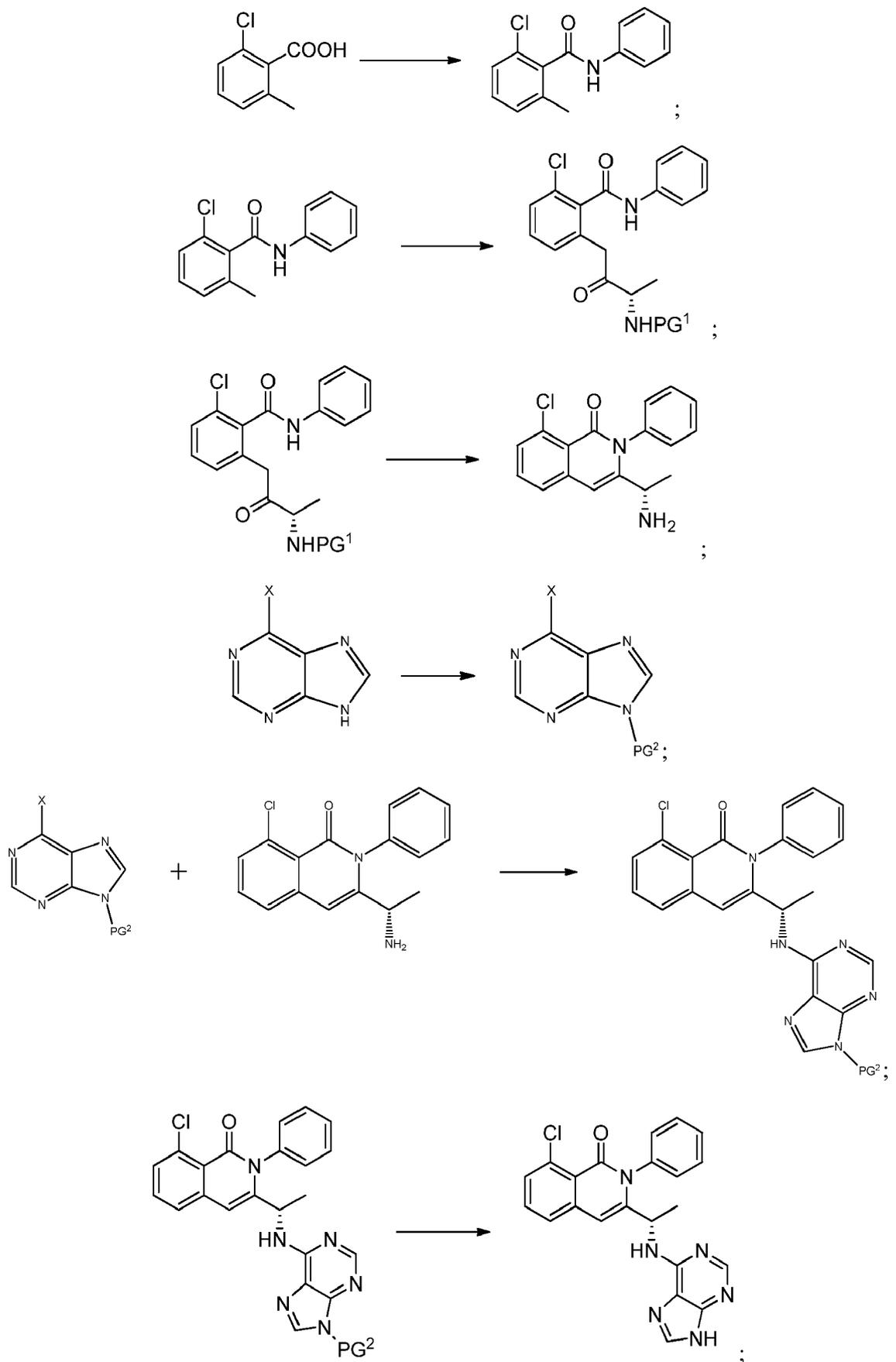
(I).

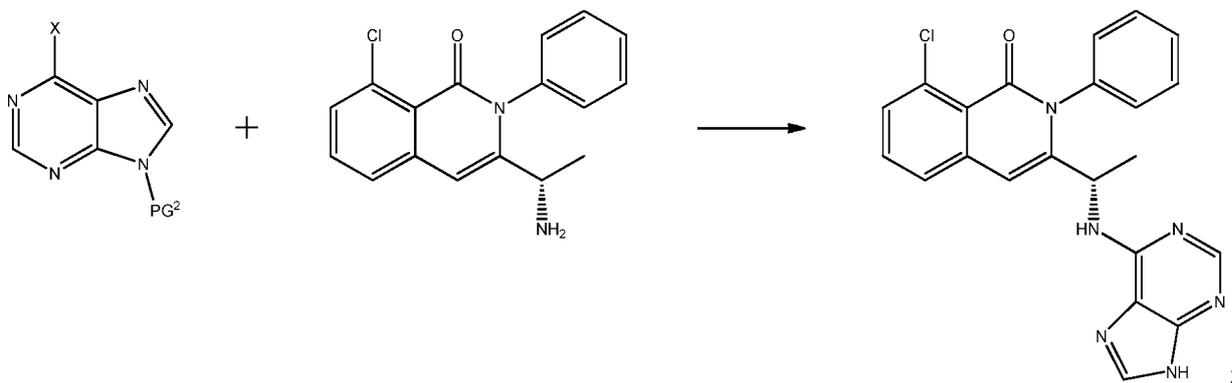
En una realización, el método comprende una cualquiera, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho o más de las siguientes etapas:

20



25





en el que:

5

X se selecciona de flúor, cloro, bromo, yodo, -O-SO₂-4-metilfenilo y -O-SO₂-metilo;

10

PG¹ se selecciona de bencilo, bencilo sustituido, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, sustituido etoxicarbonilo, 9-fluoreniloxicarbonilo, sustituido 9-fluoreniloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, (2-fenil-2-trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-feniletoxicarbonilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetoxicarbonilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 2-adamantiloxicarbonilo, triisopropilsiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, 1-isopropoxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, 2,4-dimetilpent-3-iloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y benciloxicarbonilo sustituido;

15

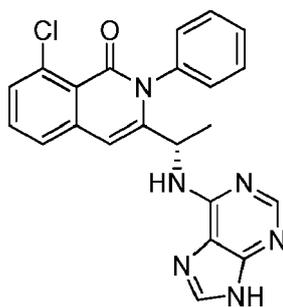
PG² se selecciona de metilsulfonilo, metilsulfonilo sustituido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilo sustituido, benciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo sustituido, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 2-adamantiloxicarbonilo, alquilo, alquilo sustituido, t-butildimetilsililo, triisopropilsililo, alilo, bencilo, bencilo sustituido, hidroximetilo, metoximetilo, dietoximetilo, (2-cloroetoxi)metilo, t-butoximetilo, t-butildimetilsiloximetilo, pivaloiloximetilo, benciloximetilo, dimetilaminometilo, 2-tetrahidropiraniolo, alcoximetilo sustituido y ariloximetilo sustituido; y

20

en donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, cicloalcoxilo, heterociclioxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxicarbonilo, éster, éter, tio, sulfonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea, carbamato y carbonato.

25

En una realización, se proporciona en el presente documento un método de preparación de una forma C de polimorfo de un compuesto de fórmula (I):



30

(I).

en el que el método comprende:

35

(i) exponer una composición que comprende uno o más polimorfos distintos a la forma C seleccionados de la forma A, la forma B, la forma D, la forma E, la forma F, la forma G, la forma H, la forma I, la forma J y una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato del mismo, a condiciones no anhidras durante un periodo de tiempo suficiente para convertir al menos aproximadamente el 50% de la cantidad total de polimorfo(s) distinto(s) a la forma C en la forma C de un compuesto de fórmula (I); y

40

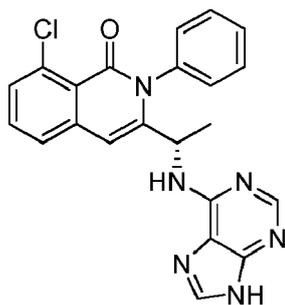
(ii) recuperar dicha forma C de polimorfo.

En una realización, las condiciones no anhidras incluyen agua, tal como, en forma de vapor de agua y/o agua líquida. En una realización, las condiciones no anhidras incluyen un sistema de disolventes que comprende un disolvente no acuoso y agua líquida. En una realización, el disolvente no acuoso es un disolvente miscible en agua. Por ejemplo, puede estar presente agua líquida en una cantidad de aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98%, aproximadamente el 99% o aproximadamente el 100% en volumen del sistema de disolventes. En una realización, está presente agua líquida en una cantidad de entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 50% en volumen del sistema de disolventes.

En una realización, las condiciones no anhidras incluyen un sistema de disolventes que comprende agua (por ejemplo, aproximadamente el 90% v/v) y alcohol isopropílico (por ejemplo, aproximadamente el 10% v/v). En una realización, las condiciones no anhidras incluyen un sistema de disolventes que comprende agua y etanol. En una realización, las condiciones no anhidras incluyen un sistema de disolventes que comprende agua y un disolvente miscible en agua, tal como, por ejemplo, alcohol C₁-C₄, acetona, acetonitrilo, entre otros. En una realización, un disolvente miscible en agua es un alcohol, tal como, por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol, etilenglicol, entre otros. En una realización, la razón de agua y disolvente miscible en agua en un sistema de disolventes proporcionada en el presente documento es de aproximadamente 50:1, aproximadamente 40:1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 20:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:6, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:9, aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:30, aproximadamente 1:40 o aproximadamente 1:50 v/v. En una realización, la razón de agua y disolvente miscible en agua en un sistema de disolventes proporcionada en el presente documento es de desde aproximadamente 50:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 40:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 30:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 20:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 10:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 9:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 8:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 7:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 6:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 1:2, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:4, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:5, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:6, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:7, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:8, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:9, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:10, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:20, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:30, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:40 o desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:50 v/v.

En una realización, un polimorfo distinto a la forma C es una forma sólida de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato del mismo (por ejemplo, una forma cristalina, una forma amorfa, o una mezcla de forma(s) cristalina(s) y/o forma(s) amorfa(s)), que no es la forma C de polimorfo de un compuesto de fórmula (I). Un polimorfo distinto a la forma C es la forma A, la forma B, la forma D, la forma E, la forma F, la forma G, la forma H, la forma I, la forma J, o una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato del mismo; o una mezcla de dos o más de los mismos. En una realización, un polimorfo distinto a la forma C puede comprender al menos aproximadamente el 50% en peso de la forma A de polimorfo de un compuesto de fórmula (I). En una realización, un polimorfo distinto a la forma C (por ejemplo, la forma A o Forma B) puede obtenerse a partir de una composición que comprende la forma C.

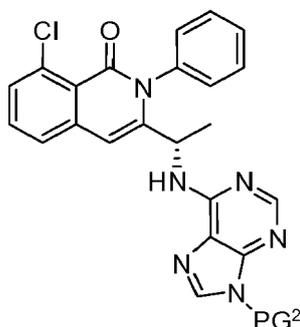
En una realización, se proporciona en el presente documento un método de preparación de la forma C de polimorfo de un compuesto de fórmula (I):



(I),

en el que el método comprende:

- 5 (i) combinar un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia),

en el que

- 10 PG² es un grupo protector seleccionado de metilsulfonilo, metilsulfonilo sustituido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilo sustituido, benciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo sustituido, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 2-adamantiloxicarbonilo, alquilo, alquilo sustituido, t-butildimetilsililo, triisopropilsililo, alilo, bencilo, bencilo sustituido, hidroximetilo, metoximetilo, dietoximetilo, (2-cloroetoxi)metilo, t-butoximetilo, t-butildimetilsiloximetilo, pivaloiloximetilo, benciloximetilo, dimetilaminometilo, 2-tetrahidropirano, alcoximetilo sustituido y ariloximetilo sustituido, y

- 15 en donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, cicloalcoxilo, heterocicloxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxycarbonilo, éster, éter, tio, sulfonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea, carbamato y carbonato; con uno o más reactivos para eliminar el grupo protector PG² para formar el compuesto de fórmula (I); y

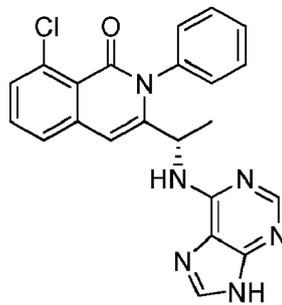
- 25 (ii) recuperar la forma C de polimorfo del compuesto de fórmula (I); en el que al menos una de las etapas (i) y (ii) se produce en condiciones no anhidras.

- En algunas realizaciones, uno o más reactivos para eliminar el grupo protector PG² incluyen, pero no se limitan a, ácidos tales como HCl, HBr y TFA; bases de carbonato, tales como Na₂CO₃ y K₂CO₃; bases de hidróxido, tales como NaOH y KOH; bases de litio, tales como metil-litio, etil-litio, propil-litio, n-butil-litio, n-pentil-litio, y n-hexil-litio; oxidantes tales como nitrato cérico amónico; condiciones de hidrogenación, tales como ciclohexadieno/negro de Pd, y H₂/Pd sobre carbono; TBAF y BF₃·Et₂O. En una realización, las condiciones no anhidras incluyen agua, tal como en forma de vapor de agua y/o agua líquida. En una realización, las condiciones no anhidras incluyen un sistema de disolventes que comprende un disolvente no acuoso y agua líquida, tal como se describe en otra parte en el

presente documento.

Un polimorfo proporcionado en el presente documento es la forma C de polimorfo de un compuesto de fórmula (I). En determinadas realizaciones, se proporciona en el presente documento una forma sólida de un polimorfo de la forma C de un compuesto de fórmula (I). En determinadas realizaciones, se proporciona en el presente documento una forma sólida de un polimorfo de la forma C de un compuesto de fórmula (I), que es sustancialmente puro. La forma C se caracteriza porque tiene picos de difracción de rayos X de polvo (XRPD) a aproximadamente 10,4, aproximadamente 13,3 y aproximadamente 24,3 grados 2θ. En determinadas realizaciones, la forma C se caracteriza porque tiene una calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 208°C. En otras realizaciones, la forma C se caracteriza porque tiene una calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 208°C, y una exoterma a aproximadamente 222°C, y una endoterma a aproximadamente 280°C. En determinadas realizaciones, la forma C puede caracterizarse mediante análisis termogravimétrico en el que el % de pérdida de peso observado es de aproximadamente el 1,7% a aproximadamente 80°C y de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente 190°C.

En una realización, se proporciona en el presente documento una composición que comprende un polimorfo de la forma C de un compuesto de fórmula (I):



(I),

y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la composición comprende una mezcla de la forma C de polimorfo y al menos un polimorfo distinto de la forma C de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y la forma A de polimorfo. En otras realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y la forma B de polimorfo. En otras realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y la forma D de polimorfo. En otras realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y la forma E de polimorfo. En otras realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y la forma F de polimorfo. En otras realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y la forma G de polimorfo. En otras realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y la forma H de polimorfo. En otras realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y la forma I de polimorfo. En otras realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y la forma J de polimorfo. En otras realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la razón de la forma C de polimorfo con respecto a la cantidad total de polimorfo(s) distinto(s) a la forma C es mayor de aproximadamente 1:1, mayor de aproximadamente 2:1, mayor de aproximadamente 3:1, mayor de aproximadamente 4:1, mayor de aproximadamente 5:1, mayor de aproximadamente 6:1, mayor de aproximadamente 7:1, mayor de aproximadamente 8:1, o mayor de aproximadamente 9:1. En una realización, la composición que comprende la forma C es una composición farmacéutica. En una realización, la composición es al menos aproximadamente el 98% en peso de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la composición proporcionada en el presente documento es una forma de dosificación sólida que comprende un polimorfo de la forma C de un compuesto de fórmula (I) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, la composición proporcionada en el presente documento es una forma de dosificación unitaria que comprende un polimorfo de la forma C de un compuesto de fórmula (I). En una realización, la composición proporcionada en el presente documento es un comprimido o una cápsula. En una realización, la composición proporcionada en el presente documento es una cápsula.

En una realización, la composición proporcionada en el presente documento comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un polimorfo de la forma C de un compuesto de fórmula (I). En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,5, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15,

aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 65, aproximadamente 70, aproximadamente 75, aproximadamente 80, aproximadamente 85, aproximadamente 90, aproximadamente 95, aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120, aproximadamente 130, aproximadamente 140, aproximadamente 150, aproximadamente 160, aproximadamente 170, aproximadamente 180, aproximadamente 190, aproximadamente 200, aproximadamente 210, aproximadamente 220, aproximadamente 230, aproximadamente 240, aproximadamente 250, aproximadamente 260, aproximadamente 270, aproximadamente 280, aproximadamente 290, aproximadamente 300, aproximadamente 325, aproximadamente 350, aproximadamente 375, aproximadamente 400, aproximadamente 425, aproximadamente 450, aproximadamente 475, aproximadamente 500, aproximadamente 600, aproximadamente 700, aproximadamente 800, aproximadamente 900 o aproximadamente 1000 mg o más. En una realización, la composición proporcionada en el presente documento comprende al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición proporcionada en el presente documento comprende uno o más portador(es) o excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s), incluyendo, por ejemplo, celulosa microcristalina, crospovidona y/o estearato de magnesio. En una realización, la composición proporcionada en el presente documento es una forma de dosificación de liberación inmediata. En algunas realizaciones, la composición proporcionada en el presente documento es una cápsula de gelatina dura. En algunas realizaciones, la composición proporcionada en el presente documento es una cápsula de gelatina blanda. La composición proporcionada en el presente documento comprende la forma C de un compuesto de fórmula (I).

En otras realizaciones, la composición proporcionada en el presente documento es una suspensión que comprende carboximetilcelulosa y agua. En una realización, la composición proporcionada en el presente documento puede comprender además uno o más excipientes, tales como, por ejemplo, polisorbato, polietilenglicol, ciclodextrina, dextrosa, n-metilpirrolidona, tampones de pH, ácido clorhídrico diluido, ésteres de polioxietileno de ácido 12-hidroxiesteárico, o una mezcla de dos o más de los mismos. Otros excipientes que pueden usarse en formulaciones a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, cargas tales como lactosa, manitol, almidón, sorbitol, sacarosa, fosfato de dicalcio y celulosa microcristalina; disgregantes tales como croscarmelosa sódica y glicolato sódico de almidón; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal, dióxido de silicio, silicato de magnesio y talco; lubricantes tales como estearil-fumarato de sodio y ácido esteárico; y tensioactivos tales como laurilsulfato de sodio, dodecilsulfato de sodio, Tween® 80 y Lutrol®.

En una realización, la composición proporcionada en el presente documento se usa para el tratamiento de un trastorno asociado a PI3K (por ejemplo, una enfermedad o un trastorno descritos en otra parte en el presente documento o conocidos en la técnica). En una realización, la composición proporcionada en el presente documento se usa para inhibir la actividad PI3K cinasa. La eficacia del compuesto de fórmula (I) en estos métodos y otros tal como se da a conocer en el presente documento se ha descrito, por ejemplo, en el documento US 2009/0312319.

En una realización, se proporciona en el presente documento un polimorfo para su uso en un método de tratamiento de un trastorno asociado a PI3K (por ejemplo, un trastorno o una enfermedad descritos en otra parte en el presente documento o conocidos en la técnica), en el que el método comprende administrar un polimorfo de la forma C de un compuesto de fórmula (I), a un sujeto que lo necesita. En una realización, se proporciona en el presente documento un polimorfo para su uso en un método de tratamiento de un trastorno asociado a PI3K, en el que el método comprende administrar un polimorfo de la forma C de un compuesto de fórmula (I), a un sujeto que lo necesita. En una realización, se proporciona en el presente documento una composición para su uso en un método de tratamiento de un trastorno asociado a PI3K, en el que el método comprende administrar una composición proporcionada en el presente documento, a un sujeto que lo necesita. En una realización, el polimorfo o composición para su uso en el método comprende administrar un polimorfo de la forma C de un compuesto de fórmula (I), o una composición del mismo, a un sujeto que lo necesita, por vía oral, por vía parenteral o de forma tópica. En una realización, el polimorfo o composición para su uso en el método comprende coadministrar uno o más agente(s) terapéutico(s) adicional(es) o tratar al sujeto con una o más terapia(s) adicional(es) (por ejemplo, radioterapia o cirugía).

Descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una difracción de rayos X de polvo (XRPD) para la forma A de polimorfo.

La figura 2 muestra una XRPD para la forma B de polimorfo.

La figura 3 muestra una XRPD para la forma C de polimorfo.

La figura 4 muestra una XRPD para la forma D de polimorfo.

La figura 5 muestra una XRPD para la forma E de polimorfo.

La figura 6 muestra una XRPD para la forma F de polimorfo.

- La figura 7 muestra una XRPD para la forma G de polimorfo.
- La figura 8 muestra una XRPD para la forma H de polimorfo.
- 5 La figura 9 muestra una XRPD para la forma I de polimorfo.
- La figura 10 muestra una XRPD para la forma J de polimorfo.
- La figura 11 muestra una XRPD para el compuesto de fórmula (I) amorfo.
- 10 La figura 12 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la forma A de polimorfo.
- La figura 13 muestra una DSC para la forma B de polimorfo.
- 15 La figura 14 muestra una DSC para la forma C de polimorfo.
- La figura 15 muestra una DSC para la forma D de polimorfo.
- La figura 16 muestra una DSC para la forma E de polimorfo.
- 20 La figura 17 muestra una DSC para la forma F de polimorfo.
- La figura 18 muestra una DSC para la forma G de polimorfo.
- 25 La figura 19 muestra una DSC para la forma H de polimorfo.
- La figura 20 muestra una DSC para la forma I de polimorfo.
- La figura 21 muestra una DSC para la forma J de polimorfo.
- 30 La figura 22 muestra un termograma de DSC y un análisis termogravimétrico (TGA) para la forma A de polimorfo.
- La figura 23 muestra dos termogramas de DSC para la forma C de polimorfo.
- 35 La figura 24 muestra una DSC y un TGA para la forma F de polimorfo.
- La figura 25 muestra un panel de sales sometidas a prueba para determinar la formación de sólidos cristalinos en diversos disolventes.
- 40 La figura 26 muestra una estructura de rayos X de monocristal de solvato con MTBE (t-butil metil éter) de la forma G de polimorfo de un compuesto de fórmula (I).
- La figura 27 muestra un espectro de FT-IR de la forma C de polimorfo.
- 45 La figura 28 muestra un espectro de ¹H-RMN de la forma C de polimorfo.
- La figura 29 muestra un espectro de ¹³C-RMN de la forma C de polimorfo.
- La figura 30 muestra un análisis de sorción dinámica de vapor (DVS) de la forma C de polimorfo.
- 50 La figura 31 muestra perfiles de disolución representativos de cápsulas que contienen la forma C de polimorfo.

Descripción detallada

- 55 Se exponen determinadas características de la divulgación con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Puede obtenerse una comprensión de diversas características y/o ventajas de la presente divulgación con referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas.

60 Aunque se han mostrado y descrito diversas realizaciones de la presente divulgación en el presente documento, resultará evidente para los expertos en la técnica que tales realizaciones se proporcionan únicamente a modo de ejemplo. Pueden ocurrírseles ahora a los expertos en la técnica numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la presente divulgación. Debe entenderse que pueden emplearse diversas alternativas a las realizaciones descritas en el presente documento en vista de la presente divulgación.

- 65 I. DEFINICIONES

A menos que se definan de otro modo, todos los términos científicos y técnicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido habitualmente por un experto en la técnica.

5 Tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, la forma en singular “un/o”, “una” y “el/la” incluye referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

10 Cuando se usan intervalos en el presente documento para propiedades físicas, tales como el peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende que estén incluidas todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicas en los mismos. El término “aproximadamente” cuando
 15 hace referencia a un número o un intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico) y por tanto el número o intervalo numérico puede variar entre, por ejemplo, entre el 1% y el 15%, entre el 1% y el 10%, entre el 1% y el 5%, entre el 0,5% y el 5% y entre el 0,5% y el 1%, del número o intervalo numérico establecido. Tal como se da a conocer en el presente documento, cada caso en el que un número o intervalo numérico precedido por
 20 el término “aproximadamente” también incluye la realización del/de los número(s) dado(s). Por ejemplo, “aproximadamente 3°C” da a conocer la realización de la temperatura que es de “3°C”. Los términos “aproximadamente” y “de manera aproximada” se usan de manera completamente intercambiable en la totalidad de la divulgación. El término “entre” incluye los números de extremo en ambos límites del intervalo. Por ejemplo, el intervalo descrito mediante “entre 3 y 5” incluye los números “3” y “5”.

25 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, “agente” o “agente biológicamente activo” o “segundo agente activo” se refieren a un compuesto biológico, farmacéutico o químico u otro resto. Los ejemplos no limitativos incluyen moléculas orgánicas o inorgánicas simples o complejas, un péptido, una proteína, un oligonucleótido, un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, fragmento de anticuerpo, un derivado de
 30 vitamina, un hidrato de carbono, una toxina o un compuesto quimioterápico. Diversos compuestos pueden sintetizarse, por ejemplo, pequeñas moléculas y oligómeros (por ejemplo, oligopéptidos y oligonucleótidos) y compuestos orgánicos sintéticos basados en diversas estructuras de núcleo. Además, diversas fuentes naturales pueden proporcionar compuestos para examen, tales como extractos vegetales o animales, y similares. Un experto en la técnica puede reconocer fácilmente que no hay ningún límite en cuanto a la naturaleza estructural de los agentes de la presente divulgación.

35 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, el término “agonista” se refiere a un compuesto que tiene la capacidad para iniciar o potenciar una función biológica de una proteína diana, ya sea potenciando o inhibiendo la actividad o expresión de la proteína diana. Por consiguiente, el término “agonista” se define en el contexto del papel biológico de la proteína diana. Aunque los agonistas proporcionados en el presente documento pueden interaccionar específicamente con (por ejemplo, unirse a) la diana, los compuestos que inician o potencian una actividad biológica de la proteína diana mediante la interacción con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la que es miembro la proteína diana también se incluyen específicamente dentro de esta definición.

40 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, los términos “antagonista” e “inhibidor” se usan de manera intercambiable, y se refieren a un compuesto que tiene la capacidad para inhibir una función biológica de una proteína diana, ya sea inhibiendo la actividad o expresión de la proteína diana. Por consiguiente, los términos “antagonista” y “inhibidores” se definen en el contexto del papel biológico de la proteína
 45 diana. Aunque los antagonistas proporcionados en el presente documento pueden interaccionar específicamente con (por ejemplo, unirse a) la diana, los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína diana mediante la interacción con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la que es miembro la proteína diana también se incluyen específicamente dentro de esta definición. En una realización, una actividad biológica inhibida por un antagonista se asocia con el desarrollo, el crecimiento o la diseminación de un tumor, o una respuesta inmunitaria no deseada, por ejemplo, tal como se manifiesta en la enfermedad autoinmunitaria.

50 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, un “agente anticancerígeno”, “agente antitumoral” o “agente quimioterápico” se refiere a cualquier agente útil en el tratamiento de un estado neoplásico. Una clase de agentes anticancerígenos comprende agentes quimioterápicos. Tal como se
 55 usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, “quimioterapia” significa la administración de uno o más fármacos quimioterápicos y/u otros agentes a un paciente con cáncer mediante diversos métodos, incluyendo por vía intravenosa, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutánea, transdérmica, bucal o inhalación o en forma de un supositorio.

60 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, el término “proliferación celular” se refiere a un fenómeno mediante el cual ha cambiado el número de células como resultado de división. En una realización, este término también engloba crecimiento celular mediante el cual ha cambiado la morfología celular (por ejemplo, aumento de tamaño) que concuerda con una señal proliferativa.

65 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, el término “coadministración”, “administrado en combinación con”, y sus equivalentes gramaticales, engloba la administración

de dos o más agentes a un animal o bien de manera simultánea o bien secuencialmente. En una realización, ambos agentes y/o sus metabolitos están presentes en el animal al mismo tiempo. En una realización, coadministración incluye la administración simultánea en composiciones independientes, la administración en diferentes veces en composiciones independientes, o la administración en una composición en la que están presentes ambos agentes.

5 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, el término “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es suficiente para realizar una aplicación o efecto pretendido, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad
10 tratamiento, según se define en el presente documento. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación pretendida (*in vitro* o *in vivo*), o el sujeto y el estado patológico que estén tratándose, por ejemplo, el peso y la edad del sujeto, la gravedad del estado patológico, el modo de administración, y similares, que puede determinar un experto habitual en la técnica. El término también puede aplicarse a una dosis que inducirá una respuesta particular en células diana, por ejemplo, reducción de la adhesión plaquetaria y/o migración celular.
15 La dosis específica variará dependiendo de los compuestos particulares elegidos, la pauta posológica que ha de seguirse, si se administra o no en combinación con otros compuestos, el momento de administración, el tejido al que se administra y el sistema de administración física en que se porta.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, los términos “tratamiento”, “tratar”, “paliar” y “mejorar” se usan de manera intercambiable en el presente documento, y se refieren a un enfoque
20 para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo, pero sin limitarse a, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. En una realización, beneficio terapéutico significa la erradicación o mejora del trastorno subyacente que esté tratándose. En una realización, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente puede estar afectado todavía con el trastorno subyacente. Para un
25 beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente que corre el riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que notifica uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque pueda o no pueda realizarse un diagnóstico de esta enfermedad.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, un “efecto terapéutico”
30 engloba un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico tal como se describe en el presente documento. Un efecto profiláctico incluye retardar o eliminar la aparición de una enfermedad o un estado, retardar o eliminar el inicio de los síntomas de una enfermedad o un estado, ralentizar, detener o revertir la progresión de una enfermedad o un estado, o cualquier combinación de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, “transducción de señales”
35 es un proceso durante el cual se transmiten señales estimuladoras o inhibitoras a y dentro de una célula para provocar una respuesta intracelular. Un modulador de una ruta de transducción de señales se refiere a un compuesto que modula la actividad de una o más proteínas celulares mapeadas en la misma ruta de transducción de señales específica. Un modulador puede aumentar (agonista) o suprimir (antagonista) la actividad de una
40 molécula de señalización.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, el término “inhibición selectiva” o “inhibir selectivamente” tal como se aplica a un agente biológicamente activo se refiere a la capacidad
45 del agente para reducir selectivamente la actividad de señalización en la diana en comparación con la actividad de señalización fuera de la diana, mediante interacción directa o indirecta con la diana.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, el término “*in vivo*” se refiere a un acontecimiento que tiene lugar en el organismo de un sujeto.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, el término “*in vitro*” se refiere a un acontecimiento que tiene lugar fuera del organismo de un sujeto. Por ejemplo, un ensayo *in vitro* engloba cualquier ensayo ejecutado fuera de un ensayo en el sujeto. Los ensayos *in vitro* engloban ensayos basados en células en los que se emplean células vivas o muertas. En una realización, los ensayos *in vitro* también engloban un
50 ensayo libre de células en el que se emplean células no intactas.

“Sujeto” con respecto al que se contempla la administración incluye, pero no se limita a, seres humanos (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, lactante, niño, adolescente) o sujeto adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto anciano)) y/u otros primates (por ejemplo, macacos cangrejeros, monos Rhesus); mamíferos, incluyendo mamíferos relevantes
60 comercialmente tales como ganado, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros; y/o aves, incluyendo aves relevantes comercialmente tales como gallinas, patos, ocas, codornices y/o pavos.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, “radioterapia” significa exponer un paciente, usando métodos y composiciones de rutina conocidos por el facultativo, a emisores de radiación tales como radionúclidos emisores de partículas alfa (por ejemplo, radionúclidos de actinio y torio),
65 emisores de radiación de baja transferencia de energía lineal (LET) (por ejemplo, emisores beta), emisores de

electrones de conversión (por ejemplo, estroncio-89 y samario-153-EDTMP) o radiación de alta energía, incluyendo sin limitación, rayos X, rayos gamma y neutrones.

Tal como se usa en el presente documento, el término “combinar” se refiere a poner en asociación una o más entidades químicas con otras una o más entidades químicas. Combinar incluye los procedimientos de añadir uno o más compuestos a una mezcla sólida, líquida o gaseosa de uno o más compuestos (las mismas u otras entidades químicas), o una disolución líquida o mezcla líquida multifásica. La acción de combinar incluye el procedimiento o procedimientos de uno o más compuestos que reaccionan (por ejemplo, formación o escisión de enlaces; formación de sales, formación de solvatos, quelación, u otra asociación sin alteración de enlaces) con uno o más compuestos (las mismas u otras entidades químicas). La acción de combinar puede incluir la alteración de uno o más compuestos, tal como mediante isomerización (por ejemplo, tautomerización, resolución de un isómero de otro, racemización).

Tal como se usa en el presente documento, el término “recuperar” incluye, pero no se limita a, la acción de obtener uno o más compuestos mediante recogida durante y/o después de una etapa de procedimiento tal como se da a conocer en el presente documento, y la acción de obtener uno o más compuestos mediante la separación de uno o más compuestos de una o más de otras entidades químicas durante y/o después de una etapa de procedimiento tal como se da a conocer en el presente documento. El término “recogida” se refiere a cualquier acción(es) conocida(s) en la técnica con este fin, incluyendo, pero sin limitarse a, decantar las aguas madre de un sólido para obtener uno o más compuestos, y la evaporación de medios líquidos en una disolución u otra mezcla para proporcionar un sólido, aceite u otro residuo que incluye uno o más compuestos. El sólido puede ser cristalino, acristalino, parcialmente cristalino, amorfo, que contiene uno o más polimorfos, un polvo, granular, de tamaños de partícula variables, de tamaño de partícula uniforme, entre otras características conocidas en la técnica. Un aceite puede variar de color y viscosidad, e incluir una o más formas sólidas como mezcla heterogénea, entre otras características conocidas en la técnica. El término “separación” se refiere a cualquier acción conocida en la técnica con este fin, incluyendo, pero sin limitarse a, aislar uno o más compuestos de una disolución o mezcla usando, por ejemplo, cristalización con simiente o sin simiente u otras técnicas de precipitación (por ejemplo, añadir un antisolvente a una disolución para inducir la precipitación de un compuesto; calentar una disolución, luego enfriar para inducir la precipitación de un compuesto) y técnicas de destilación. Recuperar uno o más compuestos puede implicar la preparación de una sal, un solvato, hidrato, quelato u otros complejos de los mismos, luego recoger o separar tal como se describió anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, una “forma farmacéuticamente aceptable” de una fórmula (I) dada a conocer incluye, pero no se limita a, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados marcados isotópicamente de los mismos, y mezclas de los mismos. Así, los términos “entidad química” y “entidades químicas” también engloban sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados marcados isotópicamente, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, una forma farmacéuticamente aceptable de una fórmula (I) dada a conocer incluye una sal, un solvato o un hidrato de la misma.

En determinadas realizaciones, la forma farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en el presente documento, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del criterio médico sólido, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de sujetos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes a una relación riesgo/beneficio razonable. Se conocen bien en la técnica sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, Berge *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ácidos inorgánicos a partir de los que pueden derivarse sales incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los que pueden derivarse sales incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con orgánicos ácidos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, besilato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. En algunas realizaciones, los ácidos orgánicos de los que pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico,

ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N^+ (alquilo C_{1-4})⁴. Las bases inorgánicas de las que pueden derivarse las sales incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Las bases orgánicas de las que pueden derivarse las sales incluyen, pero no se limitan a, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares, los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. En algunas realizaciones, la sal de adición de base farmacéuticamente aceptable son sales de amonio, potasio, sodio, calcio o magnesio. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, (alquil inferior)sulfonato y arilsulfonato. Las bases orgánicas de las que pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares, tal como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. En algunas realizaciones, la sal de adición de base farmacéuticamente aceptable se elige de sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bis-sales (es decir, dos contraiones) y sales superiores (por ejemplo, tres o más contraiones) están englobadas dentro del significado de sales farmacéuticamente aceptables.

Además, si un compuesto de la presente divulgación se obtiene como sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse basificando una disolución de la sal del ácido. A la inversa, si un producto es una base libre, una sal de adición de ácido, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, puede producirse disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la disolución con un ácido, según procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos en forma de base. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías de síntesis que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

En determinadas realizaciones, la forma farmacéuticamente aceptable es un "solvato" (por ejemplo, un hidrato). Tal como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a compuestos que incluyen además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. El solvato puede ser de un compuesto dado a conocer o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un "hidrato". Solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos que, por ejemplo, pueden incluir de 1 a aproximadamente 100, o de 1 a aproximadamente 10, o de una a aproximadamente 2, 3 ó 4, moléculas de disolvente o agua. En algunas realizaciones, el hidrato puede ser un hidrato con canales. Se entenderá que el término "compuesto" tal como se usa en el presente documento engloba el compuesto y solvatos del compuesto, así como mezclas de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, "profármaco" pretende indicar un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento. Por tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis. En algunas realizaciones, el compuesto de profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, por ejemplo, Bundgaard, H., Design of Prodrugs (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam). Se proporciona un análisis de profármacos en Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. El término "profármaco" también pretende incluir cualquier portador unido de manera covalente, que libera la fórmula (I) activa *in vivo* cuando se administra tal profármaco a un sujeto mamífero. Pueden prepararse profármacos de un compuesto activo, tal como se describe en el presente documento, modificando grupos funcionales presentes en la fórmula (I) activa de tal manera que se escinden las modificaciones, o bien en la manipulación de rutina o bien *in vivo*, para dar el compuesto activo original. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando se administra el profármaco de la fórmula (I) activa a un mamífero sujeto, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de un alcohol; o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional de amina en el compuesto activo, y similares. Otros ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden restos -NO, -NO₂, -ONO u -ONO₂. Pueden prepararse normalmente profármacos usando métodos bien conocidos, tales como los descritos en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed., 1995) y Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, Nueva York, 1985).

Por ejemplo, si un compuesto dado a conocer o una forma farmacéuticamente aceptable del compuesto contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster farmacéuticamente aceptable formado mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como alquilo (C_1-C_8),

5 alcanoiloximetilo (C₂-C₁₂), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene desde 4 hasta 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo que tiene desde 5 hasta 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene desde 4 hasta 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene desde 5 hasta 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene desde 3 hasta 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene desde 4 hasta 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C₁-C₂)-alquilo (C₂-C₃) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-(C₁-C₂)-alquilo, N,N-dialquilcarbamoil (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C₂-C₃).

10 De manera similar, si un compuesto dado a conocer o una forma farmacéuticamente aceptable del compuesto contiene un grupo funcional alcohol, puede formarse un profármaco mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como alcanoiloximetilo (C₁-C₆), 1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etil-alcoxicarboniloximetilo (C₁-C₆), N-alcoxicarbonilaminometilo (C₁-C₆), succinoilo, alcanoílo (C₁-C₆), α-amino-alcanoílo (C₁-C₄), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, en los que cada grupo α-aminoacilo se
15 selecciona independientemente de los L-aminoácidos que se producen de manera natural, P(O)(OH)₂, -P(O)(O-alquilo (C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical que resulta de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma de hemiacetal de un hidrato de carbono).

20 Si un compuesto dado a conocer o una forma farmacéuticamente aceptable de fórmula (I) incorpora un grupo funcional de amina, puede formarse un profármaco mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo de amina por un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo en los que R y R' son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇), bencilo, un α-aminoacilo natural o α-aminoacil natural-α-aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY¹ en el que Y¹ es H, alquilo (C₁-C₆) o bencilo, -C(OY²)Y³ en el que Y² es alquilo (C₁-C₄) y Y³ es alquilo (C₁-C₆), carboxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo (C₁-C₆), -C(Y⁴)Y⁵ en el que Y⁴ es H o metilo e Y⁵ es mono-N- o di-N,N-alquilamino (C₁-C₆), morfolino, piperidin-1-ilo o
25 pirrolidin-1-ilo.

30 En determinadas realizaciones, la forma farmacéuticamente aceptable es un isómero. "Isómeros" son diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular. "Estereoisómeros" son isómeros que difieren solo en el modo en que se disponen los átomos en el espacio. Tal como se usa en el presente documento, el término "isómero" incluye todos y cada uno de los isómeros geométricos y estereoisómeros. Por ejemplo, "isómeros" incluyen isómeros geométricos de doble enlace cis y trans, también denominados isómeros E y Z; enantiómeros R y S; diastereómeros, isómeros (d) e isómeros (l), mezclas racémicas de los mismos; y otras mezclas de los mismos, que se encuentran dentro del alcance de esta divulgación.

35 Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono pueden denominarse alternativamente "cis" o "trans", en los que "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. La disposición de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico también puede designarse como "cis" o "trans". El término "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo, y el término "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en los que the sustituyentes se disponen tanto en el mismo lado como en lados opuestos del plano del anillo se designan como "cis/trans".

45 "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla de un par de enantiómeros en cualquier proporción puede conocerse como mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando una fórmula (I) es un enantiómero, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante o bien R o bien S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse como (+) o (-) dependiendo del sentido (dextrógiro o levógiro) en que hacen rotar la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en cuanto a estereoquímica absoluta en cada átomo asimétrico, como (R) o (S). Las presentes entidades químicas,
50 composiciones farmacéuticas y métodos pretenden incluir todos de tales posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas sustancialmente puras ópticamente y mezclas de productos intermedios. Pueden prepararse isómeros (R) y (S) ópticamente activos, por ejemplo, usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales.

60 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, el término "estereoméricamente puro" significa una composición o sustancia que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales
65 estará sustancialmente libre de otros estereoisómeros (por ejemplo, diastereoisómeros o enantiómeros, o isómeros

syn o *anti*, o isómeros *cis* o *trans*) del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20 por ciento en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 90 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10 por ciento en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 95 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5 por ciento en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 97 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3 por ciento en peso de los demás estereoisómeros del compuesto.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, el término “enantioméricamente puro” significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene uno o más centro(s) quiral(es).

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, los términos “exceso enantiomérico” y “exceso diastereomérico” se usan de manera intercambiable en el presente documento. En algunas realizaciones, puede decirse que los compuestos con un único estereocentro están presentes en “exceso enantiomérico”, y puede decirse que aquellos con al menos dos estereocentros están presentes en “exceso diastereomérico”. Por ejemplo, el término “exceso enantiomérico” se conoce bien conocido en la técnica y se define como:

$$ee_a = \left(\frac{\text{conc. de } a - \text{conc. de } b}{\text{conc. de } a + \text{conc. de } b} \right) \times 100$$

Por tanto, el término “exceso enantiomérico” se refiere al término “pureza óptica” porque ambos son medidas del mismo fenómeno. El valor de ee será un número de desde 0 hasta 100, siendo cero racémico y siendo 100 enantioméricamente puro. Un compuesto que en el pasado podría haberse considerado ópticamente puro al 98% se caracteriza ahora de manera más precisa mediante un ee del 96%. Un ee del 90% refleja la presencia del 95% de un enantiómero y el 5% del/de los demás(s) en el material en cuestión.

Algunas composiciones descritas en el presente documento contienen un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 50%, el 75%, el 90%, el 95% o el 99% del enantiómero S. En otras palabras, las composiciones contienen un exceso enantiomérico del enantiómero S con respecto al enantiómero R. En otras realizaciones, algunas composiciones descritas en el presente documento contienen un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 50%, el 75%, el 90%, el 95% o el 99% del enantiómero R. En otras palabras, las composiciones contienen un exceso enantiomérico del enantiómero R con respecto al enantiómero S.

Por ejemplo, un isómero/enantiómero puede proporcionarse, en algunas realizaciones, sustancialmente libre del enantiómero correspondiente, y también puede denominarse “enriquecido ópticamente”, “enriquecido enantioméricamente”, “enantioméricamente puro” y “no racémico”, tal como se usa de manera intercambiable en el presente documento. Estos términos se refieren a composiciones en las que porcentaje en peso de un enantiómero es mayor que la cantidad de ese enantiómero en una mezcla de control de la composición racémica (por ejemplo, mayor de aproximadamente 1:1 en peso). Por ejemplo, una preparación enriquecida enantioméricamente del enantiómero S, significa una preparación del compuesto que tiene más de aproximadamente el 50% en peso del enantiómero S en relación con el enantiómero R, tal como al menos aproximadamente el 75% en peso, adicionalmente tal como al menos aproximadamente el 80% en peso. En algunas realizaciones, el enriquecimiento puede ser mucho mayor de aproximadamente el 80% en peso, proporcionando una preparación “sustancialmente enriquecida enantioméricamente”, “sustancialmente pura enantioméricamente” o una “sustancialmente no racémica”, que se refiere a preparaciones de composiciones que tienen al menos aproximadamente el 85% en peso de un enantiómero en relación con otro enantiómero, tal como al menos aproximadamente el 90% en peso, y adicionalmente tal como al menos 95% en peso. En determinadas realizaciones, el compuesto proporcionado en el presente documento está constituido por al menos aproximadamente el 90% en peso de un enantiómero. En otras realizaciones, la(s) fórmula(s) (I) constituyen al menos aproximadamente el 95%, el 98% o el 99% en peso de un enantiómero.

En algunas realizaciones, la fórmula (I) es una mezcla racémica de isómeros (S) y (R). En otras realizaciones, se proporciona en el presente documento una mezcla de compuestos en la que los compuestos individuales de la mezcla existen predominantemente en una configuración isomérica (S) o (R) configuración. Por ejemplo, la mezcla de compuestos tiene un exceso enantiomérico (S) de más de aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98%, aproximadamente el 99%, aproximadamente el 99,5%, o más. En otras realizaciones, la mezcla de compuestos tiene un exceso enantiomérico (S) de más de aproximadamente el

55% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 65% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 85% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 95% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 96% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 97% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 98% a más de aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 99% a aproximadamente el 99,5%, o más.

10 En otras realizaciones, la mezcla de compuestos tiene una pureza enantiomérica (R) de más de aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98%, aproximadamente el 99%, aproximadamente el 99,5% o más. En algunas otras realizaciones, la mezcla de compuestos tiene un exceso enantiomérico (R) de más de aproximadamente el 55% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 65% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 85% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 95% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 96% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 97% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 98% a más de aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 99% a aproximadamente el 99,5% o más.

25 En otras realizaciones, la mezcla de compuestos contiene entidades químicas idénticas excepto por sus orientaciones estereoquímicas, concretamente isómeros (S) o (R). Por ejemplo, si un compuesto dado a conocer en el presente documento tiene una unidad -CH(R)-, y R no es hidrógeno, entonces el -CH(R)- está en una orientación estereoquímica (S) o (R) para cada una de las entidades químicas idénticas. En algunas realizaciones, la mezcla de entidades químicas idénticas es una mezcla racémica de isómeros (S) y (R). En otra realización, la mezcla de las entidades químicas idénticas (excepto por sus orientaciones estereoquímicas), contienen predominantemente isómeros (S) o predominantemente isómeros (R). Por ejemplo, los isómeros (S) en la mezcla de entidades químicas idénticas están presentes a aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98%, aproximadamente el 99%, aproximadamente el 99,5%, o más, en relación con los isómeros (R). En algunas realizaciones, los isómeros (S) en la mezcla de entidades químicas idénticas están presentes en un exceso enantiomérico (S) de más de aproximadamente el 55% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 65% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 85% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 95% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 96% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 97% a aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 98% a más de aproximadamente el 99,5%, más de aproximadamente el 99% a aproximadamente el 99,5% o más.

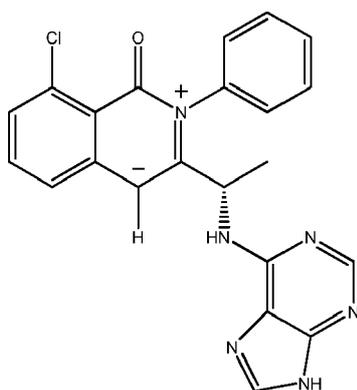
45 En otra realización, los isómeros (R) en la mezcla de entidades químicas idénticas (excepto por sus orientaciones estereoquímicas), están presentes a aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98%, aproximadamente el 99%, aproximadamente el 99,5%, o más, en relación con los isómeros (S). En algunas realizaciones, los isómeros (R) en la mezcla de entidades químicas idénticas (excepto por sus orientaciones estereoquímicas), están presentes es un exceso enantiomérico (R) mayor de aproximadamente el 55% a aproximadamente el 99,5%, mayor de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 99,5%, mayor de aproximadamente el 65% a aproximadamente el 99,5%, mayor de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 99,5%, mayor de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 99,5%, mayor de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 99,5%, mayor de aproximadamente el 85% a aproximadamente el 99,5%, mayor de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 99,5%, mayor de aproximadamente el 95% a aproximadamente el 99,5%, mayor de aproximadamente el 96% a aproximadamente el 99,5%, mayor de aproximadamente el 97% a aproximadamente el 99,5%, mayor de aproximadamente el 98% a mayor de aproximadamente el 99,5%, mayor de aproximadamente el 99% a aproximadamente el 99,5%, o más.

65 Pueden aislarse enantiómeros de mezclas racémicas mediante cualquier método conocido por los expertos en la técnica, incluyendo cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) quiral, la formación y cristalización de sales quirales, o prepararse mediante síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Jacques, Ed., Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); *Stereochemistry of Carbon Compounds* (E.L. Eliel, Ed., McGraw-Hill, NY, 1962); y *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*

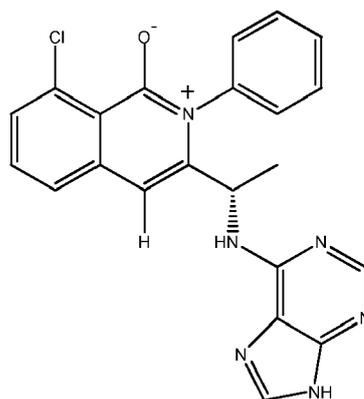
pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

En determinadas realizaciones, la forma farmacéuticamente aceptable es un tautómero. Tal como se usa en el presente documento, el término "tautómero" es un tipo de isómero que incluye dos o más compuestos interconvertibles que resultan de al menos una migración formal de un átomo de hidrógeno y al menos un cambio en la valencia (por ejemplo, de un enlace sencillo a un doble enlace, de un triple enlace a un enlace sencillo, o viceversa). "Tautomerización" incluye tautomerización prototrópica o de desplazamiento de protón, que se considera un subconjunto de la química de ácido-base. "Tautomerización prototrópica" o "tautomerización de desplazamiento de protón" implica la migración de un protón acompañada por cambios en el orden de los enlaces. La razón exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo la temperatura, el disolvente y el pH. Cuando la tautomerización es posible (por ejemplo, en disolución), puede alcanzarse un equilibrio químico de tautómeros. Las tautomerizaciones (es decir, la reacción que proporciona un par tautomérico) puede catalizarse mediante ácido o base, o puede producirse sin la acción o presencia de un agente externo. Las tautomerizaciones a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, tautomerizaciones de ceto a enol; amida a imida; lactama a lactima; enamina a imina; y enamina a enamina (una diferente). Un ejemplo de tautomerización ceto-enol es la interconversión de los tautómeros pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización es la tautomerización fenol-ceto. Otro ejemplo de tautomerización fenol-ceto es la interconversión de los tautómeros piridin-4-ol y piridin-4(1H)-ona.

Según se define en el presente documento, el término "fórmula (I)" incluye (S)-3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona en su tautómero de imida mostrado a continuación como (I-1) y en su tautómero de lactima mostrado a continuación como (I-2):

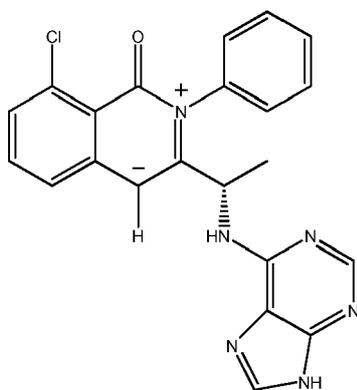


(I-1)

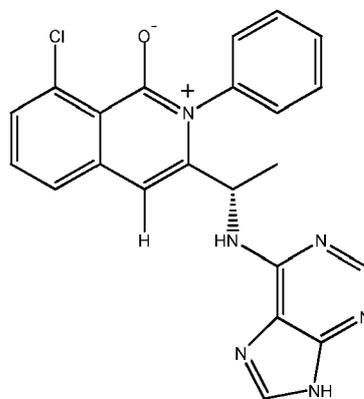


(I-2)

Según se define en el presente documento, el término "fórmula (I)" incluye (S)-3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona en su tautómero de imida mostrado a continuación como (I-1) y en su tautómero de lactima mostrado a continuación como (I-2):



(I-1)



(I-2)

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por carbono

enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , o el reemplazo de un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en ^{13}N o ^{15}N , o el reemplazo de un oxígeno por oxígeno enriquecido en ^{14}O , ^{15}O , ^{17}O o ^{18}O , o el reemplazo de un cloro por cloro enriquecido en ^{35}Cl , ^{36}Cl o ^{37}Cl , están dentro del alcance de esta divulgación.

5 En una realización, los compuestos de la presente divulgación también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), o carbono-14 (^{14}C). Determinados compuestos dados a conocer isotópicamente marcados (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) pueden permitir una fácil preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos). Pueden prepararse generalmente compuestos dados a conocer isotópicamente marcados mediante sustitución de un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente. En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento compuestos que también pueden contener proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Todas las variaciones isotópicas de compuestos de la presente divulgación, ya sean radioactivos o no, se abarcan dentro del alcance de la presente divulgación.

20 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, los términos “disolvente”, “disolvente orgánico” o “disolvente inerte” significan cada uno un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que está describiéndose junto con la misma, incluyendo, sin limitación, benceno, tolueno, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, hexano, heptanos, dioxano, tetrahidrofurano (“THF”), dimetilformamida (“DMF”), dimetilacetamida (“DMA”), cloroformo, cloruro de metileno (diclorometano), dietil éter, metanol, butanol, metil t-butil éter (“MTBE”), 2-butanona (“MEK”), N-metilpirrolidona (“NMP”), piridina, y similares. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones descritas en el presente documento son disolventes orgánicos inertes. A menos que se especifique lo contrario, para cada gramo de un reactivo limitante, un cc (o ml) de disolvente constituye un equivalente en volumen.

30 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, “portador farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes de retardo de la absorción e isotónicos y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas de la presente divulgación. También pueden incorporarse principios activos complementarios en las composiciones.

40 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, “polimorfo” puede usarse en el presente documento para describir un material cristalino, por ejemplo, una forma cristalina. En determinadas realizaciones, “polimorfo” tal como se usa en el presente documento también pretende incluir todas las formas cristalinas y amorfas de un compuesto o una sal del mismo, incluyendo, por ejemplo, formas cristalinas, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, cocristales, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales, formas tautoméricas, formas cristalinas desordenadas y formas amorfas, así como mezclas de los mismos, a menos que se haga referencia a una forma cristalina o amorfa particular. Los compuestos de la presente divulgación incluyen formas cristalinas y amorfas de los compuestos, incluyendo, por ejemplo, formas cristalinas, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, cocristales, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales, formas tautoméricas, formas cristalinas desordenadas y formas amorfas de los compuestos o una sal de los mismos, así como mezclas de los mismos.

50 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, una forma particular de un compuesto de fórmula (I) descrito en el presente documento (por ejemplo, la forma A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, o forma amorfa de un compuesto de fórmula (I), o mezclas de los mismos) pretende englobar una forma sólida de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato del mismo, entre otros.

55 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, los términos “forma sólida” y términos relacionados en el presente documento se refieren a una forma física que comprende un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal o solvato o hidrato del mismo, que no está en un estado líquido o uno gaseoso. Las formas sólidas pueden ser cristalinas, amorfas, cristalinas desordenadas, parcialmente cristalinas y/o parcialmente amorfas.

60 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, el término “cristalino”, cuando se usa para describir una sustancia, un componente o un producto, significa que la sustancia, el componente o el producto es sustancialmente cristalino tal como se determina, por ejemplo, mediante difracción de rayos X. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21^a ed. (2005).

65

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, el término “forma cristalina”, “forma de cristal”, y términos relacionados en el presente documento se refieren al diverso material cristalino que comprende una sustancia dada, incluyendo formas de cristal de un único componente y formas de cristal de múltiples componentes, e incluyendo, pero sin limitarse a, polimorfos, solvatos, hidratos, cocristales y otros complejos moleculares, así como sales, solvatos de sales, hidratos de sales, otros complejos moleculares de sales, y polimorfos de los mismos. En determinadas realizaciones, una forma de cristal de una sustancia puede estar sustancialmente libre de formas amorfas y/u otras formas de cristal. En otras realizaciones, una forma de cristal de una sustancia puede contener aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45% o aproximadamente el 50% de una o más formas amorfas y/u otras formas de cristal en una base en peso y/o molar.

Determinadas formas de cristal de una sustancia pueden obtenerse mediante varios métodos, tales como, sin limitación, recristalización de masa fundida, enfriamiento de masa fundida, recristalización con disolvente, recristalización en espacios confinados, tales como, por ejemplo, en nanoporos o capilares, recristalización sobre superficies o moldes, tales como, por ejemplo, sobre polímeros, recristalización en presencia de aditivos, tales como, por ejemplo, contramoléculas de cocristales, desolvatación, deshidratación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor, sublimación, trituración, trituración con gotas de disolvente, precipitación inducida por microondas, precipitación inducida por sonicación, precipitación inducida por láser y/o precipitación a partir de un fluido supercrítico. Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, el término “aislamiento” también engloba purificar.

Las técnicas para caracterizar formas de cristal y formas amorfas pueden incluir, pero no se limitan a, análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de rayos X de polvo (XRPD), difracción de rayos X de monocristal, espectroscopía vibracional, por ejemplo, espectroscopía infrarroja (IR) y de Raman, espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido, microscopía óptica, microscopía óptica de platina caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis del tamaño de partícula (PSA), análisis del área de superficie, estudios de solubilidad y estudios de disolución.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, el término “pico”, cuando se usa en relación con los espectros o datos presentados en forma gráfica (por ejemplo, espectros de XRPD, IR, Raman y RMN), se refiere a un pico u otra característica especial que un experto en la técnica reconocería como no atribuible a ruido de fondo. El término “pico significativo” se refiere a picos de al menos la mediana del tamaño (por ejemplo, altura) de los otros picos en el espectro o los datos, o al menos 1,5, 2 ó 2,5 veces el nivel de fondo en el espectro o los datos.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, el término “amorfo”, “forma amorfa”, y términos relacionados en el presente documento significan que la sustancia, el componente o el producto en cuestión no es sustancialmente cristalino tal como se determina mediante difracción de rayos X. En determinadas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede estar sustancialmente libre de otras formas amorfas y/o formas de cristal. En determinadas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede comprender una o más formas cristalinas desordenadas. En otras realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede contener aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45% o aproximadamente el 50% de una o más de otras formas amorfas y/o formas de cristal en una base en peso y/o molar. Pueden obtenerse formas amorfas de una sustancia mediante varios métodos, tal como se conoce en la técnica. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, calentamiento, enfriamiento de masa fundida, enfriamiento rápido de masa fundida, evaporación de disolvente, evaporación rápida de disolvente, desolvatación, sublimación, trituración, criotrituración, secado por pulverización y secado por congelación.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se especifique de otro modo, una composición que está “sustancialmente libre” de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente el 20 por ciento en peso, menos de aproximadamente el 10 por ciento en peso, menos de aproximadamente el 5 por ciento en peso, menos de aproximadamente el 3 por ciento en peso, o menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso del compuesto.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, el término “sustancialmente puro” cuando se usa para describir un polimorfo, una forma de cristal, o una forma sólida de un compuesto o complejo descrito en el presente documento significa una forma sólida del compuesto o complejo que comprende un polimorfo particular y está sustancialmente libre de otras formas polimórficas y/o amorfas del compuesto. Un polimorfo sustancialmente puro representativo comprende más de aproximadamente el 80% en peso de una forma polimórfica del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otras formas polimórficas y/o amorfas del compuesto; más de aproximadamente el 90% en peso de una forma polimórfica del compuesto y menos de

aproximadamente el 10% en peso de otras formas polimórficas y/o amorfas del compuesto; más de aproximadamente el 95% en peso de una forma polimórfica del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de otras formas polimórficas y/o amorfas del compuesto; más de aproximadamente el 97% en peso de una forma polimórfica del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de otras formas polimórficas y/o amorfas del compuesto; o más de aproximadamente el 99% en peso de una forma polimórfica del compuesto y menos de aproximadamente el 1% en peso de otras formas polimórficas y/o amorfas del compuesto.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, una forma de cristal que está “esencialmente libre” de agua y/o disolvente en la estructura reticular del cristal tiene una cantidad de agua y/o disolvente en la estructura reticular del cristal que está, en determinadas realizaciones, aproximadamente próxima al límite de detección, en otras realizaciones, aproximadamente en el límite de detección, y en otras realizaciones, aproximadamente por debajo del límite de detección para disolvente y/o agua en la estructura reticular del cristal cuando se mide usando una técnica analítica en estado sólido convencional, por ejemplo, una técnica descrita en el presente documento. En determinadas realizaciones, la técnica analítica en estado sólido usada para determinar la cantidad de agua y/o disolvente en la estructura reticular del cristal es análisis termogravimétrico. En otras realizaciones, la técnica analítica en estado sólido usada para determinar la cantidad de agua y/o disolvente en la estructura reticular del cristal es análisis de Karl Fischer. En otras realizaciones, una forma de cristal que está “esencialmente libre” de agua y/o disolvente en la estructura reticular del cristal tiene una cantidad de agua y/o disolvente que es menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente el 4%, menos de aproximadamente el 3%, menos de aproximadamente el 2%, menos de aproximadamente el 1%, menos de aproximadamente el 0,9%, menos de aproximadamente el 0,8%, menos de aproximadamente el 0,7%, menos de aproximadamente el 0,6%, menos de aproximadamente el 0,5%, menos de aproximadamente el 0,4%, menos de aproximadamente el 0,3%, menos de aproximadamente el 0,2%, menos de aproximadamente el 0,1%, menos de aproximadamente el 0,05%, o menos de aproximadamente el 0,01% del peso total de la forma de cristal.

Tal como se usa en el presente documento, una forma cristalina o amorfa que es “pura”, es decir, sustancialmente libre de otras formas cristalinas o amorfas, contiene menos de aproximadamente el 10 por ciento en peso de una o más de otras formas cristalinas o amorfas, menos de aproximadamente el 5 por ciento en peso de una o más de otras formas cristalinas o amorfas, menos de aproximadamente el 3 por ciento en peso de una o más de otras formas cristalinas o amorfas, o menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso de una o más de otras formas cristalinas o amorfas.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, el término “estable” se refiere a un compuesto o composición que no se descompone o cambia fácilmente en la constitución química o estado físico. Una composición o formulación estable proporcionada en el presente documento no se descompone significativamente en condiciones de fabricación o almacenamiento normales. En algunas realizaciones, el término “estable”, cuando se usa en relación con una formulación o una forma de dosificación, significa que el principio activo de la formulación o forma de dosificación permanece sin cambios en la constitución química o el estado físico durante una cantidad de tiempo especificada y no se degrada o agrega significativamente o se modifica de otra forma (por ejemplo, tal como se determina, por ejemplo, mediante HPLC, FTIR o XRPD). En algunas realizaciones, aproximadamente el 70 por ciento o más, aproximadamente el 80 por ciento o más, aproximadamente el 90 por ciento o más, aproximadamente el 95 por ciento o más, aproximadamente el 98 por ciento o más o aproximadamente el 99 por ciento o más del compuesto permanece sin cambios después del periodo especificado. En una realización, un polimorfo proporcionado en el presente documento es estable tras almacenamiento a largo plazo (por ejemplo, sin cambios significativos en la forma de polimorfo tras aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, o más de aproximadamente 60 meses).

A continuación se describen en más detalle definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos. Los elementos químicos se identifican según la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª ed., cubierta interior, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente tal como se describe en el mismo. Adicionalmente, se describen principios generales de química orgánica, así como restos funcionales específicos y la reactividad, en Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5ª ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3ª ed., Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Cuando se enumera un intervalo de valores, se pretende englobar cada valor y subintervalo dentro del intervalo. Por ejemplo “alquil C₁₋₆” pretende englobar alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ y C₅₋₆.

“Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene desde uno hasta diez átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₁₀). Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como “de 1 a 10” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, “de 1 a 10 átomos de carbono” significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término “alquilo” cuando no se

designa un intervalo numérico. En algunas realizaciones, es un grupo alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, los grupos alquilo tienen de 1 a 10, de 1 a 6 ó de 1 a 3 átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen, pero no se limitan a, -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen, pero no se limitan a, -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, y similares. El alquilo está unido a la molécula original mediante un enlace sencillo. A menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alqueno, alcoxilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxilo, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxilo, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfino, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃-, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂-, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂-, -C(O)N(R^a)₂-, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂-, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂-, -N(R^a)S(O)_tR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tOR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en donde t es 1 ó 2), u -O-P(=O)(OR^a)₂ en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido según se define en el presente documento.

“Perhaloalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno se han reemplazado por un halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo. En algunas realizaciones, todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por flúor. En algunas realizaciones, todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por cloro. Los ejemplos de los grupos perhaloalquilo incluyen -CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CFCl₂, -CF₂Cl y similares.

“Alqueno” se refiere a un grupo de radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, y que tiene desde dos hasta diez átomos de carbono (es decir, alqueno C₂-C₁₀). Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como “de 2 a 10” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, “de 2 a 10 átomos de carbono” significa que el grupo alqueno puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un alqueno comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alqueno comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alqueno C₂-C₅). El alqueno está unido a la estructura molecular original mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. El uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alqueno C₂₋₄ incluyen etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄) y similares. Los ejemplos de grupos alqueno C₂₋₆ incluyen los grupos alqueno C₂₋₄ mencionados anteriormente así como pentenilo (C₅), pentadienilo (C₅) y similares. Los ejemplos adicionales de alqueno incluyen heptenilo (C₇), octenilo (C₈), octatrienilo (C₈) y similares. A menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alqueno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxilo, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxilo, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfino, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃-, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂-, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂-, -C(O)N(R^a)₂-, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂-, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂-, -N(R^a)S(O)_tR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tOR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en donde t es 1 ó 2) o -O-P(=O)(OR^a)₂ en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido según se define en el presente documento.

“Alquino” se refiere a un grupo de radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene desde dos hasta diez átomos de carbono (es decir, alquino C₂-C₁₀). Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como “de 2 a 10” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, “de 2 a 10 átomos de carbono” significa que el grupo alquino puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un alquino comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquino tiene de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquino C₂-C₅). El alquino está unido a la estructura molecular original mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares. A menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquino está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxilo, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxilo, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfino, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃-, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂-, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂-, -C(O)N(R^a)₂-, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂-, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂-, -N(R^a)S(O)_tR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tOR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en donde t es 1 ó 2) o -O-P(=O)(OR^a)₂ en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo,

carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido según se define en el presente documento.

5 El término "alcoxilo" se refiere al grupo -O-alquilo, que incluye desde 1 hasta 10 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada, cíclica y combinaciones de las mismas, unido a la estructura molecular original a través de un oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, ciclopropiloxilo, ciclohexiloxilo y similares. "Alcoxilo inferior" se refiere a grupos alcoxilo que contienen de uno a seis carbonos. En algunas realizaciones, alcoxilo C₁-C₄ es un grupo alcoxilo que engloba alquilos de cadena tanto lineal como ramificada de desde 1 hasta 4 átomos de carbono. A menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alcoxilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxilo, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxilo, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinoilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃-, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tOR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en donde t es 1 ó 2) o -O-P(=O)(OR^a)₂ en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclicilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido según se define en el presente documento. Los términos "alquenoilo" y "alquinoilo" siguen la descripción anterior de "alcoxilo" en la que el prefijo "alc" se reemplaza por "alquen" o "alquin" respectivamente, y los términos "alquenoilo" o "alquinoilo" originales son tal como se describe en el presente documento.

25 El término "alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo de fórmula (alcoxi)(C=O)- unido a la estructura molecular original a través del carbono de carbonilo que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono. Por tanto un grupo alcoxycarbonilo C₁-C₆ es un grupo alcoxilo que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono unidos a través de su oxígeno a un ligador de carbonilo. La designación C₁-C₆ no incluye el carbono de carbonilo en el recuento de átomos. "Alcoxycarbonilo inferior" se refiere a un grupo alcoxycarbonilo en el que la parte de alquilo del grupo alcoxilo es un grupo alquilo inferior. En algunas realizaciones, alcoxilo C₁-C₄ es un grupo alcoxilo que engloba grupos alcoxilo de cadena tanto lineal como ramificada de desde 1 hasta 4 átomos de carbono. A menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alcoxycarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxilo, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxilo, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinoilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃-, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tOR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en donde t es 1 ó 2) u -O-P(=O)(OR^a)₂ en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclicilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido según se define en el presente documento. Los términos "alquenoilalquilo" y "alquinoilalquilo" siguen la descripción anterior de "alcoxycarbonilo" en la que el prefijo "alc" se reemplaza por "alquen" o "alquin" respectivamente, y los términos "alquenoilo" o "alquinoilo" originales son tal como se describe en el presente documento.

45 "Acilo" se refiere a grupos R-C(O)- tales como, pero sin limitarse a, (alquil)-C(O)-, (alquenoil)-C(O)-, (alquinoil)-C(O)-, (aril)-C(O)-, (cicloalquil)-C(O)-, (heteroaril)-C(O)-, (heteroalquil)-C(O)- y (heterocicloalquil)-C(O)-, en los que el grupo está unido a la estructura molecular original a través de la funcionalidad carbonilo. En algunas realizaciones, es un radical acilo C₁-C₁₀ que se refiere al número total de átomos de cadena o anillo de, por ejemplo, la parte de alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, ciclohexilo, heteroarilo o heterocicloalquilo más el carbono de carbonilo del acilo. Por ejemplo, un acilo C₄ tiene tres átomos de anillo o cadena distintos más carbonilo. Si el radical R es heteroarilo o heterocicloalquilo, los heteroátomos de anillo o cadena contribuyen al número total de átomos de cadena o anillo. A menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, el "R" de un grupo aciloxilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxilo, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxilo, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinoilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃-, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tOR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en donde t es 1 ó 2) o -O-P(=O)(OR^a)₂ en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclicilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido según se define en el presente documento.

65 "Aciloxilo" se refiere a un radical R(C=O)O- en el que "R" puede ser alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, arilo, ciclohexilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, que son tal como se describe en el presente documento. El grupo aciloxilo está unido a la estructura molecular original a través de la funcionalidad

oxígeno. En algunas realizaciones, un grupo aciloxilo es un radical aciloxilo C₁-C₄ que se refiere al número total de átomos de cadena o anillo de la parte de alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, ciclohexilo, heteroarilo o heterocicloalquilo del grupo aciloxilo más el carbono de carbonilo del acilo, es decir, un aciloxilo C₄ tiene tres átomos de anillo o cadena diferentes más carbonilo. Si el radical R es heteroarilo o heterocicloalquilo, los heteroátomos de anillo o cadena contribuyen al número total de átomos de cadena o anillo. A menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, el "R" de un grupo aciloxilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxilo, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxilo, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃-, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tOR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en donde t es 1 ó 2) o -O-P(=O)(OR^a)₂ en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbocicilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido según se define en el presente documento.

"Amino" o "amina" se refiere a un grupo de radical -N(R^b)₂, -N(R^b)R^b- o -R^bN(R^b)R^b-, en el que cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido a través de un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) o heteroarilalquilo, a menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, cada uno de los restos puede estar opcionalmente sustituido tal como se describe en el presente documento. Cuando un grupo -N(R^b)₂ tiene dos R^b distintos de hidrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, -N(R^b)₂ pretende incluir, pero sin limitarse a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxilo, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxilo, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃-, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tOR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en donde t es 1 ó 2) o -O-P(=O)(OR^a)₂ en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbocicilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido según se define en el presente documento.

Los términos "amina" y "amino" también se refieren a N-óxidos de los grupos -N⁺(H)(R^a)O⁻ y -N⁺(R^a)(R^a)O⁻, R^a tal como se describe anteriormente, en donde el N-óxido está unido a la estructura molecular original a través del átomo de N. Pueden prepararse N-óxidos mediante tratamiento del correspondiente grupo amino con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperóxibenzoico. El experto en la técnica está familiarizado con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

"Amida" o "amido" se refiere a un resto químico con la fórmula -C(O)N(R^b)₂ o NR^bC(O)R^b, en donde R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido a través de un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) o heteroarilalquilo, a menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, cada uno de los restos puede estar por sí mismo opcionalmente sustituido tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, este radical es un radical de amido o amida C₁-C₄, que incluye el carbonilo de amida en el número total de carbonos en el radical. Cuando un -C(O)N(R^b)₂ tiene dos R^b distintos de hidrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, la parte de N(R^b)₂ de un radical -C(O)N(R^b)₂ pretende incluir, pero sin limitarse a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo R^b de amido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxilo, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxilo, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃-, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tOR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en donde t es 1 ó 2) o -O-P(=O)(OR^a)₂ en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbocicilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido según se define en el presente documento.

El término "amida" o "amido" incluye una molécula de aminoácido o péptido. Cualquier cadena lateral de amina,

hidroxilo o carboxilo en los compuestos descritos en el presente documento puede transformarse en un grupo amida. Los procedimientos y grupos específicos para preparar tales amidas los conocen los expertos en la técnica y pueden encontrarse fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999.

“Amidino” se refiere a los radicales tanto $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ como $-N(R^b)-C(=NR^b)-$, en donde cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo (unido a través de un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) o heteroarilalquilo, a menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, cada uno de los restos puede estar por sí mismo opcionalmente sustituido tal como se describe en el presente documento.

“Aromático” o “aril” se refiere a un radical con de seis a diez átomos de anillo (por ejemplo, aromático C_6-C_{10} o arilo C_6-C_{10}) que tiene al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugados que es carbocíclico (por ejemplo, fenilo, fluorenilo y naftilo). Por ejemplo, radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en átomos de anillo se denominan radicales de fenileno sustituidos. En otras realizaciones, radicales bivalentes derivados de radicales hidrocarbonados policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en “-il” mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran añadiendo “-ideno” al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como “arilo de 6 a 10” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, “de 6 a 10 átomos de anillo” significa que el grupo arilo puede consistir en 6 átomos de anillo, 7 átomos de anillo, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de anillo. El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de anillo). A menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, un resto arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxilo, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxilo, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfino, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-Si(R^a)_3-$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en donde t es 1 ó 2), $-S(O)_tOR^a$ (en donde t es 1 ó 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en donde t es 1 ó 2) o $-O-P(=O)(OR^a)_2$ en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbocíclico, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido según se define en el presente documento.

“Aralquilo” o “arilalquilo” se refiere a un radical (aril)alquil- en donde el arilo y alquilo son tal como se da a conocer en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descrito como sustituyentes adecuados para arilo y alquilo respectivamente. El “aralquil/arilalquil” está unido a la estructura molecular original a través del grupo alquilo. Los términos “aralqueno/arilalqueno” y “aralquino/arilalquino” siguen la descripción anterior de “aralquil/arilalquil” en la que el “alquil” se reemplaza con “alqueno” o “alquino” respectivamente, y los términos “alqueno” o “alquino” son tal como se describe en el presente documento.

“Azida” se refiere a un radical $-N_3$.

“Carbamato” se refiere a cualquier de los siguientes radicales: $-O-(C=O)-N(R^b)-$, $-O-(C=O)-N(R^b)_2$, $-N(R^b)-(C=O)-O-$ y $-N(R^b)-(C=O)-OR^b$, en el que cada R^b se selecciona independientemente de alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo (unido a través de un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) o heteroarilalquilo, a menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, cada uno de los restos puede estar por sí mismo opcionalmente sustituido tal como se describe en el presente documento.

“Carbonato” se refiere a un radical $-O-(C=O)-O-$.

“Carbonilo” se refiere a un radical $-(C=O)-$.

“Carboxaldehído” se refiere a un radical $-(C=O)H$.

“Carboxilo” se refiere a un radical $-(C=O)OH$.

“Ciano” se refiere a un radical $-CN$.

“Cicloalquilo” y “carbocíclico” se refieren cada uno a un radical monocíclico o policíclico que contiene solo carbono e hidrógeno, y puede ser saturado o parcialmente insaturado. Los grupos cicloalquilo parcialmente insaturados pueden denominarse “cicloalqueno” si el carbociclo contiene al menos un doble enlace, o “cicloalquino” si el carbociclo contiene al menos un triple enlace. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen desde 3 hasta 10 átomos de

anillo (es decir, cicloalquilo C₃-C₁₀). Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como “de 3 a 10” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, “de 3 a 10 átomos de carbono” significa que el grupo cicloalquilo puede consistir en 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono. El término “cicloalquilo” también incluye estructuras cíclicas en puente y condensadas con espiro que no contienen heteroátomos. El término también incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de anillo). En algunas realizaciones, es un radical cicloalquilo C₃-C₈. En algunas realizaciones, es un radical cicloalquilo C₃-C₅. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a los siguientes restos: los grupos carbocíclico C₃₋₆ incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆) y similares. Los ejemplos de grupos carbocíclico C₃₋₈ incluyen los grupos carbocíclico C₃₋₆ mencionados anteriormente así como cicloheptilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, y similares. Los ejemplos de grupos carbocíclico C₃₋₁₀ incluyen los grupos carbocíclico C₃₋₈ mencionados anteriormente así como octahidro-1H-indenilo, decahidronaftalenilo, espiro[4.5]decanilo y similares. A menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxilo, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxilo, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃-, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tOR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en donde t es 1 ó 2) o -O-P(=O)(OR^a)₂ en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbocíclico, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido según se define en el presente documento.

“Éster” se refiere a un radical de fórmula -COOR, en donde R se selecciona de alquilo, alqueno, alquino, alquilarilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido a través de un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) o heteroarilalquilo. Cualquier cadena lateral de amina, hidroxilo o carboxilo en los compuestos descritos en el presente documento puede esterificarse. Los procedimientos y grupos específicos para preparar tales ésteres los conocen los expertos en la técnica y pueden encontrarse fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999. A menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo éster puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxilo, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxilo, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃-, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tOR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en donde t es 1 ó 2) o -O-P(=O)(OR^a)₂ en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbocíclico, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido según se define en el presente documento.

“Éter” se refiere a un radical -R^b-O-R^b- en donde cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo (unido a través de un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) o heteroarilalquilo, a menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, cada uno de los restos puede estar por sí mismo opcionalmente sustituido tal como se describe en el presente documento.

“Halo”, “haluro”, o, alternativamente, “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los términos “haloalquilo”, “haloalqueno”, “haloalquino” y “haloalcoxilo” incluyen estructuras de alquilo, alqueno, alquino y alcoxilo que están sustituidas con uno o más grupos halo o con combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los términos “fluoroalquilo” y “fluoroalcoxilo” incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxilo, respectivamente, en los que el halo es flúor, tal como, pero sin limitarse a, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, y similares. Cada uno de los grupos alquilo, alqueno, alquino y alcoxilo son según se define en el presente documento y pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente según se define en el presente documento.

“Heteroalquilo”, “heteroalqueno” y “heteroalquino” incluyen radicales alquilo, alqueno y alquino, respectivamente, que tienen uno o más átomos de cadena de esqueleto seleccionados de un átomo distinto de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o combinaciones de los mismos. Puede proporcionarse un intervalo numérico, por ejemplo, heteroalquilo C₁-C₄ que se refiere a la longitud de cadena en total, que en este ejemplo es de 4 átomos de longitud. Por ejemplo, un radical -CH₂OCH₂CH₃ se denomina heteroalquilo “C₄”, que incluye el centro de heteroátomo en la descripción de longitud de cadena de átomos. La conexión con la estructura molecular original

puede ser a través de o bien un heteroátomo o bien un carbono en la cadena de heteroalquilo. Por ejemplo, un resto heteroalquilo que contiene N se refiere a un grupo en el que al menos uno de los átomos del esqueleto es un átomo de nitrógeno. Uno o más heteroátomos en el radical heteroalquilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, también pueden cuaternizarse opcionalmente. Por ejemplo, heteroalquilo también incluye cadenas de esqueleto sustituidas con uno o más sustituyentes de óxido de nitrógeno (-O-). Los grupos heteroalquilo a modo de ejemplo incluyen, sin limitación, éteres tales como metoxietanilo (-CH₂CH₂OCH₃), etoximetanilo (-CH₂OCH₂CH₃), (metoximetoxi)etanilo (-CH₂CH₂OCH₂OCH₃), (metoximetoxi)metanilo (-CH₂OCH₂OCH₃) y (metoxietoxi)metanilo (-CH₂OCH₂CH₂OCH₃) y similares; aminas tales como -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHCH₂CH₃, -CH₂N(CH₂CH₃)(CH₃) y similares. Los grupos heteroalquilo, heteroalqueno y heteroalquino pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxilo, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoilo, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfonilo, sulfonilo, sulfonamido, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃-, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tOR^a (en donde t es 1 ó 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en donde t es 1 ó 2) o -O-P(=O)(OR^a)₂ en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido según se define en el presente documento.

“Heteroarilo” o, alternativamente, “heteroaromático” se refiere a un radical un sistema de anillos aromáticos policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) o monocíclico de 5-18 miembros (por ejemplo, que tiene 6, 10 ó 14 electrones π (pi) en una matriz cíclica) que tiene átomos de anillo de carbono y 1-6 heteroátomos de anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre (“heteroarilo de 5-18 miembros”). Los sistemas de anillos policíclicos de heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como “de 5 a 18” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, “de 5 a 18 átomos de anillo” significa que el grupo heteroarilo puede consistir en 5 átomos de anillo, 6 átomos de anillo, etc., hasta e incluyendo 18 átomos de anillo. Por ejemplo, los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en “-il” mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran añadiendo “-ideno” al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno.

Por ejemplo, un resto “heteroaromático” o “heteroarilo” que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos del esqueleto es un átomo de nitrógeno. Uno o más heteroátomos en el heteroarilo radical pueden oxidarse opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, también pueden cuaternizarse opcionalmente. Heteroarilo también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido de nitrógeno (-O-), tales como N-óxidos de piridinilo. El heteroarilo está unido a la estructura molecular original a través de cualquier átomo del/de los anillo(s).

“Heteroarilo” también incluye sistemas de anillos en los que el anillo de heteroarilo, tal como se definió anteriormente, está condensado con uno o más grupos arilo en los que el punto de unión a la estructura molecular original es o bien en el anillo de arilo o bien en el de heteroarilo, o en los que el anillo de heteroarilo, tal como se definió anteriormente, está condensado con uno o más grupos cicloalquilo o heterociclo en los que el punto de unión a la estructura molecular original es en el anillo de heteroarilo. Para grupos heteroarilo policíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares), el punto de unión a la estructura molecular original puede ser en cualquier anillo, es decir, o bien el anillo que lleva un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o bien el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5-10 miembros que tiene átomos de anillo de carbono y 1-4 heteroátomos de anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre (“heteroarilo de 5-10 miembros”). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5-8 miembros que tiene átomos de anillo de carbono y 1-4 heteroátomos de anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre (“heteroarilo de 5-8 miembros”). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5-6 miembros que tiene átomos de anillo de carbono y 1-4 heteroátomos de anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo, y azufre (“heteroarilo de 5-6 miembros”). En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1 heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo,

benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-*d*]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, ciclopenta[*d*]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[*h*]cinnolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furazanilo, furanonilo, furo[3,2-*c*]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[*h*]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-*d*]pirimidinilo, pirido[3,4-*d*]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-*c*]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiapiranilo, triazolilo, triazolilo, triazinilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*c*]pridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, un resto heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxilo, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxilo, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfonilo, sulfonamido, sulfoxilo, sulfonato, urea, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en donde *t* es 1 ó 2), -S(O)_tOR^a (en donde *t* es 1 ó 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en donde *t* es 1 ó 2) o -O-P(=O)(OR^a)₂ en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido según se define en el presente documento.

“Heterocicilo”, “heterocicloalquilo” o “heterocarbocicilo” se refieren cada uno a cualquier resto monocíclico o policíclico de radical no aromático de 3 a 18 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. Un grupo heterocicilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en el que los sistemas de anillos policíclicos pueden ser un sistema de anillos condensados, en puente o de espiro. Los sistemas de anillos policíclicos de heterocicilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. Un grupo heterocicilo puede ser saturado o parcialmente insaturado. Los grupos heterocicloalquilo parcialmente insaturados pueden denominarse “heterocicloalquenilo” si el heterocicilo contiene al menos un doble enlace, o “heterocicloalquinilo” si el heterocicilo contiene al menos un triple enlace. Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como “de 5 a 18” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, “de 5 a 18 átomos de anillo” significa que el grupo heterocicilo puede consistir en 5 átomos de anillo, 6 átomos de anillo, etc., hasta e incluyendo 18 átomos de anillo. Por ejemplo, radicales bivalentes derivados de radicales heterocicilo univalentes cuyos nombres terminan en “-il” mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran añadiendo “-ideno” al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piperidina con dos puntos de unión es un piperidilideno.

Un resto heterocicilo que contiene N se refiere a un grupo no aromático en que al menos uno de los átomos de anillo es un átomo de nitrógeno. El/los heteroátomo(s) en el radical heterocicilo puede(n) estar oxidados opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, pueden estar cuaternizados opcionalmente. Heterocicilo también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido de nitrógeno (-O-), tales como N-óxidos de piperidinilo. El heterocicilo está unido a la estructura molecular original a través de cualquier átomo de cualquier anillo.

“Heterocicilo” también incluye sistemas de anillos en los que el anillo de heterocicilo, tal como se definió anteriormente, está condensado con uno o más grupos carbocicilo en los que el punto de unión es o bien en el anillo de carbocicilo o bien de heterocicilo, o sistemas de anillos en los que el anillo de heterocicilo, tal como se definió anteriormente, está condensado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en el que el punto de unión a la estructura molecular original es en el anillo de heterocicilo. En algunas realizaciones, un grupo heterocicilo es un sistema de anillos no aromáticos de 3-10 miembros que tiene átomos de anillo de carbono y 1-4 heteroátomos de anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre (“heterocicilo de 3-10 miembros”). En algunas realizaciones, un grupo heterocicilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5-8 miembros que tiene átomos de anillo de carbono y 1-4 heteroátomos de anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre (“heterocicilo de 5-8 miembros”). En algunas realizaciones, un grupo heterocicilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5-6 miembros que tiene átomos de anillo de carbono y heteroátomos de anillo 1-4, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre (“heterocicilo de 5-6 miembros”). En algunas realizaciones, el heterocicilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En algunas realizaciones, el heterocicilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En algunas realizaciones, el heterocicilo de 5-6 miembros

tiene 1 heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

Los heterociclos de 3 miembros a modo de ejemplo que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azirdinilo, oxiranilo, tiorenilo. Los heterociclos de 4 miembros a modo de ejemplo que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidino, oxetanilo y tianilo. Los heterociclos de 5 miembros a modo de ejemplo que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Los heterociclos de 5 miembros a modo de ejemplo que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxatolanilo y ditiolanilo. Los heterociclos de 5 miembros a modo de ejemplo que contiene 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolínilo, oxadiazolínilo y tiadiazolínilo. Los heterociclos de 6 miembros a modo de ejemplo que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, piperidinilo, tetrahidropirranilo, dihidropiridinilo y tianilo. Los heterociclos de 6 miembros a modo de ejemplo que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolínilo, ditanilo, dioxanilo y triazinano. Los grupos heterociclos de 7 miembros a modo de ejemplo que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los grupos heterociclos de 8 miembros a modo de ejemplo que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Los grupos heterociclos de 5 miembros a modo de ejemplo que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, tetrahidrobenzotienilo, tetrahidrobenzofuranilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidrocromenilo, octahidroisocromenilo, decahidronaftiridinilo, decahidro-1,8-naftiridinilo, octahidropirrol[3,2-b]pirrol, indolinilo, ftalimidilo, naftalimidilo, cromanilo, cromenilo, 1H-benzo[e][1,4]diazepinilo, 1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-b]pirrolilo, 5,6-dihidro-4H-furo[3,2-b]pirrolilo, 6,7-dihidro-5H-furo[3,2-b]piranilo, 5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piranilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,2-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-b]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, y similares.

A menos que se establezca otra cosa, los restos heterociclos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxilo, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoilo, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (en donde t es 1 ó 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (en donde t es 1 ó 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (en donde t es 1 ó 2) o $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclo, carbociclalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido según se define en el presente documento.

“Nitro” se refiere al radical $-\text{NO}_2$.

“Fosfato” se refiere a un radical $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^b)_2$, en donde cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo (unido a través de un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) o heteroarilalquilo, a menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, cada uno de los restos puede estar por sí mismo opcionalmente sustituido tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, cuando R^a es hidrógeno y dependiendo del pH, el hidrógeno puede reemplazarse por un contraión cargado apropiadamente.

“Imino” se refiere al radical $-(\text{C}=\text{N})-\text{R}^b$ en donde R^b se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo (unido a través de un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) o heteroarilalquilo, a menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, cada uno de los restos puede estar por sí mismo opcionalmente sustituido tal como se describe en el presente documento.

“Fosfonato” se refiere a un radical $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^b)(\text{OR}^b)$, en donde cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo (unido a través de un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) o heteroarilalquilo, a menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, cada uno de los restos puede estar por sí mismo opcionalmente sustituido tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, cuando R^a es hidrógeno y dependiendo del pH, el hidrógeno puede reemplazarse por un contraión cargado apropiadamente.

“Fosfinato” se refiere a un radical $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^b)(\text{OR}^b)$, en donde cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo (unido a través de un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) o heteroarilalquilo, a menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, cada uno de los restos puede estar por sí mismo opcionalmente sustituido tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, cuando R^a es hidrógeno y

dependiendo del pH, el hidrógeno puede reemplazarse por un contraión cargado apropiadamente.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “sustituido” o “sustitución” significan que al menos un hidrógeno presente en un átomo del grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o nitrógeno) se reemplaza por un sustituyente permisible, por ejemplo, un sustituyente que tras la sustitución por el hidrógeno da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no experimenta espontáneamente transformación tal como mediante transposición, ciclización, eliminación, u otra reacción. A menos que se indique otra cosa, un grupo “sustituido” puede tener un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando se sustituye más de una posición en cualquier estructura dada, el sustituyente es o bien igual o bien diferente en cada posición. Los sustituyentes incluyen uno o más grupos individual e independientemente seleccionados de acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxilo, amino, amido, azida, carbonato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, halo, haloalcoxilo, haloalquilo, éster, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfonilo, sulfonamido, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (en donde t es 1 ó 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (en donde t es 1 ó 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (en donde t es 1 ó 2), $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}')_2$, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido según se define en el presente documento. Por ejemplo, un sustituyente de cicloalquilo puede tener un haluro sustituido en uno o más carbonos del anillo, y similares. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes anteriores los conocen los expertos en la técnica y pueden encontrarse en referencias tales como Greene y Wuts, anteriormente.

“Sililo” se refiere a un radical $-\text{Si}(\text{R}^b)_3$ en donde cada R^b se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido a través de un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) o heteroarilalquilo, a menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, cada uno de los restos puede estar por sí mismo opcionalmente sustituido tal como se describe en el presente documento.

“Sulfanilo”, “sulfuro” y “tio” se refieren cada uno al radical $-\text{S}-\text{R}^b$, en el que R^b se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido a través de un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) o heteroarilalquilo, a menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, cada uno de los restos puede estar por sí mismo opcionalmente sustituido tal como se describe en el presente documento. Por ejemplo, un “alquiltio” se refiere al radical “alquil-S-”, y “ariltio” se refiere al radical “aril-S-”, cada de los cuales están unidos al grupo molecular original a través del átomo de S. Los términos “sulfuro”, “tiol”, “mercapto” y “mercaptano” también se refieren cada uno al grupo $-\text{R}^b\text{SH}$.

“Sulfonilo” o “sulfóxido” se refiere al radical $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^b$, en el que para “sulfonilo”, R^b es H y para “sulfóxido”, R^b se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido a través de un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) o heteroarilalquilo, a menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, cada uno de los restos puede estar por sí mismo opcionalmente sustituido tal como se describe en el presente documento.

“Sulfonilo” o “sulfona” se refiere al radical $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{R}^b$, en el que R^b se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido a través de un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) o heteroarilalquilo, a menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, cada uno de los restos puede estar por sí mismo opcionalmente sustituido tal como se describe en el presente documento.

“Sulfonamido” o “sulfonamido” se refiere a los siguientes radicales: $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{N}(\text{R}^b)-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^b)-$ o $-\text{N}(\text{R}^b)-\text{S}(=\text{O})_2-$, en donde cada R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo (unido a través de un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) o heteroarilalquilo, a menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, cada uno de los restos puede estar por sí mismo opcionalmente sustituido tal como se describe en el presente documento. Los grupos R^b en $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^b)_2$ pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros. En algunas realizaciones, el término designa un sulfonamido C_{1-4} , en el que cada R^b en el sulfonamido contiene 1 carbono, 2 carbonos, 3 carbonos o 4 carbonos en total.

“Sulfoxilo” o “sulfóxido” se refiere a un radical $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$.

“Sulfonato” se refiere a un radical $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OR}^b$, en el que R^b se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo,

haloalquilo, heteroalquilo (unido a través de un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) o heteroarilalquilo, a menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, cada uno de los restos puede estar por sí mismo opcionalmente sustituido tal como se describe en el presente documento.

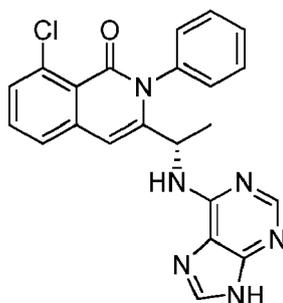
5 “Tiocarbonilo” se refiere a un radical $-(C=S)-$.

10 “Urea” se refiere a un radical $-N(R^b)-(C=O)-N(R^b)_2$ o $-N(R^b)-(C=O)-N(R^b)-$, en donde cada R^b se selecciona independientemente de alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo (unido a través de un carbono de la cadena), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo (unido a través de un carbono del anillo), heterocicloalquilalquilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) o heteroarilalquilo, a menos que se establezca otra cosa en la memoria descriptiva, cada uno de los restos puede estar por sí mismo opcionalmente sustituido tal como se describe en el presente documento.

15 Cuando se especifican grupos de sustituyentes mediante sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, engloban igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, $-CH_2O-$ es equivalente a $-OCH_2-$.

20 II. COMPUESTOS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN

En una realización, se proporciona en el presente documento una forma polimórfica de un compuesto de fórmula (I):



(I),

25 en la que dicho polimorfo es la “forma C” de polimorfo, que tiene los siguientes picos de XRPD característicos: $2\theta = 10,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $13,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

El polimorfo proporcionado en el presente documento es la forma C de un compuesto de fórmula (I). En una realización, un polimorfo proporcionado en el presente documento es térmicamente estable. En una realización, un polimorfo proporcionado en el presente documento es estable tras almacenamiento a largo plazo (por ejemplo, sin cambios significativos en la forma de polimorfo tras aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 18, aproximadamente 24, aproximadamente 30, aproximadamente 36, aproximadamente 42, aproximadamente 48, aproximadamente 54, aproximadamente 60, o más de aproximadamente 60 meses). En una realización, después del almacenamiento durante un determinado periodo de tiempo, menos de aproximadamente el 20%, menos de aproximadamente el 10%, menos de aproximadamente el 9%, menos de aproximadamente el 8%, menos de aproximadamente el 7%, menos de aproximadamente el 6%, menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente el 4%, menos de aproximadamente el 3%, menos de aproximadamente el 2%, o menos de aproximadamente el 1% p/p de un polimorfo proporcionado en el presente documento se convierte en otro(s) polimorfo(s).

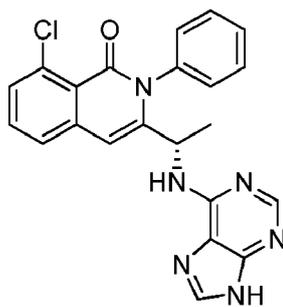
Un polimorfo proporcionado en el presente documento es la forma C de polimorfo de un compuesto de fórmula (I). En determinadas realizaciones, se proporciona en el presente documento una forma sólida de un compuesto de fórmula (I) que comprende la forma C de un compuesto de fórmula (I). En determinadas realizaciones, se proporciona en el presente documento una forma sólida de un compuesto de fórmula (I) que comprende la forma C de un compuesto de fórmula (I), que es sustancialmente puro. La forma C se caracteriza porque tiene picos de difracción de rayos X de polvo (XRPD) a aproximadamente $10,4^\circ$, aproximadamente $13,3^\circ$ y aproximadamente $24,3^\circ$ grados 2θ . En determinadas realizaciones, la forma C se caracteriza porque tiene una calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma a aproximadamente 208°C . En determinadas realizaciones, la forma C puede caracterizarse mediante análisis termogravimétrico en el que el % de pérdida de peso observado es de aproximadamente el 1,7% a aproximadamente 80°C y aproximadamente el 0,2% a aproximadamente 190°C .

En una realización, un polimorfo distinto a la forma C es una forma sólida de un compuesto de fórmula (I), o una sal,

5 un solvato o hidrato del mismo (por ejemplo, una forma cristalina, una forma amorfa, o una mezcla de forma(s) cristalina(s) y/o forma(s) amorfa(s)), que no es la forma C de polimorfo de un compuesto de fórmula (I). En una realización, un polimorfo distinto a la forma C es la forma A, la forma B, la forma D, la forma E, la forma F, la forma G, la forma H, la forma I, la forma J, o una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato del mismo; o una mezcla de dos o más de los mismos. En una realización, un polimorfo distinto a la forma C puede comprender al menos el 50% en peso de la forma A de polimorfo de un compuesto de fórmula (I). En una realización, un polimorfo distinto a la forma C (por ejemplo, la forma A o forma B) puede obtenerse a partir de una composición que comprende la forma C.

10 En determinadas realizaciones, una sal de un compuesto de fórmula (I) proporcionado en el presente documento es una sal derivada de ácido L-tartárico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido *D*-glucurónico, ácido etano-1,2-disulfónico (EDSA), ácido 2-naftalenosulfónico (NSA), ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (HBr), ácido cítrico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico (NDSA), ácido *DL*-mandélico, ácido fumárico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico (MSA), ácido bencenosulfónico (BSA), ácido etanosulfónico (ESA), ácido *L*-málico, ácido fosfórico, o ácido aminoetanosulfónico (taurina). En determinadas realizaciones, una sal de un compuesto de fórmula (I) proporcionado en el presente documento es una sal de mono-ácido o una sal de bis-ácido. En determinadas realizaciones, una sal de un compuesto de fórmula (I) proporcionado en el presente documento es una sal de HCl (por ejemplo, una sal de mono-HCl o una sal de bis-HCl), o un solvato o hidrato del mismo. En determinadas realizaciones, una sal, un solvato o hidrato de un compuesto de fórmula (I) proporcionado en el presente documento es un material cristalino, un material parcialmente cristalino o un material amorfo o una mezcla de una o más formas cristalinas y/o formas amorfas.

25 En una realización, se proporciona en el presente documento una composición que comprende un polimorfo de la forma C de un compuesto de fórmula (I):

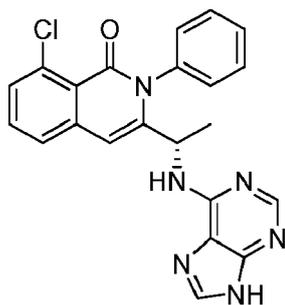


(I),

y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 En una realización, la composición comprende una mezcla de la forma C de polimorfo y al menos un polimorfo distinto de la forma C de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y la forma A de polimorfo. En otras realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y la forma B de polimorfo. En otras realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y la forma D de polimorfo. En otras realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y la forma E de polimorfo. En otras realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y la forma F de polimorfo. En otras realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y la forma G de polimorfo. En otras realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y la forma H de polimorfo. En otras realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y la forma I de polimorfo. En otras realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y la forma J de polimorfo. En otras realizaciones, la composición puede comprender la forma C de polimorfo y una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la razón de la forma C de polimorfo con respecto a la cantidad total de polimorfo(s) distinto(s) a la forma C es mayor de aproximadamente 1:1, mayor de aproximadamente 2:1, mayor de aproximadamente 3:1, mayor de aproximadamente 4:1, mayor de aproximadamente 5:1, mayor de aproximadamente 6:1, mayor de aproximadamente 7:1, mayor de aproximadamente 8:1 o mayor de aproximadamente 9:1. En una realización, la composición que comprende la forma C es una composición farmacéutica. En una realización, la composición es al menos aproximadamente el 98% en peso de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En determinadas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma C de polimorfo de un compuesto de fórmula (I):



(I),

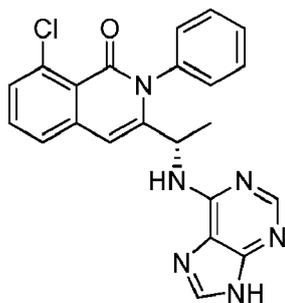
y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 En una realización, la composición puede comprender además uno o más polimorfos distintos a la forma C de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, la razón de la forma C de polimorfo con respecto a la cantidad total de polimorfo(s) distinto(s) a la forma C es mayor de aproximadamente 1:1, mayor de aproximadamente 2:1, mayor de aproximadamente 3:1, mayor de aproximadamente 4:1, mayor de aproximadamente 5:1, mayor de aproximadamente 6:1, mayor de aproximadamente 7:1, mayor de aproximadamente 8:1 o mayor de aproximadamente 9:1.

10 En una realización, la forma C de polimorfo proporcionado en el presente documento es útil en la producción de preparaciones medicinales y puede obtenerse por medio de un procedimiento de cristalización para producir formas cristalinas y semicristalinas o un procedimiento de solidificación para obtener la forma amorfa. En determinadas realizaciones, la cristalización se lleva a cabo o bien generando un compuesto de fórmula (I) en una mezcla de reacción y recuperando un polimorfo de la mezcla de reacción, o bien disolviendo un compuesto de fórmula (I) en un disolvente, opcionalmente con calor, seguido por cristalización/solidificación del producto mediante enfriamiento y/o mediante la adición de un antisolvente durante un periodo de tiempo. La cristalización o solidificación puede ir seguida por secado llevado a cabo en condiciones controladas hasta que se alcanza un determinado contenido de agua en la forma polimórfica final.

15 20

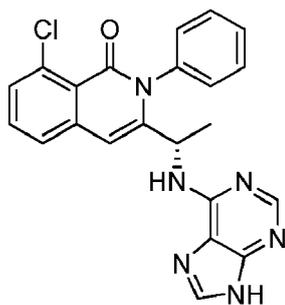
En una realización, se proporcionan en el presente documento métodos de preparación de polimorfo de la forma C de un compuesto de fórmula (I):



(I).

25

Se describe en el presente documento un método de preparación de un compuesto de fórmula (I):



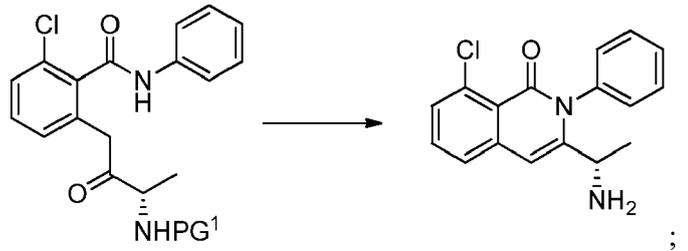
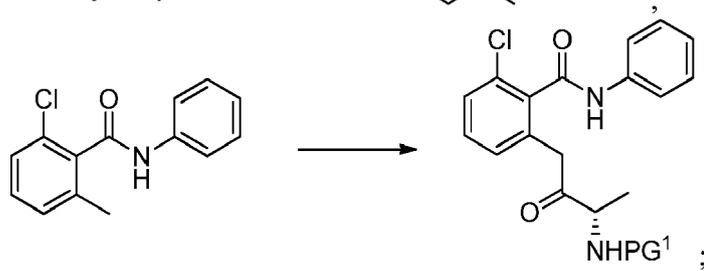
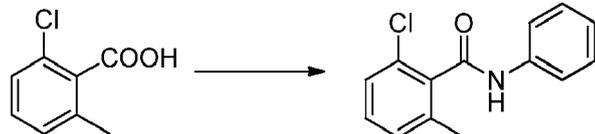
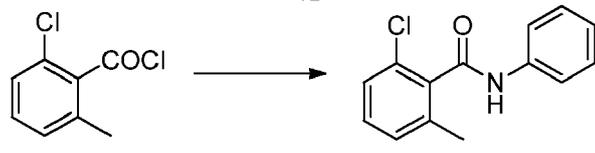
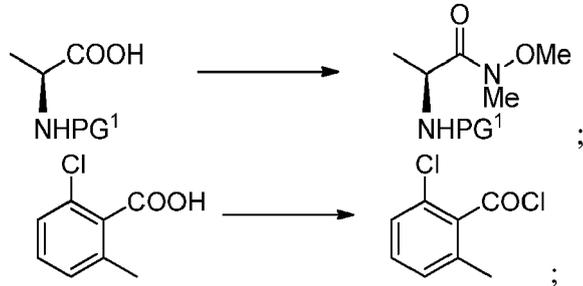
(I),

30

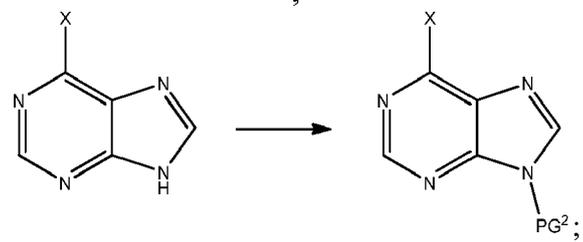
o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

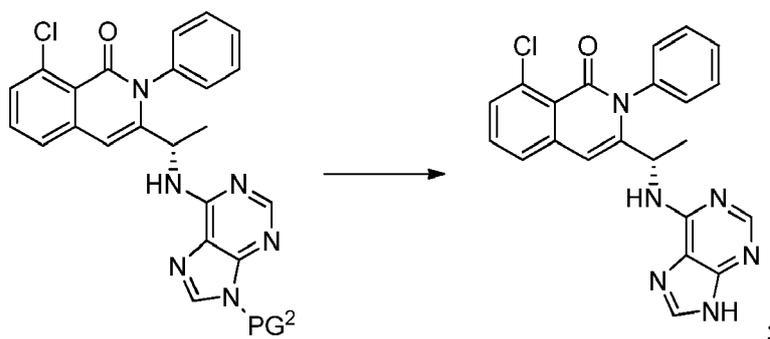
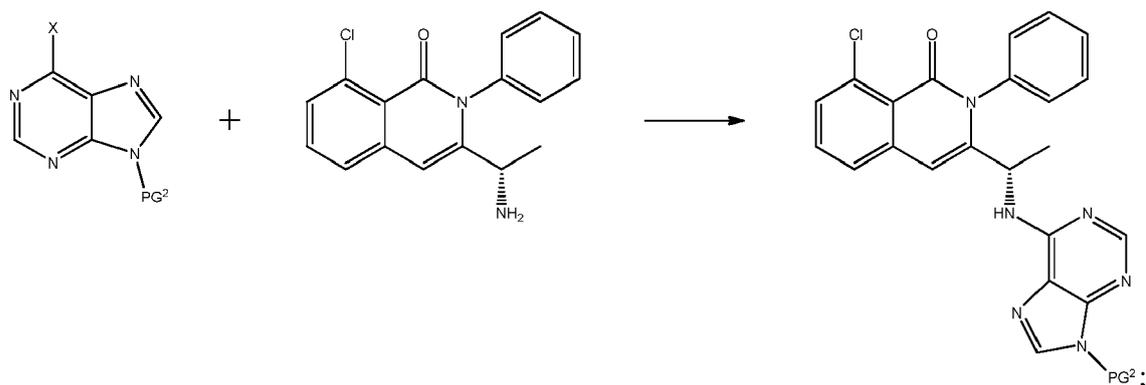
El método comprende una cualquiera, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho o más de las siguientes etapas:

5



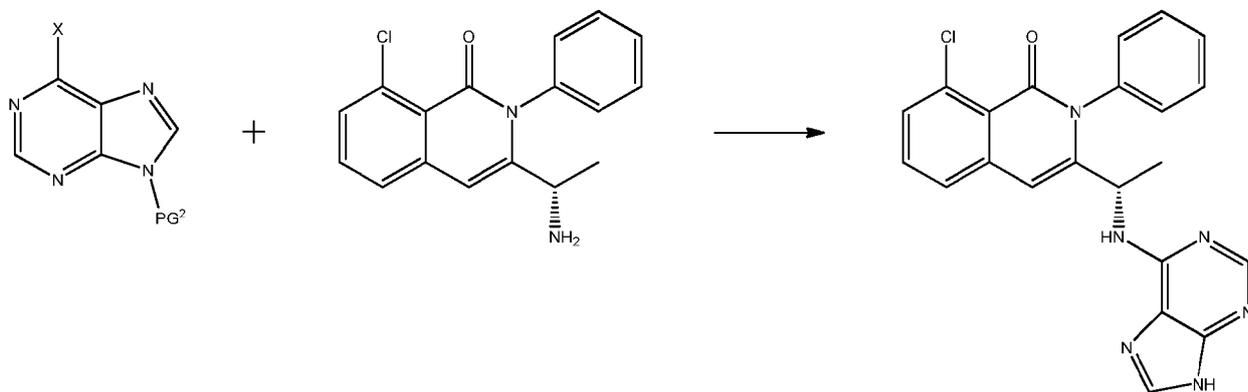
10





5

y



en las que:

10 X se selecciona de flúor, cloro, bromo, yodo, -O-SO₂-4-metilfenilo y -O-SO₂-metilo;

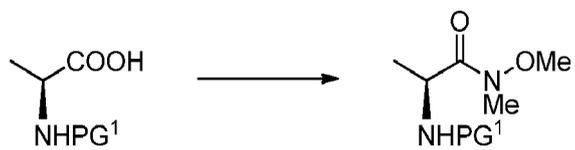
15 PG¹ se selecciona de bencilo, bencilo sustituido, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etoxicarbonilo sustituido, 9-fluoreniloxicarbonilo, 9-fluoreniloxicarbonilo sustituido, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, (2-fenil-2-trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-feniletoxicarbonilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetoxicarbonilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 2-adamantiloxicarbonilo, triisopropilsiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, 1-isopropoxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, 2,4-dimetilpent-3-iloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y benciloxicarbonilo sustituido;

20 PG² se selecciona de metilsulfonilo, metilsulfonilo sustituido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilo sustituido, benciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo sustituido, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 2-adamantiloxicarbonilo, alquilo, alquilo sustituido, t-butildimetilsililo, triisopropilsililo, alilo, bencilo, bencilo sustituido, hidroximetilo, metoximetilo, dietoximetilo, (2-cloroetoxi)metilo, t-butoximetilo, t-butildimetilsiloximetilo, pivaloiloximetilo, benciloximetilo, dimetilaminometilo, 2-tetrahidropiranilo, alcoximetilo sustituido y ariloximetilo sustituido; y

25 en donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, cicloalcoxilo, heterocicliloxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, amido,

amino, acilo, aciloxilo, alcocarbonilo, éster, éter, tio, sulfínico, sulfónico, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea, carbamato y carbonato.

5 En una realización, se proporciona en el presente documento un método de preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la siguiente etapa:



10 en la que

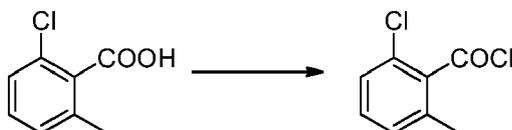
PG¹ se selecciona de bencilo, bencilo sustituido, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etoxicarbonilo sustituido, 9-fluoreniloxicarbonilo, 9-fluoreniloxicarbonilo sustituido, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, (2-fenil-2-trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-feniletoxicarbonilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetoxicarbonilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 2-adamantiloxicarbonilo, triisopropilsiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, 1-isopropoxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, 2,4-dimetilpent-3-iloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y benciloxicarbonilo sustituido; y

20 en donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, cicloalcoxilo, heterocicloxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcocarbonilo, éster, éter, tio, sulfínico, sulfónico, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea, carbamato y carbonato.

25 En algunas realizaciones, PG¹ es un grupo protector de carbamato, tal como un alcocarbonilo o ariloxicarbonilo. En una realización, PG¹ se selecciona de t-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo. En una realización, PG¹ es t-butoxicarbonilo.

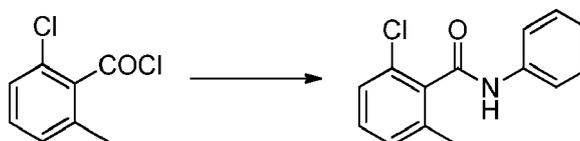
30 En una realización, la etapa comprende combinar el material de partida de aminoácido protegido con N,O-dimetilhidroxilamina (por ejemplo, como una base libre o en forma de sal tal como una sal de HCl) en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida para proporcionar el producto de amida. En algunas realizaciones, el reactivo de acoplamiento de amida puede incluir, pero no se limita a, EDCI, DCC, DIC, HATU, HBTU, HCTU, TBTU y PyBOP, opcionalmente en presencia de HOBT, HOAt y/o una base (por ejemplo, una base de amina tal como Et₃N). En una realización, el reactivo de acoplamiento de amida es EDCI en presencia de HOBT.

35 En una realización, se proporciona en el presente documento un método de preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la siguiente etapa:



40 En una realización, la etapa comprende combinar ácido 2-cloro-6-metilbenzoico con, por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de DMF, para proporcionar cloruro de 2-cloro-6-metilbenzoílo.

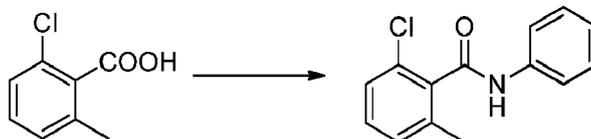
45 En una realización, se proporciona en el presente documento un método de preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la siguiente etapa:



50 En una realización, la etapa comprende combinar cloruro de 2-cloro-6-metilbenzoílo con anilina para proporcionar 2-cloro-6-metil-N-fenilbenzamida. En una realización, la etapa se lleva a cabo opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, una base de amina tal como Et₃N).

En una realización, se proporciona en el presente documento un método de preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la siguiente etapa:

5



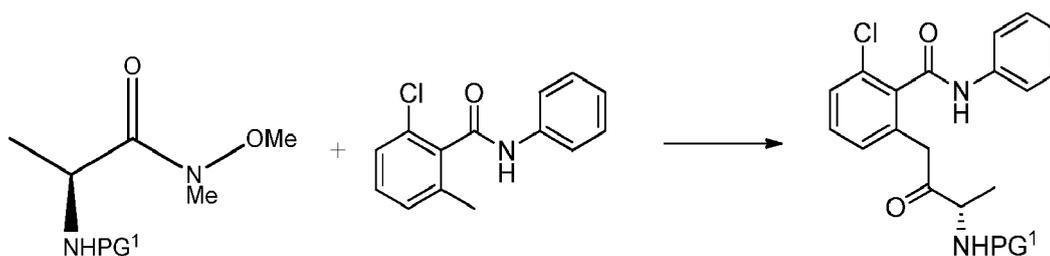
En una realización, la etapa comprende combinar ácido 2-cloro-6-metilbenzoico con anilina en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida para proporcionar 2-cloro-6-metil-N-fenilbenzamida. En algunas realizaciones, el reactivo de acoplamiento de amida puede incluir, pero no se limita a, EDCI, DCC, DIC, HATU, HBTU, HCTU, TBTU, y PyBOP, opcionalmente en presencia de HOBt, HOAt y/o una base (por ejemplo, una base de amina tal como Et₃N). En determinadas realizaciones, el ácido 2-cloro-6-metilbenzoico puede convertirse en primer lugar en un haluro de acilo (por ejemplo, usando SOCl₂) o anhídrido (por ejemplo, usando procedimientos conocidos en la técnica tal como, pero sin limitarse a, combinación con uno o más equivalentes de un ácido adecuado, tal como alquil-COOH, y un reactivo de acoplamiento) y el anhídrido o haluro de acilo se combina con anilina para proporcionar 2-cloro-6-metil-N-fenilbenzamida.

10

15

En una realización, se proporciona en el presente documento un método de preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la siguiente etapa:

20



en la que

25

PG¹ se selecciona de bencilo, bencilo sustituido, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etoxicarbonilo sustituido, 9-fluoreniloxicarbonilo, 9-fluoreniloxicarbonilo sustituido, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, (2-fenil-2-trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-feniletoxicarbonilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetoxicarbonilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 2-adamantiloxicarbonilo, triisopropilsiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, 1-isopropoxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, 2,4-dimetilpent-3-iloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y benciloxicarbonilo sustituido; y

30

en donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, cicloalcoxilo, heterocicloxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcocarbonilo, éster, éter, tio, sulfonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea, carbamato y carbonato.

35

En algunas realizaciones, PG¹ es un grupo protector de carbamato, tal como un alcocarbonilo o ariloxicarbonilo. En una realización, PG¹ se selecciona de t-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo. En una realización, PG¹ es t-butoxicarbonilo.

40

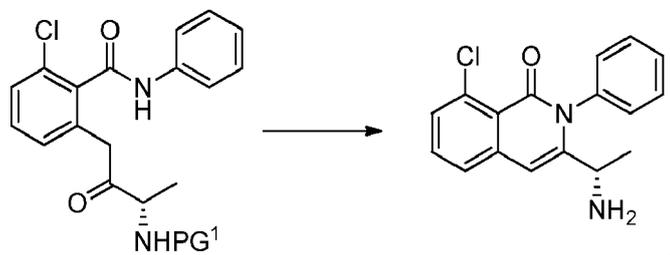
En una realización, el material de partida de la etapa, 2-cloro-6-metil-N-fenilbenzamida, se combina con (S)-(1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo en presencia de un alquil-litio, tal como n-butillitio o n-hexillitio, y para proporcionar la amina protegida. En otra realización, se combina 2-cloro-6-metil-N-fenilbenzamida con Boc-Ala-OMe, u otros ésteres alquílicos C₁₋₆, en condiciones similares para proporcionar la amina protegida. En otra realización, se combina (S)-(1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo con un reactivo de Grignard de alquilo, tal como, pero sin limitarse a, reactivo de Grignard de isopropilo (por ejemplo, iPrMgCl), antes de su adición a una mezcla que comprende 2-cloro-6-metil-N-fenilbenzamida. Otros reactivos de Grignard adecuados incluyen, pero no se limitan a, haluros de organomagnesio tales como cloruros de organomagnesio y bromuros de organomagnesio. Los ejemplos no limitativos de reactivos de Grignard incluyen metilmagnesio (cloruro o bromuro), metilmagnesio sustituido (cloruros o bromuros) tal como 2-naftilmetilmagnesio (cloruro o bromuro), ciclohexilmetilmagnesio (cloruro o bromuro) y 1,3-dioxanilmetilmagnesio (cloruro o bromuro), etilmagnesio (cloruro o bromuro), fenilmagnesio (cloruro o bromuro), fenilmagnesio sustituido (cloruros o bromuros) y otros conocidos en la técnica.

45

50

En una realización, se proporciona en el presente documento un método de preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la siguiente etapa:

5



en la que

10 PG¹ se selecciona de bencilo, bencilo sustituido, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etoxicarbonilo sustituido, 9-fluoreniloxicarbonilo, 9-fluoreniloxicarbonilo sustituido, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, (2-fenil-2-trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-feniletoxicarbonilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetoxicarbonilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 2-adamantiloxicarbonilo, trisopropilsiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, 1-isopropoxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, 2,4-dimetilpent-3-iloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y benciloxicarbonilo sustituido; y

15

en donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, cicloalcoxilo, heterocicliloxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxicarbonilo, éster, éter, tio, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea, carbamato y carbonato.

20

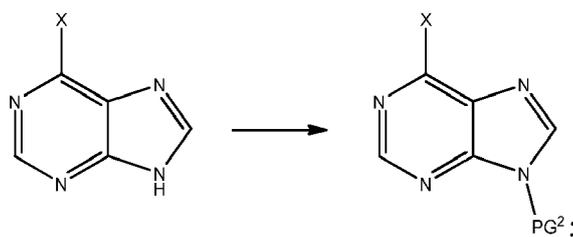
En algunas realizaciones, PG¹ es un grupo protector de carbamato, tal como un alcoxicarbonilo o ariloxicarbonilo. En una realización, PG¹ se selecciona de t-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo. En una realización, PG¹ es t-butoxicarbonilo.

25

En una realización, la amina protegida se combina con un ácido inorgánico, tal como HCl o ácido trifluoroacético, para proporcionar la isoquinolinona. Otros ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido perclórico y ácido canforsulfónico.

30

En una realización, se proporciona en el presente documento un método de preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la siguiente etapa:



35

en la que

X se selecciona de flúor, cloro, bromo, yodo, -O-SO₂-4-metilfenilo y -O-SO₂-metilo;

40

PG² se selecciona de metilsulfonilo, metilsulfonilo sustituido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilo sustituido, benciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo sustituido, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 2-adamantiloxicarbonilo, alquilo, alquilo sustituido, t-butildimetilsililo, triisopropilsililo, alilo, bencilo, bencilo sustituido, hidroximetilo, metoximetilo, dietoximetilo, (2-cloroetoxi)metilo, t-butoximetilo, t-butildimetilsiloximetilo, pivaloiloximetilo, benciloximetilo, dimetilaminometilo, 2-tetrahidropiranilo, alcoximetilo sustituido y ariloximetilo sustituido, y

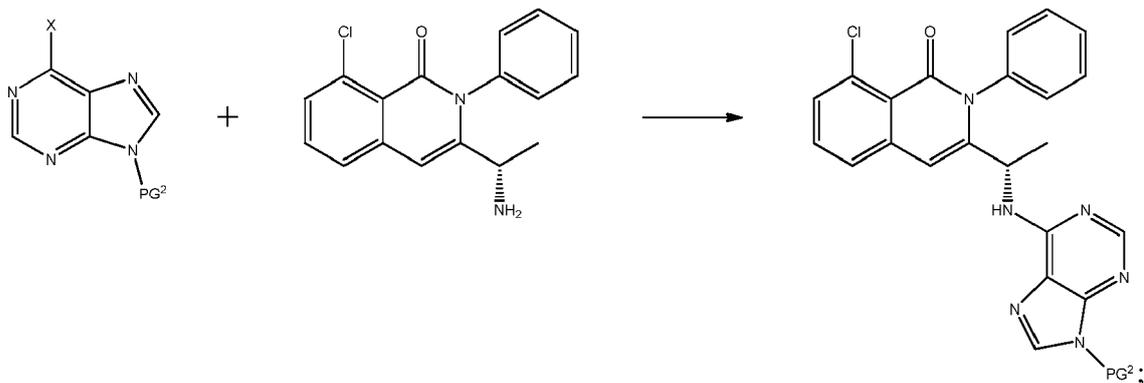
45

en donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, cicloalcoxilo, heterocicliloxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxicarbonilo, éster, éter, tio, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea, carbamato y carbonato.

50

En una realización, PG² es 2-tetrahidropirano. En algunas realizaciones, X se selecciona de flúor, cloro, bromo y yodo. En una realización, X es cloro. En determinadas realizaciones, la etapa comprende combinar 6-cloro-9H-purina con 3,4-dihidro-2H-pirano para proporcionar 6-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina.

5 En una realización, se proporciona en el presente documento un método de preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la siguiente etapa:



10 en la que

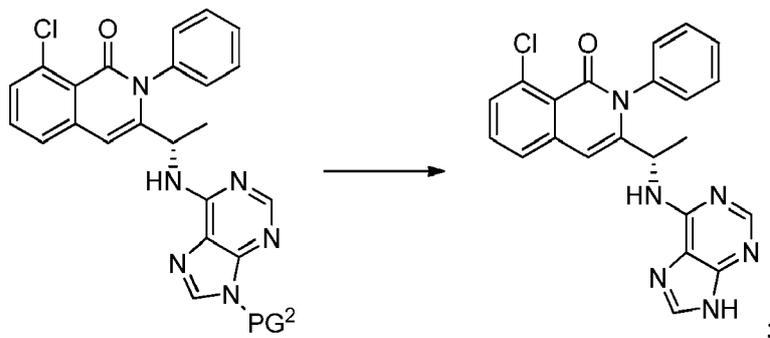
X se selecciona de flúor, cloro, bromo, yodo, -O-SO₂-4-metilfenilo y -O-SO₂-metilo;

15 PG² se selecciona de metilsulfonilo, metilsulfonilo sustituido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilo sustituido, benciloxycarbonilo, benciloxycarbonilo sustituido, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 1-adamantiloxycarbonilo, 2-adamantiloxycarbonilo, alquilo, alquilo sustituido, t-butildimetilsililo, triisopropilsililo, alilo, bencilo, bencilo sustituido, hidroximetilo, metoximetilo, dietoximetilo, (2-cloroetoxi)metilo, t-butoximetilo, t-butildimetilsiloximetilo, pivaloiloximetilo, benciloximetilo, dimetilaminometilo, 2-tetrahidropirano, alcoximetilo sustituido y ariloximetilo sustituido, y

25 en donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, cicloalcoxilo, heterocicliloxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxycarbonilo, éster, éter, tio, sulfonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea, carbamato y carbonato.

30 En una realización, PG² es 2-tetrahidropirano. En algunas realizaciones, X se selecciona de flúor, cloro, bromo y yodo. En una realización, X es cloro. En una realización, la cloropurina protegida se combina con la isoquinolinona en presencia de una base, tal como una base de amina (por ejemplo, Et₃N), en un disolvente alcohólico (por ejemplo, MeOH, EtOH, PrOH, iPrOH).

35 En una realización, se proporciona en el presente documento un método de preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la siguiente etapa:



40 en la que

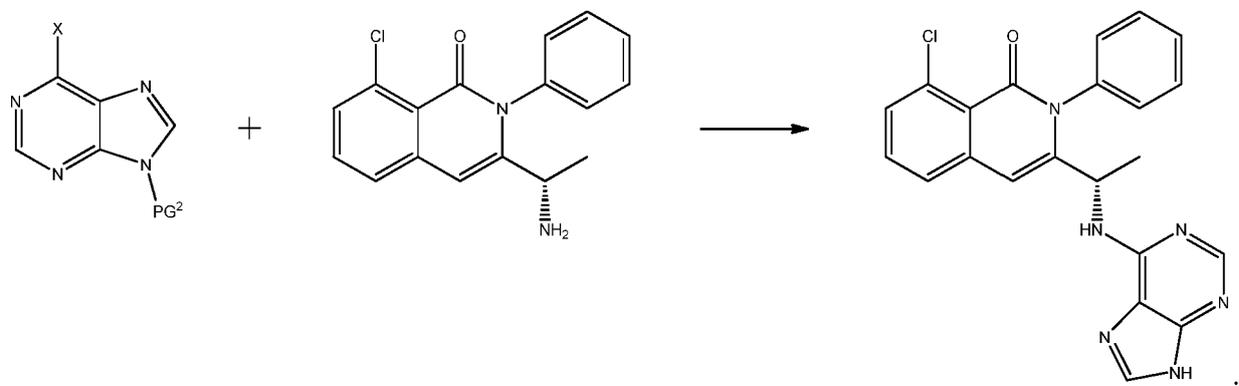
PG² se selecciona de metilsulfonilo, metilsulfonilo sustituido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilo sustituido, benciloxycarbonilo, benciloxycarbonilo sustituido, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, t-

butoxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 2-adamantiloxicarbonilo, alquilo, alquilo sustituido, t-butildimetilsililo, triisopropilsililo, alilo, bencilo, bencilo sustituido, hidroximetilo, metoximetilo, dietoximetilo, (2-cloroetoxi)metilo, t-butoximetilo, t-butildimetilsiloximetilo, pivaloiloximetilo, benciloximetilo, dimetilaminometilo, 2-tetrahidropirano, alcoximetilo sustituido y ariloximetilo sustituido, y

en donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, cicloalcoxilo, heterocicliloxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxycarbonilo, éster, éter, tio, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea, carbamato y carbonato.

En una realización, PG² es 2-tetrahidropirano. En una realización, la purina protegida se combina con un ácido inorgánico, tal como, pero sin limitarse a, HCl, HBr, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, en un disolvente alcohólico (por ejemplo, MeOH, EtOH, PrOH, iPrOH). En una realización, el ácido inorgánico es HCl.

En una realización, se proporciona en el presente documento un método de preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la siguiente etapa:



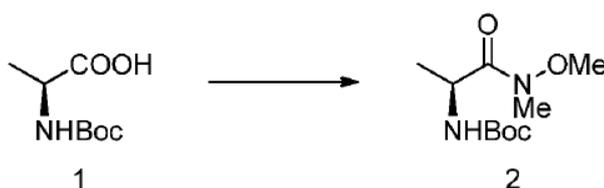
en la que

X se selecciona de flúor, cloro, bromo, yodo, -O-SO₂-4-metilfenilo y -O-SO₂-metilo.

En algunas realizaciones, X se selecciona de flúor, cloro, bromo y yodo. En una realización, X es cloro. En una realización, los materiales de partida se combinan con una base de amina, tal como Et₃N, en un disolvente alcohólico, tal como glicerol, para efectuar el acoplamiento de amina.

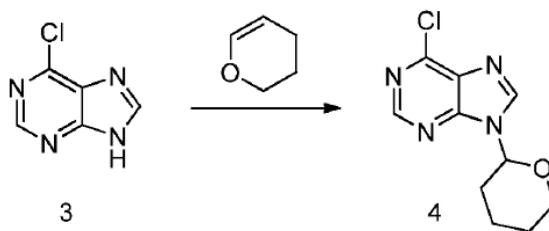
En algunas realizaciones, los productos intermedios para la síntesis de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato del mismo, se preparan según uno o más de los siguientes esquemas.

Esquema 1



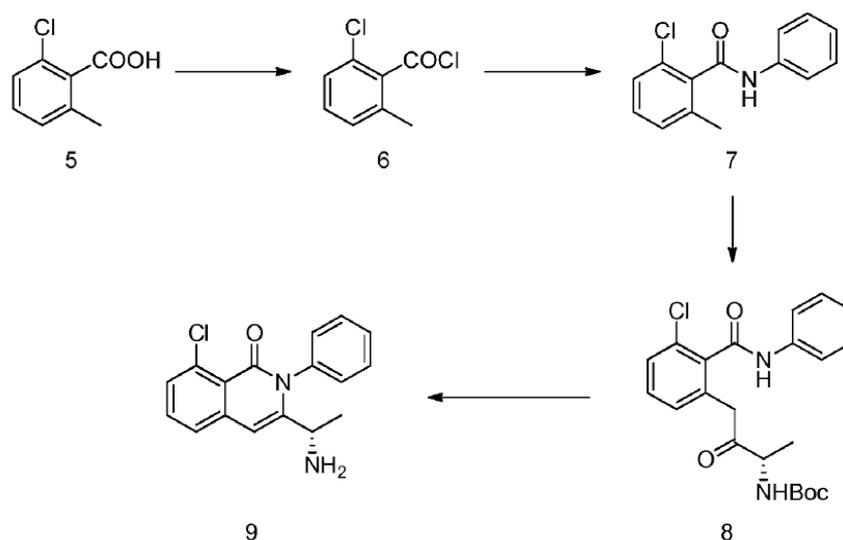
En una realización, la conversión del compuesto 1 en el compuesto 2 puede realizarse según cualquier método en la técnica. En una realización, el compuesto 1 se combina con MeNHOMe (HCl) en presencia de EDCl y HOBt. En determinadas realizaciones, puede estar presente una base tal como trietilamina.

Esquema 2



5 En una realización, la conversión del compuesto 3 en el compuesto 4 se produce en presencia de ácido paratoluenosulfónico. En otra realización, la instalación del grupo protector THP se produce usando ácido canforsulfónico en 2-metiltetrahidrofurano.

Esquema 3



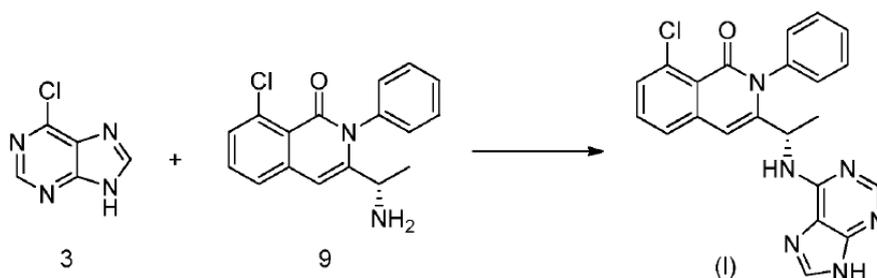
10 En una realización, la conversión del compuesto 5 en el compuesto 7 puede realizarse según cualquier método en la técnica. En una realización, el compuesto 5 se combina con cloruro de tionilo y DMF para producir el compuesto 6, que a su vez se combina con anilina para proporcionar el compuesto 7.

15 En una realización, el compuesto 7 se convierte en el compuesto 8 combinando el compuesto 7 con *n*-hexil-litio y luego añadiendo el compuesto 2, que se ha combinado previamente con reactivo de Grignard de isopropilo (por ejemplo, *i*PrMgCl). En una realización, el compuesto 8 se convierte en el compuesto 9 en presencia de ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o ácido metanosulfónico, en un disolvente, tal como metanol o alcohol isopropílico. En una realización, el ácido puede ser ácido trifluoroacético.

20 En una realización, se prepara un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato del mismo, combinando el compuesto 3 y el compuesto 9 según el siguiente esquema:

Esquema 4

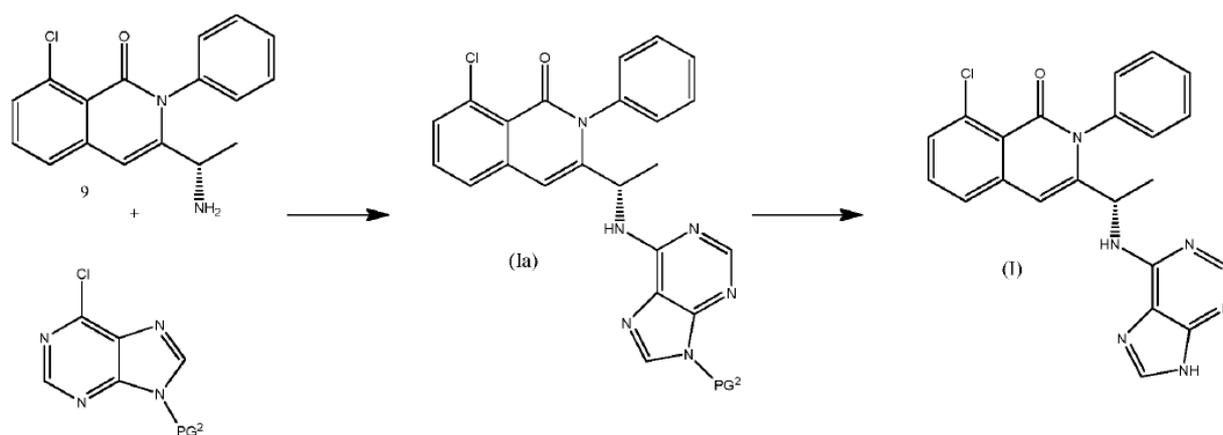
25



En una realización, los materiales de partida 3 y 9 se combinan con una base de amina, tal como Et_3N , en un disolvente alcohólico, tal como glicerol, para efectuar el acoplamiento de purina.

5 En una realización, puede seguirse el siguiente esquema de síntesis para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato del mismo:

Esquema 5



10

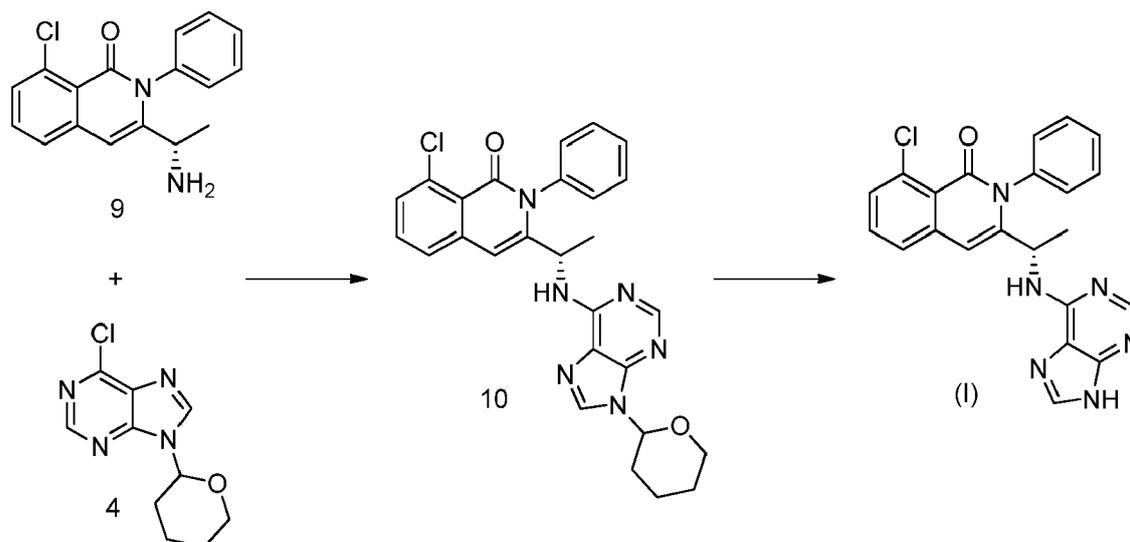
en el que

PG² se selecciona de metilsulfonilo, metilsulfonilo sustituido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilo sustituido, benciloxycarbonilo, benciloxycarbonilo sustituido, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 1-adamantiloxycarbonilo, 2-adamantiloxycarbonilo, alquilo, alquilo sustituido, t-butildimetilsililo, triisopropilsililo, alilo, bencilo, bencilo sustituido, hidroximetilo, metoximetilo, dietoximetilo, (2-cloroetoxi)metilo, t-butoximetilo, t-butildimetilsiloximetilo, pivaloiloximetilo, benciloximetilo, dimetilaminometilo, 2-tetrahidropiranilo, alcoximetilo sustituido y ariloximetilo sustituido, y

20 en donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, cicloalcoxilo, heterocicloxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxycarbonilo, éster, éter, tio, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea, carbamato y carbonato.

25 Aunque se mostró anteriormente en dos etapas, el esquema de síntesis anterior puede llevarse a cabo como una reacción de una sola etapa. En una realización, la primera etapa para proporcionar el compuesto (Ia) puede llevarse a cabo en presencia de una base (por ejemplo, una base de amina tal como, pero sin limitarse a, Et_3N) en un disolvente alcohólico (por ejemplo, MeOH, EtOH, PrOH, iPrOH). Dependiendo de la naturaleza del grupo protector PG², los siguientes reactivos pueden usarse para desproteger el compuesto (Ia) para proporcionar el compuesto (I). Uno o más reactivos para eliminar el grupo protector PG² incluyen, pero no se limitan a, ácidos tales como HCl, HBr y TFA; bases de carbonato, tales como Na_2CO_3 y K_2CO_3 ; bases de hidróxido, tales como NaOH y KOH; bases de litio, tales como metil-litio, etil-litio, propil-litio, n-butil-litio, n-pentil-litio y n-hexil-litio; oxidantes tales como nitrato cérico amónico; condiciones de hidrogenación, tales como ciclohexadieno/negro de Pd, y H_2/Pd sobre carbono; TBAF y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

35 En una realización, se usa el siguiente esquema de síntesis para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato del mismo:



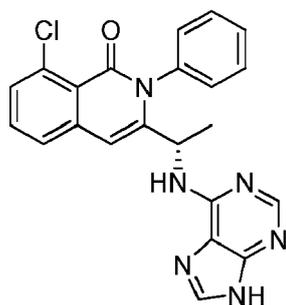
En una realización, la primera etapa para proporcionar el compuesto 10 puede llevarse a cabo en presencia de una base (por ejemplo, una base de amina tal como, pero sin limitarse a, Et₃N) en un disolvente alcohólico (por ejemplo, MeOH, EtOH, PrOH, iPrOH). En determinadas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato del mismo, se obtiene a partir del tratamiento de un precursor protegido (por ejemplo, el compuesto 10) con ácido clorhídrico en etanol seguido por tratamiento con diclorometano. En determinadas realizaciones, el producto del tratamiento con diclorometano se trata en condiciones acuosas, tales como aproximadamente el 90% agua y aproximadamente el 10% de 2-propanol.

En una realización, la recuperación y purificación de las entidades químicas y productos intermedios descritos en el presente documento puede efectuarse mediante procedimientos, tales como, pero sin limitarse a, filtración, extracción, cristalización, precipitación, cromatografía en columna de gel de sílice, cromatografía de líquidos de alta resolución, cromatografía en capa fina o cromatografía en capa gruesa, o una combinación de estos procedimientos. En los ejemplos más adelante se proporcionan ilustraciones a modo de ejemplo no limitativas de procedimientos de recuperación y purificación adecuados. Sin embargo, también pueden usarse otros procedimientos de recuperación y purificación conocidos en la técnica.

Antes de su formulación como principio farmacéutico activo en un producto terminado, un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato del mismo, puede aislarse con una pureza mayor de aproximadamente el 90%, una pureza mayor de aproximadamente el 91%, una pureza mayor de aproximadamente el 92%, una pureza mayor de aproximadamente el 93%, una pureza mayor de aproximadamente el 94%, una pureza mayor de aproximadamente el 95%, una pureza mayor de aproximadamente el 96%, una pureza mayor de aproximadamente el 97%, una pureza mayor de aproximadamente el 98%, una pureza mayor de aproximadamente el 99% y una pureza que se aproxima al 100%.

En algunas realizaciones, los isómeros (R) y (S) de un compuesto de fórmula (I), si están presentes ambos, pueden resolverse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante formación de sales diastereoisoméricas o complejos que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización; por medio de la formación de derivados diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía de líquidos o de gas-líquido; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo reducción u oxidación enzimática, seguido por separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía de líquidos o de gas-líquido en un entorno quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Alternativamente, puede sintetizarse un determinado enantiómero mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o mediante la conversión de un enantiómero en los demás mediante transformación asimétrica. En determinadas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) está presente como una mezcla racémica o no racémica con su enantiómero. En una realización, un compuesto de fórmula (I) está presente en un exceso enantiomérico (ee) seleccionado de más de aproximadamente el 60%, más de aproximadamente el 65%, más de aproximadamente el 70%, más de aproximadamente el 75%, más de aproximadamente el 80%, más de aproximadamente el 85%, más de aproximadamente el 90%, más de aproximadamente el 91%, más de aproximadamente el 92%, más de aproximadamente el 93%, más de aproximadamente el 94%, más de aproximadamente el 95%, más de aproximadamente el 96%, más de aproximadamente el 97%, más de aproximadamente el 98% y más de aproximadamente el 99%.

En una realización, se proporciona en el presente documento un método de preparación de un polimorfo de un compuesto de fórmula (I):

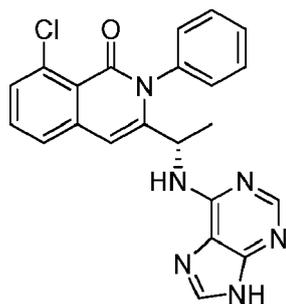


(I),

5 o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el método comprende recuperar un polimorfo como una primera forma sólida después de la síntesis de un compuesto de fórmula (I). En otra realización, el método comprende recuperar un polimorfo como una forma de transición a partir de una forma sólida previa de un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, recuperar en primer lugar una forma sólida de un primer polimorfo de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato del mismo, y convertir la forma sólida recuperada en un segundo polimorfo en condiciones adecuadas). Las transiciones de una forma polimórfica a otra están dentro del alcance de la divulgación. En una realización, tales procedimientos de transición pueden usarse como un método de fabricación para obtener una forma para la producción de preparaciones medicinales.

10 En una realización, se proporciona en el presente documento un método de preparación de la forma C de polimorfo de un compuesto de fórmula (I):

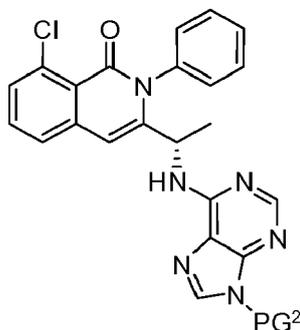
15



(I),

en el que el método comprende:

20 (i) combinar un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia),

25 en la que

PG² es un grupo protector seleccionado de metilsulfonilo, metilsulfonilo sustituido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilo sustituido, benciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo sustituido, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 2-adamantiloxicarbonilo, alquilo, alquilo

sustituido, t-butildimetilsililo, triisopropilsililo, alilo, bencilo, bencilo sustituido, hidroximetilo, metoximetilo, dietoximetilo, (2-cloroetoxi)metilo, t-butoximetilo, t-butildimetilsiloximetilo, pivaloiloximetilo, benciloximetilo, dimetilaminometilo, 2-tetrahidropiraniolo, alcoximetilo sustituido y ariloximetilo sustituido, y

5 en donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, cicloalcoxilo, heterocicloxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxicarbonilo, éster, éter, tio, sulfino, sulfonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea, carbamato y carbonato;

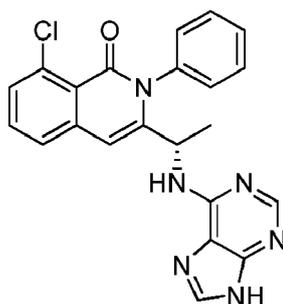
10 con uno o más reactivos para eliminar el grupo protector PG² para formar un compuesto de fórmula (I); y

(ii) recuperar la forma C de polimorfo del compuesto de fórmula (I);

en el que al menos una de las etapas (i) y (ii) se produce en condiciones no anhidras.

15 En algunas realizaciones, uno o más reactivos para eliminar el grupo protector PG² incluyen, pero no se limitan a, ácidos tales como HCl, HBr y TFA; bases de carbonato, tales como Na₂CO₃ y K₂CO₃; bases de hidróxido, tales como NaOH y KOH; bases de litio, tales como metil-litio, etil-litio, propil-litio, n-butil-litio, n-pentil-litio y n-hexil-litio; oxidantes tales como nitrato cérico amónico; condiciones de hidrogenación, tales como ciclohexadieno/negro de Pd, y H₂/Pd sobre carbono; TBAF y BF₃·Et₂O. En una realización, las condiciones no anhidras incluyen agua, tal como en forma de vapor de agua y/o agua líquida. En una realización, las condiciones no anhidras incluyen un sistema de disolventes que comprende un disolvente no acuoso y agua líquida, tal como se describe en otra parte en el presente documento.

25 En una realización, se proporciona en el presente documento un método de preparación de una forma C de polimorfo de un compuesto de fórmula (I):



(I),

30 en el que el método comprende:

(i) exponer una composición que comprende uno o más polimorfos distintos a la forma C seleccionados de la forma A, la forma B, la forma D, la forma E, la forma F, la forma G, la forma H, la forma I, la forma J y una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato del mismo, a condiciones no anhidras durante un periodo de tiempo suficiente para convertir al menos aproximadamente el 50% de la cantidad total de polimorfo(s) distinto(s) a la forma C en la forma C de un compuesto de fórmula (I); y

(ii) recuperar dicha forma C de polimorfo.

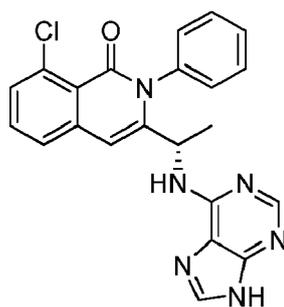
40 En determinadas realizaciones, la etapa de recuperar implica la recrystalización del producto de reacción en un sistema de monodisolvente. En determinadas realizaciones, la etapa de recuperar implica la recrystalización del producto en un sistema de disolventes binario, terciario o mayor, en donde los sistemas de disolventes binarios, terciarios o mayores se entienden colectivamente como sistemas de multidisolvente. En determinadas realizaciones, la etapa de recuperar implica cristalizar en un sistema de mono o multidisolvente, en donde la cristalización implica enfriar una disolución que contiene un compuesto de fórmula (I). En determinadas realizaciones, la etapa de recuperar implica cristalizar en un sistema de mono o multidisolvente, en donde la cristalización implica añadir un antidisolvente o bien con o bien sin una etapa de enfriamiento para provocar la precipitación de la forma C. En determinadas realizaciones, las condiciones de cristalización son no anhidras. Cuando las condiciones son no anhidras, puede estar presente agua en cantidades de traza, o en cantidades menores de aproximadamente el 1% en volumen de disolvente, o presente como vapor de agua. En determinadas realizaciones, puede estar presente agua como codisolvente (o antidisolvente), por ejemplo, en una cantidad de entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 50%. Por ejemplo, puede estar presente agua en aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45% y aproximadamente el 50% en

volumen de disolvente. En determinadas realizaciones, puede estar presente agua en cantidades iguales a o mayores de aproximadamente el 50% en volumen de disolvente. Por ejemplo, puede estar presente agua en aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95% y hasta el 100% en volumen de disolvente. En determinadas realizaciones, está presente agua líquida en un sistema multidisolvente, por ejemplo, en una cantidad de entre aproximadamente el 10% a aproximadamente el 50% en volumen del sistema de disolventes. En determinadas realizaciones, está presente agua líquida en un sistema multidisolvente, en una cantidad igual a o mayor de aproximadamente el 50% en volumen del sistema de disolventes. En determinadas realizaciones, puede estar presente agua como vapor de agua o humedad ambiental.

En una realización, el disolvente no acuoso es un disolvente miscible en agua. Por ejemplo, puede estar presente agua líquida en una cantidad de aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98%, aproximadamente el 99% o aproximadamente el 100% en volumen del sistema de disolventes. En una realización, está presente agua líquida en una cantidad de entre aproximadamente el 10% y aproximadamente 50% en volumen del sistema de disolventes.

En una realización, las condiciones no anhidras incluyen un sistema de disolventes que comprende agua (por ejemplo, aproximadamente el 90% v/v) y alcohol isopropílico (por ejemplo, aproximadamente el 10% v/v). En una realización, las condiciones no anhidras incluyen un sistema de disolventes que comprende agua y etanol. En una realización, las condiciones no anhidras incluyen un sistema de disolventes que comprende agua y un disolvente miscible en agua, tal como, por ejemplo, alcohol C₁-C₄, acetona, acetonitrilo, entre otros. En una realización, un disolvente miscible en agua es un alcohol, tal como, por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol, etilenglicol, entre otros. En una realización, la razón de agua y disolvente miscible en agua en un sistema de disolventes proporcionados en el presente documento es de aproximadamente 50:1, aproximadamente 40:1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 20:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:6, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:9, aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:30, aproximadamente 1:40 o aproximadamente 1:50 v/v. En una realización, la razón de agua y disolvente miscible en agua en un sistema de disolventes proporcionados en el presente documento es de desde aproximadamente 50:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 40:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 30:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 20:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 10:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 9:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 8:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 7:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 6:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:1, desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 3:1, desde aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 1:2, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:4, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:5, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:6, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:7, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:8, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:9, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:10, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:20, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:30, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:40 o desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:50 v/v.

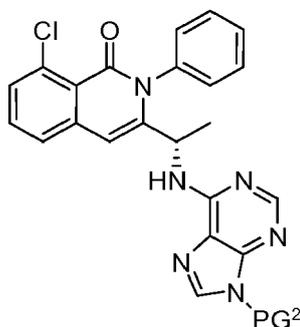
Se describe en el presente documento un método de preparación de la forma A de polimorfo de un compuesto de fórmula (I):



(I),

en el que el método comprende

- 5 (i) combinar un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia),

en la que

- 10 PG² es un grupo protector seleccionado de metilsulfonilo, metilsulfonilo sustituido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilo sustituido, benciloxycarbonilo, benciloxycarbonilo sustituido, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2-trimetilsililetoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo, 1-adamantiloxycarbonilo, 2-adamantiloxycarbonilo, alquilo, alquilo sustituido, t-butildimetilsililo, triisopropilsililo, alilo, bencilo, bencilo sustituido, hidroximetilo, metoximetilo, dietoximetilo, (2-cloroetoxi)metilo, t-butoximetilo, t-butildimetilsiloximetilo, pivaloiloximetilo, benciloximetilo, dimetilaminometilo, 2-tetrahidropiraniilo, alc oximetilo sustituido y ariloximetilo sustituido, y

- 15 en donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, cicloalcoxilo, heterocicliloxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alc oxycarbonilo, éster, éter, tio, sulfonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea, carbamato y carbonato;

- 20 con uno o más reactivos para eliminar el grupo protector PG² para formar un compuesto de fórmula (I); y

- 25 (ii) recuperar la forma A de polimorfo del compuesto de fórmula (I).

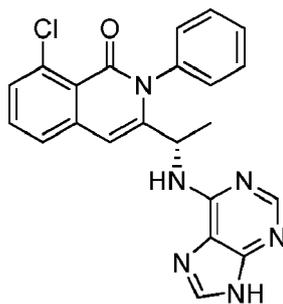
- 30 En algunas realizaciones, uno o más reactivos para eliminar el grupo protector PG² incluyen, pero no se limitan a, ácidos tales como HCl, HBr y TFA; bases de carbonato, tales como Na₂CO₃ y K₂CO₃; bases de hidróxido, tales como NaOH y KOH; bases de litio, tales como metil-litio, etil-litio, propil-litio, n-butil-litio, n-pentil-litio y n-hexil-litio; oxidantes tales como nitrato cérico amónico; condiciones de hidrogenación, tales como ciclohexadieno/negro de Pd, y H₂/Pd sobre carbono; TBAF y BF₃·Et₂O.

- 35 En algunas realizaciones, la etapa (ii) puede incluir recristalización de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato del mismo, en un sistema monodisolvente, o en un sistema multidisolvente que no contiene ni acetato de etilo ni hexano. En determinadas realizaciones, el método comprende además un etapa de disolver un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato del mismo, en un sistema monodisolvente o un sistema multidisolvente, eliminar la materia sólida residual para producir una disolución líquida, enfriar dicha disolución líquida a una velocidad para efectuar la cristalización de la forma A, y recuperar la forma A de la disolución líquida.

- 40 En determinadas realizaciones, el polimorfo recuperado es la forma A, y la etapa de recuperación implica la

recristalización de un producto de reacción en un sistema monodisolvente. En determinadas realizaciones, el polimorfo recuperado es la forma A, y la etapa de recuperar implica la recristalización del producto en un sistema de disolventes binario, terciario o mayor, entendido colectivamente como un sistema multidisolvente, en donde el sistema multidisolvente no contiene ni acetato de etilo ni hexano. En determinadas realizaciones, el polimorfo recuperado es la forma A, y la etapa de recuperar implica cristalizar en un sistema de mono o multidisolvente, en donde la cristalización implica enfriar una disolución que contiene un compuesto de fórmula (I). En determinadas realizaciones, el polimorfo recuperado es la forma A, y la etapa de recuperación implica cristalizar en un sistema de mono o multidisolvente, en donde la cristalización implica añadir un antisolvente o bien con o bien sin una etapa de enfriamiento para permitir la recuperación de la forma A.

Se describe en el presente documento un método de preparación de la forma B de polimorfo de un compuesto de fórmula (I):



(I),

comprendiendo el método la conversión térmica de un polimorfo distinto a la forma B de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato del mismo, para producir la forma B de polimorfo.

En determinadas realizaciones, un polimorfo distinto a la forma B es una forma sólida de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato del mismo (por ejemplo, una forma cristalina, una forma amorfa, o una mezcla de forma(s) cristalina(s) y/o forma(s) amorfa(s)), que no es la forma B de polimorfo de un compuesto de fórmula (I). En una realización, un polimorfo distinto a la forma B es la forma A, la forma C, la forma D, la forma E, la forma F, la forma G, la forma H, la forma I, la forma J, o una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato del mismo, o una mezcla de dos o más de los mismos.

En determinadas realizaciones, se proporcionan en el presente documento métodos de preparación de un polimorfo de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el método comprende convertir un primer polimorfo o una mezcla de polimorfos de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en un segundo polimorfo de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, los métodos comprenden exponer una composición que comprende uno o más polimorfos a condiciones suficientes para convertir al menos aproximadamente el 50% de la cantidad total de un polimorfo original o un primer polimorfo en un segundo polimorfo, y opcionalmente recuperar el segundo polimorfo.

En determinadas realizaciones, una forma sólida original o una primera forma sólida de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, contiene más de aproximadamente el 50% de polimorfo(s) distinto(s) a la forma A como primer polimorfo, y el segundo polimorfo es la forma A.

En determinadas realizaciones, la forma sólida original o una primera forma sólida de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, contiene más de aproximadamente el 50% de polimorfo(s) distinto(s) a la forma C y el segundo polimorfo es la forma C. En una realización, la conversión para formar C se realiza en condiciones no anhidras durante un periodo de tiempo suficiente para convertir al menos aproximadamente el 50% de la cantidad total de polimorfo(s) distinto(s) a la forma C en la forma C de un compuesto de fórmula (I), con una etapa opcional de recuperación de la forma C a partir de cualquier polimorfos distintos a la forma C. Condiciones no anhidras pueden incluir la exposición de la composición o forma sólida original a vapor de agua o a agua líquida. Por ejemplo, condiciones no anhidras pueden incluir la exposición de la composición o forma sólida original a una cantidad de agua líquida, o bien sola o bien con líquidos adicionales u otros componentes, para formar una suspensión espesa. En determinadas realizaciones, la composición o forma sólida original puede exponerse a vapor de agua o condiciones de humedad durante un tiempo y a una temperatura suficiente para efectuar la conversión en la forma C. En determinadas realizaciones, la composición original comprende una o más de la forma A, la forma B, la forma D, la forma E, la forma F, la forma G, la forma H, la forma I, la forma J, o una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de dos o más de los mismos. En determinadas realizaciones, la composición original comprende más de aproximadamente el 50% en peso de la forma A de polimorfo.

En determinadas realizaciones, se proporcionan en el presente documento composiciones que comprenden un polimorfo de la forma C de un compuesto de fórmula (I). En determinadas realizaciones, la composición comprende una mezcla de un primer polimorfo de la forma C de un compuesto de fórmula (I) y una o más formas adicionales de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I) y/o uno o más polimorfos diferentes de un compuesto de fórmula (I). En una mezcla de este tipo, el primer polimorfo, la forma amorfa y el uno o más polimorfos diferentes pueden estar cada uno independientemente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo tal como se da a conocer en el presente documento, y no dos sales, solvatos o hidratos son necesariamente iguales o diferentes entre sí.

En algunas realizaciones, la composición comprende una mezcla de formas de un compuesto de fórmula (I) tal como se da a conocer en el presente documento, y tiene una mayor cantidad de un primer polimorfo de la forma C de un compuesto de fórmula (I) en relación con una o más formas adicionales de un compuesto de fórmula (I) en la mezcla. En algunas realizaciones, la una o más formas adicionales de un compuesto de fórmula (I) se seleccionan de uno o más polimorfos de un compuesto de fórmula (I) que no son el mismo polimorfo que el primer polimorfo, y una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I). En una mezcla de este tipo, el primer polimorfo, la forma amorfa y el uno o más polimorfos diferentes pueden estar cada uno independientemente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo tal como se da a conocer en el presente documento, y no dos sales, solvatos o hidratos son necesariamente iguales o diferentes entre sí.

En algunas realizaciones, la composición comprende una razón en peso de más de aproximadamente 1:1, más de aproximadamente 2:1, más de aproximadamente 3:1, más de aproximadamente 4:1, más de aproximadamente 5:1, más de aproximadamente 6:1, más de aproximadamente 7:1, más de aproximadamente 8:1, más de aproximadamente 9:1, más de aproximadamente 10:1, más de aproximadamente 20:1, más de aproximadamente 30:1, más de aproximadamente 40:1, más de aproximadamente 50:1, más de aproximadamente 60:1, más de aproximadamente 70:1, más de aproximadamente 80:1, más de aproximadamente 90:1, o más de aproximadamente 99:1 de un primer polimorfo (forma C) en relación con la una o más formas adicionales de un compuesto de fórmula (I).

Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la composición comprende la forma C con respecto a polimorfo(s) distinto(s) a la forma C a una razón en peso de más de aproximadamente 1:1, más de aproximadamente 2:1, más de aproximadamente 3:1, más de aproximadamente 4:1, más de aproximadamente 5:1, más de aproximadamente 6:1, más de aproximadamente 7:1, más de aproximadamente 8:1, más de aproximadamente 9:1, más de aproximadamente 10:1, más de aproximadamente 20:1, más de aproximadamente 30:1, más de aproximadamente 40:1, más de aproximadamente 50:1, más de aproximadamente 60:1, más de aproximadamente 70:1, más de aproximadamente 80:1, más de aproximadamente 90:1 o más de aproximadamente 99:1. En determinadas realizaciones, la composición comprende un primer polimorfo de un compuesto de fórmula (I), la forma C, y está sustancialmente libre de otras formas del compuesto de fórmula (I). En determinadas realizaciones, la composición comprende la forma C y la forma A. En determinadas realizaciones, la composición comprende la forma C y la forma B. En determinadas realizaciones, la composición comprende la forma C y la forma D. En determinadas realizaciones, la composición comprende la forma C y la forma E. En determinadas realizaciones, la composición comprende la forma C y la forma F. En determinadas realizaciones, la composición comprende la forma C y la forma G. En determinadas realizaciones, la composición comprende la forma C y la forma H. En determinadas realizaciones, la composición comprende la forma C y la forma I. En determinadas realizaciones, la composición comprende la forma C y la forma J. En determinadas realizaciones, la composición comprende la forma C y una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, una forma polimórfica de un compuesto de fórmula (I) puede obtenerse mediante la disolución de un compuesto de partida de fórmula (I) (por ejemplo, una forma polimórfica diferente, una forma amorfa, o una sal, un solvato o hidrato del mismo, de cualquiera de estas entidades químicas) en un disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente puede ser una cantidad mínima requerida para disolver el compuesto de partida de fórmula (I) o bien a temperatura ambiente o bien temperatura elevada. Opcionalmente, la disolución puede filtrarse. En algunos casos, puede añadirse un antisolvente (por ejemplo, un disolvente en el que el compuesto de partida es menos soluble que en el primer disolvente) a la disolución. En el caso de una disolución de temperatura elevada, la disolución puede enfriarse de manera relativamente rápida (denominado en el presente documento "enfriamiento rápido") mediante, por ejemplo, el mantenimiento de la disolución a aproximadamente 4°C durante la noche. Otro método puede incluir enfriar la disolución hasta temperatura ambiental a una velocidad de aproximadamente 20°C/h (denominado en el presente documento "enfriamiento lento"), luego opcionalmente permitir que la disolución se equilibre durante la noche a temperatura ambiente (con o sin agitación). En algunas realizaciones, la superficie de una disolución puede rayarse con un instrumento conocido en la técnica, tal como, pero sin limitarse a, una espátula. En otras realizaciones, puede concentrarse una disolución mediante métodos conocidos en la técnica, tales como a vacío, o haciendo pasar una corriente de gas (gases inertes tales como argón o nitrógeno; aire ambiental, CO₂, etc.) y en algunos casos evaporarse hasta un nivel de sequedad. Los sólidos obtenidos mediante estos procedimientos o variantes de los mismos pueden recuperarse, por ejemplo, a través de técnicas de filtración o decantación de cualquier líquido restante. La identificación de la forma de polimorfo resultante

de un compuesto de fórmula (I), o sal, solvato, o hidrato del mismo, puede realizarse usando cualquiera de las técnicas (por ejemplo, XRPD, DSC, TGA, etc.) descritas en el presente documento y conocidas en la técnica.

Forma A

5

Un polimorfo descrito en el presente documento es la forma A de un compuesto de fórmula (I).

La figura 1 muestra una difracción de rayos X de polvo (XRPD) representativa para la forma A de polimorfo.

10 En una realización, la forma A de polimorfo puede caracterizarse mediante uno cualquiera, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de pico(s) significativo(s) de la figura 1. En una realización, la forma A de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 9,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $12,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $18,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En una realización, la forma A de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 9,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $12,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $18,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un
15 pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 15,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $19,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En otra realización, la forma A de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 9,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $12,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $15,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $18,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $19,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 9,1^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $9,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $12,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $14,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $16,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $17,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $21,1^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $21,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $24,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $26,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En una realización, la forma A de polimorfo puede caracterizarse porque tiene
20 sustancialmente todos los picos en su espectro de XRPD tal como se muestra en la figura 1.

Las figuras 12 y 22 muestran un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la forma A de polimorfo. En algunas realizaciones, la forma A de polimorfo puede caracterizarse como que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 238°C o aproximadamente 239°C . En otra realización, la forma A de polimorfo puede caracterizarse como que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 238°C o aproximadamente 239°C y un pico endotérmico a aproximadamente 280°C .
25

La figura 22 muestra un análisis termogravimétrico (TGA) para la forma A de polimorfo. La falta de característica en la traza de TGA indica que no se observó una pérdida de peso significativa tras el calentamiento.
30

En determinadas realizaciones, la forma A puede obtenerse mediante cristalización por enfriamiento rápido y lento en sistemas de un único disolvente creados mediante la disolución de la forma C en el disolvente, incluyendo, pero sin limitarse a, acetonitrilo y n-butanol. En determinadas realizaciones, la forma A puede obtenerse mediante cristalización en sistemas de disolventes binarios que comprenden acetato de etilo y hexanos. En otras
35 realizaciones, la forma A puede obtenerse mediante enfriamiento rápido y lento a partir de sistemas de disolventes binarios creado mediante la disolución de la forma C en un disolvente, tal como, pero sin limitarse a, acetona, metil etil cetona, DMF, dioxano, y luego añadiendo un antidisolvente, tal como, sin limitación, diclorometano. En una realización, la forma A también puede obtenerse a partir de suspensiones espesas en diclorometano, acetonitrilo, etanol y/o alcohol isopropílico. En una realización, la forma A puede obtenerse a partir de una suspensión espesa de la forma C, la forma D y/o la forma E en acetonitrilo.
40

En una realización, la forma A se obtiene volviendo a formar una suspensión espesa de uno o más polimorfo(s) distinto(s) a la forma A en un disolvente anhidro. En una realización, los polimorfos distintos a la forma A incluyen, sin limitación, la forma B, la forma C, la forma D, la forma E, la forma F, la forma G, la forma H, la forma I, la forma J, una forma amorfa, y mezclas de los mismos. Por ejemplo, en una realización, la forma A puede obtenerse volviendo a formar una suspensión espesa de uno o más polimorfo(s) distinto(s) a la forma A (tal como, sin limitación, la forma C o una forma amorfa) en, por ejemplo, cloroformo, diclorometano, alcohol isopropílico, etanol, o mezclas de los mismos. En otra realización, la forma A puede obtenerse volviendo a formar una suspensión espesa de una mezcla de la forma A, la forma B y la forma C en acetonitrilo. En una realización, la forma A puede obtenerse volviendo a formar una suspensión espesa de una mezcla de la forma A, la forma C, la forma D y la forma E en isopropanol. En una
45 realización, la forma A puede obtenerse mediante cristalización en un sistema multidisolvente. En una realización, la forma A puede ser un anhidrato.
50

Forma B

55

Un polimorfo descrito en el presente documento es la forma B de un compuesto de fórmula (I).

La figura 2 muestra una XRPD representativa para la forma B de polimorfo.

60 En una realización, la forma B de polimorfo puede caracterizarse mediante uno cualquiera, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de pico(s) significativo(s) de la figura 2. En una realización, la forma B de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 7,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $13,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $23,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En una realización, la forma B de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 7,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $13,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $23,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un
65 pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 14,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $15,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En otra realización, la forma B de polimorfo puede

5 caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 7,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $13,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $14,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $15,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $23,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 9,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $12,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $13,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $14,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $15,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $19,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $22,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $24,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $24,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $26,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En una realización, la forma B de polimorfo puede caracterizarse porque tiene sustancialmente todos los picos en su espectro de XRPD tal como se muestra en la figura 2.

10 La figura 13 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la forma B de polimorfo. En algunas realizaciones, la forma B de polimorfo puede caracterizarse porque tiene un pico endotérmico a de aproximadamente 280°C a aproximadamente 283°C . En una realización, el pico endotérmico de DSC es de aproximadamente 281°C . En una realización, el pico endotérmico de DSC es de aproximadamente 282°C . En una realización, el pico endotérmico de DSC es de aproximadamente 283°C .

15 En determinadas realizaciones, la forma B puede producirse a partir de la forma A tras un mantenimiento isotérmico a aproximadamente 250°C seguido por enfriamiento hasta temperatura ambiente. En una realización, la forma B puede producirse a partir de la forma C tras un procedimiento de conversión térmica similar. En determinadas realizaciones, la forma B se produce mediante conversión térmica a partir de un polimorfo distinto a la forma B, tal como, sin limitación, la forma A, la forma C, la forma D, la forma E, la forma F, la forma G, la forma H, la forma I, la forma J, una forma amorfa, y mezclas de las mismas. En una realización, la forma B puede ser un anhidrato.

20 Forma C

En una realización, un polimorfo proporcionado en el presente documento es la forma C de un compuesto de fórmula (I).

25 La figura 3 muestra una XRPD representativa para la forma C de polimorfo.

En una realización, la forma C de polimorfo puede caracterizarse mediante uno cualquiera, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de pico(s) significativo(s) de la figura 3. En una realización, la forma C puede caracterizarse porque tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 10,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $13,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En otra realización, la forma C puede caracterizarse porque tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 10,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $13,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En una realización, la forma C de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 10,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $13,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 6,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $12,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En otra realización, la forma C de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 6,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $10,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $12,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $13,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 8,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $9,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $13,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $15,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $16,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $19,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $21,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $23,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $25,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $27,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En una realización, la forma C de polimorfo puede caracterizarse porque tiene sustancialmente todos los picos en su espectro de XRPD tal como se muestra en la figura 3.

40 Las figuras 14 y 23 muestran termogramas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) a modo de ejemplo para la forma C de polimorfo. En algunas realizaciones, la forma C de polimorfo puede caracterizarse como que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 203°C . En algunas realizaciones, la forma C de polimorfo puede caracterizarse como que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 206°C o aproximadamente 208°C . En otra realización, la forma C de polimorfo puede caracterizarse como que tiene un pico endotérmico en el intervalo de aproximadamente 203°C a aproximadamente 208°C , y al menos un pico seleccionado de un pico exotérmico en el intervalo de aproximadamente 251°C a aproximadamente 254°C y un pico endotérmico en el intervalo de aproximadamente 281°C a aproximadamente 283°C . En una realización, la forma C de polimorfo puede caracterizarse como que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 208°C , un pico exotérmico a aproximadamente 254°C y un pico endotérmico a aproximadamente 283°C . La variabilidad de posiciones de picos está dentro de la observancia esperada usando este análisis termográfico tal como se describe adicionalmente más adelante en la sección de ejemplos. Por ejemplo, la posición de los picos puede verse afectada por la preparación de la muestra, la velocidad de aumento de la temperatura e instrumento utilizado, entre otros factores conocidos en la técnica.

55 En algunas realizaciones, la forma C de polimorfo puede caracterizarse mediante un análisis termogravimétrico (TGA). En una realización, puede observarse una pérdida de peso de aproximadamente el 1,7% en peso a aproximadamente 80°C y puede observarse una pérdida de peso de aproximadamente el 0,2% en peso a aproximadamente 190°C .

60 En determinadas realizaciones, la forma C se obtiene en una mezcla con polimorfos distintos a la forma C, tales como, sin limitación, la forma A, la forma B, la forma D, la forma E, la forma F, la forma G, la forma H, la forma I, la forma J, una forma amorfa, y mezclas de las mismas. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la forma C está presente como una composición que comprende además uno o más polimorfos distintos a la forma C. La cantidad de polimorfos distintos a la forma C en la composición puede variar. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la

65

- razón en peso de la forma C de polimorfo con respecto a la cantidad total de uno o más polimorfo(s) distinto(s) a la forma C es mayor de aproximadamente 7:1, mayor de aproximadamente 8:1, mayor de aproximadamente 9:1, mayor de aproximadamente 9,5:1 o mayor de aproximadamente 99:1. De manera similar, cuando se formula en composiciones farmacéuticas, pueden estar presentes diversas cantidades de polimorfo distinto a la forma C. En determinadas realizaciones, la razón en peso de la forma C de polimorfo con respecto a la cantidad total de uno o más polimorfos distintos a la forma C en una composición farmacéutica es mayor de aproximadamente 7:1, mayor de aproximadamente 8:1, mayor de aproximadamente 9:1, mayor de aproximadamente 9,5: 1 o mayor de aproximadamente 99:1.
- En determinadas realizaciones, la forma C se obtiene a partir del tratamiento final directo de la etapa de síntesis que produce el compuesto de fórmula (I), y se obtienen formas distintas de C, o se obtienen como un componente minoritario. En determinadas realizaciones, el tratamiento final de la mezcla de reacción incluye agua para eliminar cualquier sal soluble formada durante la reacción. En determinadas realizaciones, puede añadirse un cristal simiente para evitar o reducir el desengrasado del compuesto de fórmula (I). Pueden usarse cristales simiente de cualquier forma. En una realización, el cristal simiente es de la forma C de polimorfo. En determinadas realizaciones, se obtienen una o más formas distintas de C con o sin recuperación y/o purificación, seguido por la conversión posterior de la uno o más formas distintas de C para formar C.
- En determinadas realizaciones, la forma C se produce colocando la forma A en agua para formar una suspensión espesa durante aproximadamente 18-24 horas, o hasta que se ha producido una determinada cantidad de conversión de la forma A en la forma C. En determinadas realizaciones, la forma C se produce colocando la forma A en agua o un sistema de disolventes que contiene agua. Tras la exposición a agua o un sistema de disolventes que contiene agua, la combinación puede formar una suspensión espesa. La combinación de la forma A y agua o un sistema de disolventes que contiene agua puede agitarse, opcionalmente con calentamiento, hasta que se haya producido la conversión de la forma C. En determinadas realizaciones, la forma A se expone a agua y se excluyen otros disolventes. En algunas realizaciones, la forma C puede obtenerse mediante la formación de una suspensión espesa de la forma D y/o forma E en agua. En algunas realizaciones, la forma C puede obtenerse mediante la formación de una suspensión espesa de una mezcla de la forma A, la forma C, la forma D y la forma E en agua. En una realización, la forma C puede obtenerse mediante la formación de una suspensión espesa de una mezcla de la forma B y la forma C en agua.
- En determinadas realizaciones, el sistema de disolventes es un alcohol C₁-C₆ con agua. En determinadas realizaciones, el sistema de disolventes es un alcohol miscible en agua con agua. En determinadas realizaciones, el sistema de disolventes es un disolvente miscible en agua no alcohólico con agua. En determinadas realizaciones, la forma C se produce mediante enfriamiento rápido o lento a partir de sistemas de disolventes binarios, incluyendo, sin limitación, etanol, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano, acetona, dioxano, NMP, DME y DMF como disolvente primario, y un antidisolvente, tal como, sin limitación, agua. En determinadas realizaciones, el sistema de disolventes es etanol o 2-propanol con agua. En algunas realizaciones, la forma C puede obtenerse mediante la formación de una suspensión espesa de una mezcla de la forma A, la forma B y la forma C en etanol y agua.
- Cuando se usa un disolvente además de agua, la razón de disolvente con respecto a agua puede variar desde aproximadamente 100/1 hasta aproximadamente 1/100. Por ejemplo, la razón de disolvente con respecto a agua puede seleccionarse de aproximadamente 100/1, aproximadamente 90/1, aproximadamente 80/1, aproximadamente 70/1, aproximadamente 60/1, aproximadamente 50/1, aproximadamente 40/1, aproximadamente 30/1, aproximadamente 20/1, aproximadamente 10/1, aproximadamente 9/1, aproximadamente 8/1, aproximadamente 7/1, aproximadamente 6/1, aproximadamente 5/1, aproximadamente 4/1, aproximadamente 3/1, aproximadamente 2/1, aproximadamente 1,5/1, aproximadamente 1/1, aproximadamente 1/1,5, aproximadamente 1/2, aproximadamente 1/3, aproximadamente 1/4, aproximadamente 1/5, aproximadamente 1/6, aproximadamente 1/7, aproximadamente 1/8, aproximadamente 1/9, aproximadamente 1/10, aproximadamente 1/20, aproximadamente 1/30, aproximadamente 1/40, aproximadamente 1/50, aproximadamente 1/60, aproximadamente 1/70, aproximadamente 1/80, aproximadamente 1/90 y aproximadamente 1/100. En determinadas realizaciones, la razón de etanol o alcohol isopropílico con respecto a agua puede ser de aproximadamente 7/4, aproximadamente 9/7, aproximadamente 7/10, o similar. La cantidad total de disolvente o sistema de disolvente puede seleccionarse de aproximadamente 0,1 volúmenes (por ejemplo, litros/kg), aproximadamente 0,5 volúmenes, aproximadamente 1 volumen, aproximadamente 2 volúmenes, aproximadamente 3 volúmenes, aproximadamente 4 volúmenes, aproximadamente 5 volúmenes, aproximadamente 6 volúmenes, aproximadamente 7 volúmenes, aproximadamente 8 volúmenes, aproximadamente 9 volúmenes, aproximadamente 10 volúmenes, aproximadamente 11 volúmenes, aproximadamente 12 volúmenes, aproximadamente 13 volúmenes, aproximadamente 14 volúmenes, aproximadamente 15 volúmenes, aproximadamente 16 volúmenes, aproximadamente 17 volúmenes, aproximadamente 18 volúmenes, aproximadamente 19 volúmenes, aproximadamente 20 volúmenes, aproximadamente 30 volúmenes, aproximadamente 40 volúmenes, aproximadamente 50 volúmenes o más. En determinadas realizaciones, el sistema de disolventes es etanol/agua. En determinadas realizaciones, el sistema de disolventes es alcohol isopropílico/agua.
- En algunas realizaciones, un método de preparación de la forma C incluye preparar una suspensión espesa de la forma C en diclorometano para efectuar un cambio de polimorfo para formar A. Después de la recuperación de los

sólidos mediante filtración, la forma A de polimorfo puede añadirse a agua para formar una suspensión espesa. Después de agitar durante un periodo de tiempo, (por ejemplo, aproximadamente 3-12 horas), la suspensión espesa puede filtrarse y la forma C de polimorfo puede recuperarse.

- 5 En determinadas realizaciones, la forma C se obtiene mediante recristalización de una forma distinta de C, incluyendo disolución completa de la forma distinta de C seguido por filtración para eliminar cualquier partícula insoluble, y posterior cristalización para producir la forma C. En determinadas realizaciones, no se realiza disolución completa ni filtración, en cuyo caso se forma una suspensión espesa que se convierte en la forma C sin disolución completa de una o más formas distintas de C. En una realización, la forma C puede obtenerse mediante
10 cristalización en un sistema multidisolvente. En algunas realizaciones, la forma C presenta mejores propiedades de flujo que las de la forma A. En determinadas realizaciones, la forma C es un hidrato con canales.

Forma D

- 15 Un polimorfo descrito en el presente documento es la forma D de un compuesto de fórmula (I).

La figura 4 muestra una XRPD representativa para la forma D de polimorfo.

- 20 En una realización, la forma D de polimorfo puede caracterizarse mediante uno cualquiera, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de pico(s) significativo(s) de la figura 4. En una realización, la forma D de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 11,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $17,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $22,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En una realización, la forma D de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 11,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $17,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $22,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 9,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $18,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En otra realización, la forma D de polimorfo puede
25 caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 9,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $11,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $17,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $18,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $22,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 9,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $12,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $15,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $16,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $16,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $18,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $19,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $20,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $24,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $29,3^\circ (60,2^\circ)$. En una realización, la forma D de polimorfo puede caracterizarse porque tiene sustancialmente todos los picos en su espectro de XRPD tal como se muestra en la figura 4.

- 30 La figura 15 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la forma D de polimorfo. En algunas realizaciones, la forma D de polimorfo puede caracterizarse como que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 260°C . En otra realización, la forma D de polimorfo puede caracterizarse como que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 260°C y un pico endotérmico a aproximadamente 283°C .

- 35 En algunas realizaciones, la forma D de polimorfo puede caracterizarse mediante análisis termogravimétrico (TGA). En una realización, puede observarse una pérdida de peso de aproximadamente el 0,2% en peso a aproximadamente 150°C .

- 40 En determinadas realizaciones, la forma D puede obtenerse mediante cristalización por enfriamiento rápido en un sistema de un único disolvente, incluyendo, pero sin limitarse a, tetrahidrofurano, metil etil cetona, dioxano o dimetilformamida. En determinadas realizaciones, la forma D puede obtenerse mediante cristalización por enfriamiento lento en un sistema de un único disolvente, incluyendo, pero sin limitarse a, tetrahidrofurano, metil etil cetona o dioxano. En una realización, la forma D puede obtenerse mediante la formación de una suspensión espesa de la forma C y/o la forma E en metil etil cetona. En una realización, la forma D puede obtenerse mediante la formación de una suspensión espesa de una mezcla de la forma A, la forma B y la forma C en metil etil cetona. En otra realización, la forma D puede obtenerse mediante la formación de una suspensión espesa de una mezcla de la forma B y la forma D en metil etil cetona.

- 50 En determinadas realizaciones, la forma D puede obtenerse mediante cristalización por enfriamiento rápido en sistema de disolventes binario con, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano o DMF como disolvente primario y un antidisolvente, tal como, sin limitación, MTBE. En determinadas realizaciones, la forma D puede obtenerse mediante cristalización por enfriamiento rápido en un sistema de disolventes binario con, por ejemplo, tetrahidrofurano, isopropanol o DMF como disolvente primario y un antidisolvente, tal como, sin limitación, tolueno. En una realización,
55 la forma D puede obtenerse mediante cristalización por enfriamiento rápido en un sistema de disolventes binario con, por ejemplo, tetrahidrofurano como disolvente primario y diclorometano como antidisolvente. En determinadas realizaciones, la forma D puede obtenerse mediante cristalización por enfriamiento lento a partir de un sistema de disolventes binario con, por ejemplo, metil etil cetona o DMF como disolvente primario y MTBE como antidisolvente. En determinadas realizaciones, la forma D puede obtenerse mediante cristalización por enfriamiento lento a partir de un sistema de disolventes binario con, por ejemplo, tetrahidrofurano o DME como disolvente primario y diclorometano como antidisolvente. En determinadas realizaciones, la forma D puede obtenerse mediante cristalización por enfriamiento lento a partir de un sistema de disolventes binario con, por ejemplo, isopropanol, NNP, o DME como disolvente primario y tolueno como antidisolvente.

- 65 En una realización, la forma D puede obtenerse mediante cristalización en un sistema multidisolvente. En

determinadas realizaciones, la forma D puede estar formada por una suspensión espesa en metil etil cetona de un polimorfo distinto a la forma D, tal como, sin limitación, las formas A, B, C o E. En una realización, la forma D puede ser un anhidrato.

5 Forma E

Un polimorfo descrito en el presente documento es la forma E de un compuesto de fórmula (I).

La figura 5 muestra una XRPD representativa para la forma E de polimorfo.

En una realización, la forma E de polimorfo puede caracterizarse mediante uno cualquiera, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de pico(s) significativo(s) de la figura 5. En una realización, la forma E de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 6,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $9,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En una realización, la forma E de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 6,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $9,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 12,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $13,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En otra realización, la forma E de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 6,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $9,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $12,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $13,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 12,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $13,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $14,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $15,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $17,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $18,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $22,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $23,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $24,1^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $26,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En una realización, la forma E de polimorfo puede caracterizarse porque tiene sustancialmente todos los picos en su espectro de XRPD tal como se muestra en la figura 5.

La figura 16 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la forma E de polimorfo. En algunas realizaciones, la forma E de polimorfo puede caracterizarse como que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 131°C , un pico endotérmico a aproximadamente 263°C , un pico exotérmico a aproximadamente 267°C y un pico endotérmico a aproximadamente 282°C .

En algunas realizaciones, la forma E de polimorfo puede caracterizarse mediante análisis termogravimétrico (TGA). En una realización, puede observarse una pérdida de peso de aproximadamente el 0,7% en peso a aproximadamente 80°C y puede observarse una pérdida de peso de aproximadamente el 1,3% en peso a aproximadamente 130°C .

En determinadas realizaciones, la forma E puede obtenerse a partir de la forma A mediante cristalización por enfriamiento lento en un sistema de un único disolvente con, por ejemplo, metanol. En determinadas realizaciones, la forma E puede obtenerse mediante cristalización por enfriamiento o bien rápido o bien lento en un sistema de disolventes binario con, por ejemplo, metanol como disolvente primario y agua como antidisolvente. En una realización, la forma E puede obtenerse mediante cristalización en un sistema multidisolvente. En una realización, la forma E puede ser un anhidrato.

40 Forma F

Un polimorfo descrito en el presente documento es la forma F de un compuesto de fórmula (I).

La figura 6 muestra una XRPD representativa para la forma F de polimorfo.

En una realización, la forma F de polimorfo puede caracterizarse mediante uno cualquiera, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de pico(s) significativo(s) de la figura 6. En una realización, la forma F de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 9,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $17,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En una realización, la forma F de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 9,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $17,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 14,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $19,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En otra realización, la forma F de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 9,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $14,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $17,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $19,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 12,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $16,1^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $16,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $17,1^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $20,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $21,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $22,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $24,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $25,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $25,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En una realización, la forma F de polimorfo puede caracterizarse porque tiene sustancialmente todos los picos en su espectro de XRPD tal como se muestra en la figura 6.

Las figuras 17 y 24 muestran análisis de endotermas por calorimetría diferencial de barrido (DSC) a modo de ejemplo para la forma F. En algunas realizaciones, la forma F de polimorfo puede caracterizarse como que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 181°C , un pico endotérmico a aproximadamente 160°C , un pico exotérmico a aproximadamente 266°C y un pico endotérmico a aproximadamente 282°C .

La figura 24 muestra un análisis termogravimétrico (TGA) para la forma F de polimorfo. En algunas realizaciones, la forma F de polimorfo puede caracterizarse mediante TGA. En una realización, puede observarse una pérdida de peso de aproximadamente el 15,8% en peso a aproximadamente 150°C , y puede observarse una pérdida de peso

de aproximadamente el 2,8% en peso a aproximadamente 180°C.

En determinadas realizaciones, la forma F puede obtenerse mediante cristalización por enfriamiento rápido en un sistema de disolventes binario con, por ejemplo, NMP como disolvente primario y MBTE como antidisolvente. En determinadas realizaciones, la forma F puede obtenerse mediante cristalización por enfriamiento lento en un sistema de disolventes binario con, por ejemplo, NMP como disolvente primario y MBTE como antidisolvente. En algunas realizaciones, la forma F es un solvato de NMP. En determinadas realizaciones, puede estar presente MTBE como antidisolvente. En una realización, la forma F puede obtenerse mediante cristalización en un sistema multidisolvente.

10 Forma G

Un polimorfo descrito en el presente documento es la forma G de un compuesto de fórmula (I).

La figura 7 muestra una XRPD representativa para la forma G de polimorfo.

En una realización, la forma G de polimorfo puede caracterizarse mediante uno cualquiera, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de pico(s) significativo(s) de la figura 7. En una realización, la forma G de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 6,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $9,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $19,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En una realización, la forma G de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 6,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $9,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $19,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 10,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $19,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En otra realización, la forma G de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 6,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $9,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $10,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $19,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $19,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 13,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $15,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $15,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $17,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $20,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $21,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $22,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $23,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $24,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $25,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En una realización, la forma G de polimorfo puede caracterizarse porque tiene sustancialmente todos los picos en su espectro de XRPD tal como se muestra en la figura 7.

La figura 18 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la forma G de polimorfo. En algunas realizaciones, la forma G de polimorfo puede caracterizarse como que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 162°C. En otra realización, la forma G de polimorfo puede caracterizarse como que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 162°C, un pico exotérmico a aproximadamente 241°C y un pico endotérmico a aproximadamente 281°C.

En algunas realizaciones, la forma G de polimorfo puede caracterizarse mediante análisis termogravimétrico (TGA). En una realización, puede observarse una pérdida de peso de aproximadamente el 18,5% en peso a aproximadamente 160°C.

En determinadas realizaciones, la forma G puede obtenerse mediante cristalización por enfriamiento rápido en un sistema de disolventes binario con, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico o metanol como disolvente primario. En determinadas realizaciones, MTBE puede estar presente como antidisolvente. En una realización, la forma G es un solvato de MTBE. En una realización, la forma G puede obtenerse mediante cristalización en un sistema multidisolvente.

45 Forma H

Un polimorfo descrito en el presente documento es la forma H de un compuesto de fórmula (I).

La figura 8 muestra una XRPD representativa para la forma H de polimorfo.

En una realización, la forma H de polimorfo puede caracterizarse mediante uno cualquiera, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de pico(s) significativo(s) de la figura 8. En una realización, la forma H de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 8,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $9,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $14,1^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En una realización, la forma H de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 8,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $9,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $14,1^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 17,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $18,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En otra realización, la forma H de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 8,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $9,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $14,1^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $17,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $18,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 7,1^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $10,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $11,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $11,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $16,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $18,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $18,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $20,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $21,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En una realización, la forma H de polimorfo puede caracterizarse porque tiene sustancialmente todos los picos en su espectro de XRPD tal como se muestra en la figura 8.

La figura 19 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la forma H de polimorfo. En algunas realizaciones, la forma H de polimorfo puede caracterizarse como que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 128°C y un pico endotérmico a aproximadamente 258°C. En otra realización, la forma H de polimorfo puede caracterizarse como que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 128°C, un pico endotérmico

a aproximadamente 258°C y un pico endotérmico a aproximadamente 282°C.

En algunas realizaciones, la forma H de polimorfo puede caracterizarse mediante análisis termogravimétrico (TGA). En una realización, puede observarse una pérdida de peso de aproximadamente el 7,5% en peso a aproximadamente 130°C.

En determinadas realizaciones, la forma H puede obtenerse mediante cristalización por enfriamiento lento en un sistema de disolventes binario con, por ejemplo, dioxano como disolvente primario, y un antisolvente, tal como, sin limitación, MTBE. En una realización, la forma H es un solvato de MTBE. En una realización, la forma H puede obtenerse mediante cristalización en un sistema multidisolvente.

Forma I

Un polimorfo descrito en el presente documento es la forma I de un compuesto de fórmula (I).

La figura 9 muestra una XRPD representativa para la forma I de polimorfo.

En una realización, la forma I de polimorfo puede caracterizarse mediante uno cualquiera, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de pico(s) significativo(s) de la figura 9. En una realización, la forma I de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 9,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $19,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En una realización, la forma I de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 9,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $19,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 11,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $14,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En otra realización, la forma I de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 9,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $11,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $14,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $19,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 9,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $14,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $15,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $16,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $17,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $18,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $21,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $22,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $29,1^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $34,1^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En una realización, la forma I de polimorfo puede caracterizarse porque tiene sustancialmente todos los picos en su espectro de XRPD tal como se muestra en la figura 9.

La figura 20 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la forma I de polimorfo. En algunas realizaciones, la forma I de polimorfo puede caracterizarse como que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 208°C y un pico endotérmico a aproximadamente 263°C.

En algunas realizaciones, la forma I de polimorfo puede caracterizarse mediante análisis termogravimétrico (TGA). En una realización, puede observarse una pérdida de peso de aproximadamente el 10,5% en peso a aproximadamente 130°C y puede observarse una pérdida de peso de aproximadamente el 0,8% en peso a aproximadamente 200°C.

En determinadas realizaciones, la forma I puede obtenerse mediante cristalización por enfriamiento lento en un sistema de disolventes binario, incluyendo, sin limitación, acetona, MEK o dioxano como disolvente primario, y un antisolvente, tal como, sin limitación, tolueno. En una realización, la forma I es solvato de hemitolueno. En una realización, la forma I puede obtenerse mediante cristalización en un sistema multidisolvente.

Forma J

Un polimorfo descrito en el presente documento es la forma J de un compuesto de fórmula (I).

La figura 10 muestra una XRPD representativa para la forma J de polimorfo.

En una realización, la forma J de polimorfo puede caracterizarse mediante uno cualquiera, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de pico(s) significativo(s) de la figura 10. En una realización, la forma J de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 9,1^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $17,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $18,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En una realización, la forma J de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 9,1^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $17,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $18,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 16,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $17,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En otra realización, la forma J de polimorfo puede caracterizarse como que tiene al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 9,1^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $16,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $17,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $17,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $18,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 9,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $10,1^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $10,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $14,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $14,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $15,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $16,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $19,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $24,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$. En una realización, la forma J de polimorfo puede caracterizarse porque tiene sustancialmente todos los picos en su espectro de XRPD tal como se muestra en la figura 10.

La figura 21 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la forma J de polimorfo. En algunas realizaciones, la forma J de polimorfo puede caracterizarse como que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 259°C. En otra realización, la forma J de polimorfo puede caracterizarse como que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 121°C, un pico endotérmico a aproximadamente 185°C, un pico endotérmico a

aproximadamente 259°C y un pico endotérmico a aproximadamente 282°C.

En algunas realizaciones, la forma J de polimorfo puede caracterizarse mediante análisis termogravimétrico (TGA). En una realización, puede observarse una pérdida de peso de aproximadamente el 10,8% en peso a aproximadamente 100°C.

En determinadas realizaciones, la forma J puede obtenerse mediante cristalización por enfriamiento lento en un sistema de disolventes binario, incluyendo, sin limitación, DMF como disolvente primario, y un antidisolvente, tal como, sin limitación, tolueno. En una realización, la forma J es un solvato de hemitolueno. En una realización, la forma J puede obtenerse mediante cristalización en un sistema multidisolvente.

Formas amorfas

En el presente documento se describe una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I).

La figura 11 muestra una XRPD representativa para una forma amorfa. La falta de picos de difracción indica la falta de cristalinidad en la forma amorfa.

En una realización, una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede prepararse mediante disolución de una forma cristalina seguido por eliminación de disolvente en condiciones en las que no se forman cristales estables. Por ejemplo, puede producirse solidificación mediante eliminación rápida de disolvente, mediante adición rápida de un antidisolvente (provocando que la forma amorfa precipite fuera de la disolución), o mediante interrupción física del proceso de cristalización. También pueden usarse procedimientos de trituración. En otras realizaciones, puede prepararse una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, usando un proceso o procedimiento descrito en otra parte en el presente documento.

En determinadas realizaciones, puede obtenerse una forma amorfa mediante enfriamiento rápido a partir de un sistema de un único disolvente, tal como, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, alcohol t-amílico, n-butanol, metanol, acetona, acetato de etilo o ácido acético. En determinadas realizaciones, puede obtenerse una forma amorfa mediante enfriamiento lento a partir de un sistema de un único disolvente, tal como, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, alcohol t-amílico o acetato de etilo.

En determinadas realizaciones, puede obtenerse una forma amorfa mediante enfriamiento rápido a partir de un sistema de disolventes binario, por ejemplo, con acetona o DME como disolvente primario. En determinadas realizaciones, puede obtenerse una forma amorfa mediante enfriamiento lento a partir de un sistema de disolventes binario, por ejemplo, con etanol, alcohol isopropílico, THF, acetona o metanol como disolvente primario. En algunas realizaciones, puede obtenerse una forma amorfa mediante disolución de un compuesto de fórmula (I) en t-butanol y agua a temperatura elevada, seguido por procedimientos de enfriamiento para proporcionar una forma sólida amorfa.

En algunas realizaciones, el compuesto amorfo de fórmula (I) es una sal, solvato o hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto amorfo de fórmula (I) es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el compuesto amorfo de fórmula (I) puede contener una cantidad de uno o más compuestos cristalinos o parcialmente cristalinos de fórmula (I). Los ejemplos no limitativos incluyen compuestos amorfos de fórmula (I) que contienen menos de aproximadamente el 10% de uno o más compuestos cristalinos o parcialmente cristalinos de fórmula (I), menos de aproximadamente el 9% de uno o más compuestos cristalinos o parcialmente cristalinos de fórmula (I), menos de aproximadamente el 8% de uno o más compuestos cristalinos o parcialmente cristalinos de fórmula (I), menos de aproximadamente el 7% de uno o más compuestos cristalinos o parcialmente cristalinos de fórmula (I), menos de aproximadamente el 6% de uno o más compuestos cristalinos o parcialmente cristalinos de fórmula (I), menos de aproximadamente el 5% de uno o más compuestos cristalinos o parcialmente cristalinos de fórmula (I), menos de aproximadamente el 4% de uno o más compuestos cristalinos o parcialmente cristalinos de fórmula (I), menos de aproximadamente el 3% de uno o más compuestos cristalinos o parcialmente cristalinos de fórmula (I), menos de aproximadamente el 2% de uno o más compuestos cristalinos o parcialmente cristalinos de fórmula (I), menos de aproximadamente el 1% de uno o más compuestos cristalinos o parcialmente cristalinos de fórmula (I), menos de aproximadamente el 0,5% de uno o más compuestos cristalinos o parcialmente cristalinos de fórmula (I), menos de aproximadamente el 0,1% de uno o más compuestos cristalinos o parcialmente cristalinos de fórmula (I) y menos de aproximadamente el 0,01% de uno o más compuestos cristalinos o parcialmente cristalinos de fórmula (I). En algunas realizaciones, el compuesto amorfo de fórmula (I), o una sal, solvato o hidrato del mismo, contiene uno o más compuestos parcialmente cristalinos, o una sal, solvato o hidrato de los mismos. En algunas realizaciones, el compuesto amorfo de fórmula (I), o una sal, solvato o hidrato del mismo, contiene uno o más compuestos cristalinos de fórmula (I), o una sal, solvato o hidrato de los mismos.

Formas de sal

En determinadas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) proporcionado en el presente documento es una sal

farmacéuticamente aceptable, o un solvato o hidrato del mismo. En una realización, pueden formarse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de un compuesto proporcionado en el presente documento con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que pueden derivarse las sales incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos de los que pueden derivarse las sales incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. En otras realizaciones, si es aplicable, pueden formarse sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de un compuesto proporcionado en el presente documento con bases orgánicas e inorgánicas. Las bases inorgánicas de las que pueden derivarse las sales incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las bases orgánicas de las que pueden derivarse las sales incluyen, pero no se limitan a, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico y similares. Las bases a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, trietilamina y etanolamina. En algunas realizaciones, una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable es sal de amonio, potasio, sodio, calcio o magnesio. En una realización, sales dobles (es decir, dos contraiones) y sales superiores (por ejemplo, tres o más contraiones) quedan abarcadas dentro del significado de sales farmacéuticamente aceptables.

En determinadas realizaciones, pueden formarse sales de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, con ácido L-tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido D-glucarónico, ácido etano-1,2-disulfónico (EDSA), ácido 2-naftalenosulfónico (NSA), ácido clorhídrico (HCl) (mono y bis), ácido bromhídrico (HBr), ácido cítrico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico (NDSA), ácido DL-mandélico, ácido fumárico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico (MSA), ácido bencenosulfónico (BSA), ácido etanosulfónico (ESA), ácido L-málico, ácido fosfórico y ácido aminoetanosulfónico (taurina).

III. COMPOSICIONES

En el presente documento se proporcionan composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, que comprenden la forma C de polimorfo del compuesto de fórmula (I), o sus formas farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo tal como se proporciona en el presente documento. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden la forma C de polimorfo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden la forma C de polimorfo y la forma A de polimorfo, o sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de las mismas, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en las que la razón de la forma C de polimorfo con respecto a la forma A de polimorfo es mayor de aproximadamente 9:1. En otras realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden la forma C de polimorfo y al menos un polimorfo distinto de la forma C seleccionado de la forma A, la forma B, la forma D, la forma E, la forma F, la forma G, la forma H, la forma I, la forma J, o una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o hidrato del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En determinadas realizaciones, la razón de un polimorfo, tal como forma C, con respecto a todos los demás polimorfos en una composición proporcionada en el presente documento puede ser mayor de aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1 o más.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se formulan normalmente para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento (por ejemplo, un polimorfo particular proporcionado en el presente documento) como principio activo, o sales, hidratos, solvatos, quelatos, ésteres, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas contienen una o más sales, solvatos, hidratos y/o complejos de coordinación farmacéuticamente aceptables de los mismos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como portadores (incluyendo cargas y diluyentes sólidos inertes), diluyentes (incluyendo disolución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos), potenciadores de la penetración, solubilizadores y/o adyuvantes.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden administrarse solas o en combinación con uno o más de otros agentes, que también se administran normalmente en forma de una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, un polimorfo proporcionado en el presente documento y otros(s) agente(s) pueden mezclarse para dar una preparación o ambos componentes pueden formularse para dar preparaciones separadas para usarlas en combinación por separado o al mismo tiempo.

En una realización, la administración de polimorfos o composiciones farmacéuticas proporcionados en el presente documento puede realizarse mediante cualquier método que permita la administración de polimorfos o composiciones farmacéuticas al sitio de acción. Estos métodos incluyen, por ejemplo, vías orales, vías

intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal o infusión), vías tópicas (por ejemplo, aplicación transdérmica), administración rectal, mediante administración local por medio de catéter o endoprótesis o mediante inhalación. En una realización, también pueden administrarse polimorfos por vía intraadiposa o intratecal.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse especialmente para su administración en forma sólida o líquida, incluyendo las adaptadas para lo siguiente: administración oral, por ejemplo, dosificadores (disoluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos (por ejemplo, los dirigidos para absorción bucal, sublingual y sistémica), cápsulas, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua y vías intraduodenales; administración parenteral, incluyendo intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal o por infusión como, por ejemplo, una disolución o suspensión estéril, o formulación de liberación sostenida; aplicación tópica, por ejemplo, como crema, pomada o parche de liberación controlada o pulverización aplicado a la piel; por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como óvulo vaginal, crema, endoprótesis o espuma; por vía sublingual; por vía ocular; por vía pulmonar; administración local mediante catéter o endoprótesis; por vía intratecal o por vía nasal.

Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en composiciones farmacéuticas incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceite vegetal, tal como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Puede mantenerse una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, lubricantes y/o antioxidantes. La prevención de la acción de microorganismos sobre los compuestos descritos en el presente documento puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol-sorbico y similares. En algunas realizaciones, las composiciones dadas a conocer en el presente documento incluyen agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, puede provocarse la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

Los métodos de preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto descrito en el presente documento y/o el compuesto quimioterápico con el portador y, opcionalmente, uno o más componentes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto.

En la técnica se conocen bien preparaciones para tales composiciones farmacéuticas. Véase, por ejemplo, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, décima edición, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Tailor, eds., Principles of Drug Action, tercera edición, Churchill Livingstone, Nueva York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, novena edición, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, décima edición, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20ª ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, trigésimosegunda edición (The Pharmaceutical Press, Londres, 1999). Excepto en la medida en que cualquier medio excipiente convencional sea incompatible con los compuestos proporcionados en el presente documento, tal como produciendo cualquier efecto biológico no deseado o interaccionando de otro modo de una manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que el uso del excipiente está dentro del alcance de esta divulgación.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los polimorfos proporcionados en el presente documento en una composición proporcionada en el presente documento es de menos de aproximadamente el 100%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 19%, aproximadamente el 18%, aproximadamente el 17%, aproximadamente el 16%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 14%, aproximadamente el 13%, aproximadamente el 12%, aproximadamente el 11%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 0,4%, aproximadamente el 0,3%, aproximadamente el 0,2%, aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,09%, aproximadamente el 0,08%, aproximadamente el 0,07%, aproximadamente el 0,06%, aproximadamente el 0,05%, aproximadamente el 0,04%, aproximadamente el 0,03%, aproximadamente el 0,02%, aproximadamente el 0,01%, aproximadamente el 0,009%, aproximadamente el 0,008%, aproximadamente el 0,007%, aproximadamente el 0,006%, aproximadamente el 0,005%, aproximadamente el 0,004%, aproximadamente el 0,003%, aproximadamente el 0,002%, aproximadamente el 0,001%, aproximadamente el 0,0009%, aproximadamente el 0,0008%, aproximadamente el 0,0007%, aproximadamente el 0,0006%, aproximadamente el

0,0005%, aproximadamente el 0,0004%, aproximadamente el 0,0003%, aproximadamente el 0,0002% o aproximadamente el 0,0001% p/p, p/v o v/v.

5 En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los polimorfos proporcionados en el presente documento en una composición proporcionada en el presente documento es mayor de aproximadamente el 90%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 19,75%, aproximadamente el 19,50%, aproximadamente el 19,25%, aproximadamente el 19%, aproximadamente el 18,75%, aproximadamente el 18,50%, aproximadamente el 18,25%, aproximadamente el 18%, aproximadamente el 17,75%,
 10 aproximadamente el 17,50%, aproximadamente el 17,25%, aproximadamente el 17%, aproximadamente el 16,75%, aproximadamente el 16,50%, aproximadamente el 16,25%, aproximadamente el 16%, aproximadamente el 15,75%, aproximadamente el 15,50%, aproximadamente el 15,25%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 14,75%, aproximadamente el 14,50%, aproximadamente el 14,25%, aproximadamente el 14%, aproximadamente el 13,75%, aproximadamente el 13,50%, aproximadamente el 13,25%, aproximadamente el 13%, aproximadamente el 12,75%,
 15 aproximadamente el 12,50%, aproximadamente el 12,25%, aproximadamente el 12%, aproximadamente el 11,75%, aproximadamente el 11,50%, aproximadamente el 11,25%, aproximadamente el 11%, aproximadamente el 10,75%, aproximadamente el 10,50%, aproximadamente el 10,25%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 9,75%, aproximadamente el 9,50%, aproximadamente el 9,25%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 8,75%, aproximadamente el 8,50%, aproximadamente el 8,25%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 7,75%,
 20 aproximadamente el 7,50%, aproximadamente el 7,25%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 6,75%, aproximadamente el 6,50%, aproximadamente el 6,25%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 5,75%, aproximadamente el 5,50%, aproximadamente el 5,25%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 4,75%, aproximadamente el 4,50%, aproximadamente el 4,25%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 3,75%, aproximadamente el 3,50%, aproximadamente el 3,25%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 2,75%,
 25 aproximadamente el 2,50%, aproximadamente el 2,25%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 1,75%, aproximadamente el 1,50%, aproximadamente el 1,25%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 0,4%, aproximadamente el 0,3%, aproximadamente el 0,2%, aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,09%, aproximadamente el 0,08%, aproximadamente el 0,07%, aproximadamente el 0,06%, aproximadamente el 0,05%, aproximadamente el 0,04%, aproximadamente el 0,03%, aproximadamente el 0,02%,
 30 aproximadamente el 0,01%, aproximadamente el 0,009%, aproximadamente el 0,008%, aproximadamente el 0,007%, aproximadamente el 0,006%, aproximadamente el 0,005%, aproximadamente el 0,004%, aproximadamente el 0,003%, aproximadamente el 0,002%, aproximadamente el 0,001%, aproximadamente el 0,0009%, aproximadamente el 0,0008%, aproximadamente el 0,0007%, aproximadamente el 0,0006%, aproximadamente el 0,0005%, aproximadamente el 0,0004%, aproximadamente el 0,0003%, aproximadamente el 0,0002% o
 35 aproximadamente el 0,0001% p/p, p/v o v/v.

40 En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los polimorfos proporcionados en el presente documento en una composición proporcionada en el presente documento está en un intervalo de desde aproximadamente el 0,0001% hasta aproximadamente el 50%, desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 40 %, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 30%, desde aproximadamente el 0,02% hasta aproximadamente el 29%, desde aproximadamente el 0,03% hasta aproximadamente el 28%, desde aproximadamente el 0,04% hasta aproximadamente el 27%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 26%, desde aproximadamente el 0,06% hasta aproximadamente el 25%, desde aproximadamente el 0,07% hasta aproximadamente el 24%, desde
 45 aproximadamente el 0,08% hasta aproximadamente el 23%, desde aproximadamente el 0,09% hasta aproximadamente el 22%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 21%, desde aproximadamente el 0,2% hasta aproximadamente el 20%, desde aproximadamente el 0,3% hasta aproximadamente el 19%, desde aproximadamente el 0,4% hasta aproximadamente el 18%, desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 17%, desde aproximadamente el 0,6% hasta
 50 aproximadamente el 16%, desde aproximadamente el 0,7% hasta aproximadamente el 15%, desde aproximadamente el 0,8% hasta aproximadamente el 14%, desde aproximadamente el 0,9% hasta aproximadamente el 12%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 10% p/p, p/v, o v/v.

55 En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los polimorfos proporcionados en el presente documento en una composición proporcionada en el presente documento está en un intervalo de desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 10%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 5%, desde aproximadamente el 0,02% hasta aproximadamente el 4,5%, desde aproximadamente el 0,03% hasta aproximadamente el 4%, desde aproximadamente el 0,04% hasta aproximadamente el 3,5%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 3%, desde
 60 aproximadamente el 0,06% hasta aproximadamente el 2,5%, desde aproximadamente el 0,07% hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 0,08% hasta aproximadamente el 1,5%, desde aproximadamente el 0,09% hasta aproximadamente el 1%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,9% p/p, p/v o v/v.

65 En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más de los polimorfos proporcionados en el presente documento en una composición proporcionada en el presente documento es igual a o de menos de aproximadamente 10 g,

aproximadamente 9,5 g, aproximadamente 9,0 g, aproximadamente 8,5 g, aproximadamente 8,0 g,
 aproximadamente 7,5 g, aproximadamente 7,0 g, aproximadamente 6,5 g, aproximadamente 6,0 g,
 aproximadamente 5,5 g, aproximadamente 5,0 g, aproximadamente 4,5 g, aproximadamente 4,0 g,
 aproximadamente 3,5 g, aproximadamente 3,0 g, aproximadamente 2,5 g, aproximadamente 2,0 g,
 5 aproximadamente 1,5 g, aproximadamente 1,0 g, aproximadamente 0,95 g, aproximadamente 0,9 g,
 aproximadamente 0,85 g, aproximadamente 0,8 g, aproximadamente 0,75 g, aproximadamente 0,7 g,
 aproximadamente 0,65 g, aproximadamente 0,6 g, aproximadamente 0,55 g, aproximadamente 0,5 g,
 aproximadamente 0,45 g, aproximadamente 0,4 g, aproximadamente 0,35 g, aproximadamente 0,3 g,
 aproximadamente 0,25 g, aproximadamente 0,2 g, aproximadamente 0,15 g, aproximadamente 0,1 g,
 10 aproximadamente 0,09 g, aproximadamente 0,08 g, aproximadamente 0,07 g, aproximadamente 0,06 g,
 aproximadamente 0,05 g, aproximadamente 0,04 g, aproximadamente 0,03 g, aproximadamente 0,02 g,
 aproximadamente 0,01 g, aproximadamente 0,009 g, aproximadamente 0,008 g, aproximadamente 0,007 g,
 aproximadamente 0,006 g, aproximadamente 0,005 g, aproximadamente 0,004 g, aproximadamente 0,003 g,
 aproximadamente 0,002 g, aproximadamente 0,001 g, aproximadamente 0,0009 g, aproximadamente 0,0008 g,
 15 aproximadamente 0,0007 g, aproximadamente 0,0006 g, aproximadamente 0,0005 g, aproximadamente 0,0004 g,
 aproximadamente 0,0003 g, aproximadamente 0,0002 g o aproximadamente 0,0001 g.

En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más de los polimorfos proporcionados en el presente documento en
 una composición proporcionada en el presente documento es de más de aproximadamente 0,0001 g,
 20 aproximadamente 0,0002 g, aproximadamente 0,0003 g, aproximadamente 0,0004 g, aproximadamente 0,0005 g,
 aproximadamente 0,0006 g, aproximadamente 0,0007 g, aproximadamente 0,0008 g, aproximadamente 0,0009 g,
 aproximadamente 0,001 g, aproximadamente 0,0015 g, aproximadamente 0,002 g, aproximadamente 0,0025 g,
 aproximadamente 0,003 g, aproximadamente 0,0035 g, aproximadamente 0,004 g, aproximadamente 0,0045 g,
 aproximadamente 0,005 g, aproximadamente 0,0055 g, aproximadamente 0,006 g, aproximadamente 0,0065 g,
 25 aproximadamente 0,007 g, aproximadamente 0,0075 g, aproximadamente 0,008 g, aproximadamente 0,0085 g,
 aproximadamente 0,009 g, aproximadamente 0,0095 g, aproximadamente 0,01 g, aproximadamente 0,015 g,
 aproximadamente 0,02 g, aproximadamente 0,025 g, aproximadamente 0,03 g, aproximadamente 0,035 g,
 aproximadamente 0,04 g, aproximadamente 0,045 g, aproximadamente 0,05 g, aproximadamente 0,055 g,
 aproximadamente 0,06 g, aproximadamente 0,065 g, aproximadamente 0,07 g, aproximadamente 0,075 g,
 30 aproximadamente 0,08 g, aproximadamente 0,085 g, aproximadamente 0,09 g, aproximadamente 0,095 g,
 aproximadamente 0,1 g, aproximadamente 0,15 g, aproximadamente 0,2 g, aproximadamente 0,25 g,
 aproximadamente 0,3 g, aproximadamente 0,35 g, aproximadamente 0,4 g, aproximadamente 0,45 g,
 aproximadamente 0,5 g, aproximadamente 0,55 g, aproximadamente 0,6 g, aproximadamente 0,65 g,
 aproximadamente 0,7 g, aproximadamente 0,75 g, aproximadamente 0,8 g, aproximadamente 0,85 g,
 35 aproximadamente 0,9 g, aproximadamente 0,95 g, aproximadamente 1 g, aproximadamente 1,5 g,
 aproximadamente 2 g, aproximadamente 2,5 g, aproximadamente 3 g, aproximadamente 3,5 g, aproximadamente 4
 g, aproximadamente 4,5 g, aproximadamente 5 g, aproximadamente 5,5 g, aproximadamente 6 g, aproximadamente
 6,5 g, aproximadamente 7 g, aproximadamente 7,5 g, aproximadamente 8 g, aproximadamente 8,5 g,
 aproximadamente 9 g, aproximadamente 9,5 g, aproximadamente 10 g o más.

En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más de los polimorfos proporcionados en el presente documento en
 una composición proporcionada en el presente documento está en un intervalo de aproximadamente 0,0001 a
 aproximadamente 10 g, de aproximadamente 0,0005 a aproximadamente 9 g, de aproximadamente 0,001 a
 aproximadamente 8 g, de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 7 g, de aproximadamente 0,01 a
 45 aproximadamente 6 g aproximadamente, de 0,05 a aproximadamente 5 g, de aproximadamente 0,1 a
 aproximadamente 4 g, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 g, o de aproximadamente 1 a
 aproximadamente 3 g.

En una realización, los polimorfos proporcionados en el presente documento son eficaces a lo largo de un amplio
 intervalo de dosificación. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, dosificaciones de desde
 aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente
 100 mg, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg, y desde aproximadamente 5 hasta
 aproximadamente 40 mg al día son ejemplos de dosificaciones que pueden usarse. Una dosificación a modo de
 ejemplo es de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg al día. La dosificación exacta dependerá de la vía de
 55 administración, la forma en la que se administra un polimorfo, el sujeto que va a tratarse, el peso corporal del sujeto
 que va a tratarse, y la preferencia y experiencia del médico encargado.

A continuación se describen composiciones farmacéuticas y métodos para preparar las mismas a modo de ejemplos
 no limitativos.

60 Composiciones farmacéuticas para administración oral:

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica para
 administración oral, en la que la composición comprende un polimorfo proporcionado en el presente documento o
 65 una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes,
 isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo, y un

excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un excipiente adecuado para administración oral).

En una realización, la composición proporcionada en el presente documento es una forma de dosificación sólida que comprende un polimorfo de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, la composición proporcionada en el presente documento es una forma de dosificación unitaria que comprende un polimorfo de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la composición proporcionada en el presente documento es un comprimido o una cápsula. En una realización, la composición proporcionada en el presente documento comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un polimorfo de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la composición proporcionada en el presente documento comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un polimorfo de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,5, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 65, aproximadamente 70, aproximadamente 75, aproximadamente 80, aproximadamente 85, aproximadamente 90, aproximadamente 95, aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120, aproximadamente 130, aproximadamente 140, aproximadamente 150, aproximadamente 160, aproximadamente 170, aproximadamente 180, aproximadamente 190, aproximadamente 200, aproximadamente 210, aproximadamente 220, aproximadamente 230, aproximadamente 240, aproximadamente 250, aproximadamente 260, aproximadamente 270, aproximadamente 280, aproximadamente 290, aproximadamente 300, aproximadamente 325, aproximadamente 350, aproximadamente 375, aproximadamente 400, aproximadamente 425, aproximadamente 450, aproximadamente 475, aproximadamente 500, aproximadamente 600, aproximadamente 700, aproximadamente 800, aproximadamente 900 o aproximadamente 1000 mg o más. En una realización, la composición proporcionada en el presente documento comprende al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición proporcionada en el presente documento comprende uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, celulosa microcristalina, crospovidona y/o estearato de magnesio. En una realización, la composición proporcionada en el presente documento es una forma de dosificación de liberación inmediata. En algunas realizaciones, la composición proporcionada en el presente documento es una cápsula de gelatina dura. En algunas realizaciones, la composición proporcionada en el presente documento es una cápsula de gelatina blanda. La composición proporcionada en el presente documento comprende la forma C de un compuesto de fórmula (I).

En otras realizaciones, la composición proporcionada en el presente documento incluye uno o más compuestos de fórmula (I) y es una suspensión que comprende carboximetilcelulosa y agua. En una realización, la composición proporcionada en el presente documento puede comprender además uno o más excipientes, tales como, por ejemplo, polisorbato, polietilenglicol, ciclodextrina, dextrosa, n-metilpirrolidona, tampones de pH, ácido clorhídrico diluido, ésteres de polioxietileno de ácido 12-hidroxiesteárico, o una mezcla de dos o más de los mismos. En una realización, el procedimiento para preparar la suspensión incluye, pero no se limita a, combinar una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (I) en forma de polvo con un vehículo, tal como carboximetilcelulosa sódica (CMC) de USP de viscosidad media disponible comercialmente en agua estéril para inyección (SWFI).

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica sólida adecuada para administración oral, que comprende: (i) una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo; opcionalmente (ii) una cantidad eficaz de un segundo agente; y (iii) uno o más excipientes farmacéuticos adecuados para administración oral. En algunas realizaciones, la composición contiene además: (iv) una cantidad eficaz de un tercer agente.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica líquida adecuada para administración oral. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación de cápsula adecuada para administración oral.

En determinadas realizaciones, pueden presentarse composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento adecuadas para administración oral como formas de dosificación diferenciadas, tales como cápsulas, pastillas, cachets o comprimidos, o líquidos o pulverizaciones de aerosol que contienen, cada una, una cantidad predeterminada de un principio activo como un polvo o en gránulos, una disolución, o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión de aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite. En general, para formas sólidas, las composiciones se preparan mezclando de manera uniforme e íntima el principio activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto para dar una determinada presentación. Por ejemplo, puede prepararse un comprimido mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes auxiliares. Pueden prepararse comprimidos

obtenidos por compresión comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente tal como, pero sin limitarse a, un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte y/o un tensioactivo o agente dispersante. Pueden prepararse comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente semisólido o líquido inerte.

Pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas, y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden comprender opcionalmente agentes opacificantes y pueden tener una composición que libera el/los principio(s) activo(s) solo, o preferiblemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los principios activos pueden estar en forma microencapsulada y pueden contener opcionalmente uno o más excipientes tal como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de liberación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas el principio activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden comprender, como es la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de obtención de comprimidos y otros adyuvantes de obtención de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas de dosificación pueden comprender agentes de tamponamiento. Pueden comprender opcionalmente agentes opacificantes y pueden tener una composición que libera el/los principio(s) activo(s) solo, o preferiblemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

En el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden un principio activo, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, puede añadirse agua (por ejemplo, el 5%) en la técnica farmacéutica como medio de simulación del almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como vida útil de almacenamiento o la estabilidad de formulaciones a lo largo del tiempo. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras proporcionadas en el presente documento pueden prepararse usando componentes anhidros o de bajo contenido en humedad y condiciones de baja humedad o baja humedad ambiental. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en el presente documento que contienen lactosa pueden volverse anhidras si se prevé un contacto sustancial con humedad ambiental y/o humedad durante la fabricación, el acondicionamiento y/o el almacenamiento. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de manera que se mantiene su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras pueden acondicionarse usando materiales que se sabe que previenen la exposición a agua de manera que pueden incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de acondicionamiento adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plástico o similares, recipientes de dosis unitaria, envases de tipo blíster y envases de tiras.

En determinadas realizaciones, puede combinarse un principio activo en una mezcla íntima con un portador farmacéutico según técnicas de combinación farmacéuticas convencionales. El portador puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación prevista para la administración. Al preparar las composiciones para una forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos habituales puede emplearse como portador, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, y similares en el caso de preparaciones líquidas orales (tales como suspensiones, disoluciones y elixires) o aerosoles; o pueden usarse portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes en el caso de preparaciones sólidas orales, en algunas realizaciones, sin emplear el uso de lactosa. Por ejemplo, los portadores adecuados incluyen polvos, cápsulas y comprimidos, con preparaciones orales sólidas. En algunas realizaciones, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales.

En una realización, el principio activo puede mezclarse opcionalmente con uno o más excipientes o portadores inertes farmacéuticamente aceptables tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como,

por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles de sólido, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, la forma de dosificación puede comprender agentes de tamponamiento.

5 En determinadas realizaciones, los aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato de sodio, ácido alginico, otros alginatos, goma tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, y mezclas de dos o más de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes aglutinantes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, almidón (por ejemplo almidón de maíz y pasta de almidón); gelatina; azúcares (por ejemplo sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, molasas, lactosa, lactitol, manitol, etc.); gomas naturales y sintéticas (por ejemplo goma arábiga, alginato de sodio, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de vainas de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona, silicato de magnesio y aluminio (Veegum) y arabogalactano de alerce); alginatos; poli(óxido de etileno); polietilenglicol; sales de calcio inorgánicas; ácido silícico; polimetacrilatos; ceras; agua; alcohol; etc.; y mezclas de dos o más de los mismos.

20 Los ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación dadas a conocer en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de dos o más de los mismos.

25 En determinadas realizaciones, pueden usarse disgregantes en las composiciones proporcionadas en el presente documento para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un entorno acuoso. Demasiado disgregante puede producir comprimidos que pueden disgregarse en el frasco. Demasiado poco puede ser insuficiente para que se produzca disgregación y por tanto puede alterar la tasa y el grado de liberación del/de los principio(s) activo(s) a partir de la forma de dosificación. Por tanto, puede usarse una cantidad suficiente de disgregante que no es ni demasiado poco ni demasiado como para alterar de manera perjudicial la liberación del/de los principio(s) activo(s) para formar las formas de dosificación de los polimorfos dados a conocer en el presente documento. La cantidad de disgregante usada puede variar basándose en el tipo de formulación y el modo de administración. En determinadas realizaciones, puede usarse de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 30 15 por ciento en peso de disgregante o de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de disgregante, en una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento. Los disgregantes que pueden usarse para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido alginico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de dos o más de los mismos.

45 En determinadas realizaciones, los lubricantes que pueden usarse para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, behanato de glicerilo, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, laurilsulfato de magnesio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de semilla de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, malta, y mezclas de dos o más de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice Syloid, un aerosol coagulado de sílice sintética o 50 mezclas de dos o más de los mismos. En determinadas realizaciones, puede añadirse opcionalmente un lubricante, en una cantidad de menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

55 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación proporcionada en el presente documento comprende partícula(s) coloidal(es). En algunos casos, las partículas coloidales incluyen al menos un agente catiónico y al menos un tensioactivo no iónico, tal como un poloxámero, tiloxapol, un polisorbato, un derivado de aceite de ricino con polioxietileno, un éster de sorbitano, o un estearato de polioxilo. En algunos casos, el agente catiónico es una alquilamina, una alquilamina terciaria, un compuesto de amonio cuaternario, un lípido catiónico, un aminoalcohol, una sal de biguanidina, un compuesto catiónico, o una mezcla de dos o más de los mismos. En 60 algunos casos, el agente catiónico es una sal de biguanidina, tal como clorhexidina, poliaminopropil-biguanidina, fenformina, alquilbiguanidina, o una mezcla de dos o más de los mismos. En algunos casos, la fórmula (I) de amonio cuaternario es un haluro de benzalconio, haluro de lauralconio, cetrimida, haluro de hexadeciltrimetilamonio, haluro de tetradeciltrimetilamonio, haluro de dodeciltrimetilamonio, haluro de cetrimonio, haluro de bencetonio, haluro de behenalconio, haluro de cetalconio, haluro de cetetildimonio, haluro de cetilpiridinio, haluro de benzododecinio, haluro de cloralil-metenamina, haluro de miristilalconio, haluro de estearalconio, o una mezcla de dos o más de los 65 mismos. En algunos casos, el agente catiónico es un cloruro de benzalconio, cloruro de lauralconio, bromuro de

- benzododecinio, cloruro de bencetenio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio, o una mezcla de dos o más de los mismos. En algunos casos, las partículas coloidales comprenden una fase de aceite. En algunos casos, la fase de aceite es aceite mineral, aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media (MCT), aceite de coco, aceite hidrogenado que comprende aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de palma hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, aceite de semilla de soja hidrogenado, derivados de aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno comprendiendo aceite de ricino hidrogenado con polioxilo-40, aceite de ricino hidrogenado con polioxilo-60 o aceite de ricino hidrogenado con polioxilo-100.
- 5
- 10 En una realización, cuando suspensiones acuosas y/o elixires están previstos para su administración oral, el principio activo en los mismos puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, material colorante o tintes y, en algunas realizaciones, agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.
- 15 En determinadas realizaciones, los comprimidos puede no estar recubiertos o recubrirse mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporcionar una acción sostenida a lo largo de un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo en el tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín; o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
- 20
- 25 En determinadas realizaciones, los tensioactivos que pueden usarse para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos hidrófilos, tensioactivos lipófilos y mezclas de dos o más de los mismos. Por ejemplo, puede emplearse una mezcla de tensioactivos hidrófilos, puede emplearse una mezcla de tensioactivos lipófilos, o puede emplearse una mezcla de al menos un tensioactivo hidrófilo y al menos un tensioactivo lipófilo.
- 30 En determinadas realizaciones, un tensioactivo hidrófilo adecuado puede tener generalmente un índice de HLB de al menos 10, mientras que los tensioactivos lipófilos adecuados pueden tener generalmente un índice de HLB de o de menos de aproximadamente 10. Un parámetro empírico usado para caracterizar la hidrofilia e hidrofobia relativas de compuestos anfifilos no iónicos es el equilibrio hidrófilo-lipófilo (índice de "HLB"). Los tensioactivos con índices de HLB inferiores son más lipófilos o hidrófobos, y tienen mayor solubilidad en aceites, mientras que los tensioactivos con índices de HLB superiores son más hidrófilos, y tienen mayor solubilidad en disoluciones acuosas. Generalmente se considera que los tensioactivos hidrófilos son los compuestos que tienen un índice de HLB mayor de aproximadamente 10, así como compuestos aniónicos, catiónicos o zwitteriónicos para los que generalmente no puede aplicarse la escala de HLB. De manera similar, los tensioactivos lipófilos (es decir, hidrófobos) son compuestos que tienen un índice de HLB igual a o de menos de aproximadamente 10. Sin embargo, el índice de HLB de un tensioactivo es simplemente una guía aproximada generalmente usada para permitir la formulación de emulsiones industriales, farmacéuticas y cosméticas.
- 35
- 40
- 45 En determinadas realizaciones, los tensioactivos hidrófilos pueden ser o bien iónicos o bien no iónicos. Los tensioactivos iónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sales de alquilamonio; sales de ácido fusídico; derivados de ácidos grasos de aminoácidos, oligopéptidos y polipéptidos; derivados de glicéridos de aminoácidos, oligopéptidos y polipéptidos; lecitinas y lecitinas hidrogenadas; lisolecitinas y lisolecitinas hidrogenadas; fosfolípidos y derivados de los mismos; lisofosfolípidos y derivados de los mismos; sales de ésteres de ácidos grasos de carnitina; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato de sodio; acilactilatos; ésteres de ácido tartárico mono y di-acetilado de mono y di-glicéridos; mono y di-glicéridos succinilados; ésteres de ésteres ácido cítrico de mono y di-glicéridos; y mezclas de dos o más de los mismos.
- 50
- 55 Dentro del grupo mencionado anteriormente, los tensioactivos iónicos incluyen, a modo de ejemplo: lecitinas, lisolecitina, fosfolípidos, lisofosfolípidos y derivados de los mismos; sales de ésteres de ácidos grasos de carnitina; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato de sodio; acilactilatos; ésteres de ácido tartárico mono y di-acetilado de mono y di-glicéridos; mono y di-glicéridos succinilados; ésteres de ácido cítrico de mono y di-glicéridos; y mezclas de dos o más de los mismos.
- 60 En determinadas realizaciones, los tensioactivos iónicos pueden ser formas ionizadas de lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, ésteres lácticos de ácidos grasos, estearoil-2-lactilato, lactilato de estearoil, monoglicéridos succinilados, ésteres de ácido tartárico mono/diacetilados de mono/diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono/diglicéridos, colilsarcosina, caproato, caprilato, caprato, laurato, miristato, palmitato, oleato, ricinoleato, linoleato, linolenato, estearato, laurilsulfato, teraceilsulfato, docusato, lauroil-carnitinas, palmitoil-carnitinas, miristoil-carnitinas, sales de los mismos, y mezclas de dos o más de los mismos.
- 65

En determinadas realizaciones, los tensioactivos no iónicos hidrófilos pueden incluir, pero no se limitan a, alquilglucósidos; alquilmaltósidos; alquiltioglucoídos; lauril-macroglicéridos; alquil éteres de polioxialquilen tales como alquil éteres de polietilenglicol; polioxialquilen-alquilfenoles tales como polietilenglicol-alquilfenoles; ésteres de ácidos grasos de polioxialquilen-alquilfenol tales como monoésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol-glicerol; ésteres de ácidos grasos de poliglicerol; ésteres de ácidos grasos de polioxialquilen-sorbitano tales como ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol-sorbitano; productos de transesterificación hidrófilos de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceite vegetal, aceite vegetal hidrogenado, ácidos grasos y esteroides; polioxietileno-esteroides, derivados y análogos de los mismos; vitaminas polioxietiladas y derivados de las mismas; copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno; y mezclas de los mismos; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol-sorbitano y productos de transesterificación hidrófilos de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en triglicéridos, aceite vegetal, aceite vegetal hidrogenado, y mezclas de dos o más de los mismos. El poliol puede ser glicerol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, propilenglicol, pentaeritritol o un sacárido.

Otros tensioactivos no iónicos hidrófilos incluyen, sin limitación, PEG-10-laurato, PEG-12-laurato, PEG-20-laurato, PEG-32-laurato, PEG-32-dilaurato, PEG-12-oleato, PEG-15-oleato, PEG-20-oleato, PEG-20-dioleato, PEG-32-oleato, PEG-200-oleato, PEG-400-oleato, PEG-15-estearato, PEG-32-diestearato, PEG-40-estearato, PEG-100-estearato, PEG-20-dilaurato, PEG-25-trioleato de glicerilo, PEG-32-dioleato, PEG-20-laurato de glicerilo, PEG-30-laurato de glicerilo, PEG-20-estearato de glicerilo, PEG-20-oleato de glicerilo, PEG-30-oleato de glicerilo, PEG-30-laurato de glicerilo, PEG-40-laurato de glicerilo, PEG-40-aceite de semilla de palma, PEG-50-aceite de ricino hidrogenado, PEG-40-aceite de ricino, PEG-35-aceite de ricino, PEG-60-aceite de ricino, PEG-40-aceite de ricino hidrogenado, PEG-60-aceite de ricino hidrogenado, PEG-60-aceite de maíz, PEG-6-glicéridos de caprato/caprilato, PEG-8-glicéridos de caprato/caprilato, laurato de poliglicerilo-10, PEG-30-colesterol, PEG-25-fitoesterol, PEG-30-esterol de soja, PEG-20-trioleato, PEG-40-oleato de sorbitano, PEG-80-laurato de sorbitano, polisorbato 20, polisorbato 80, POE-9-lauril éter, POE-23-lauril éter, POE-10-oleil éter, POE-20-oleil éter, POE-20-estearil éter, succinato de tocoferilo-PEG-100, PEG-24-colesterol, oleato de poliglicerilo-10, Tween® 40, Tween® 60, monoestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, serie de PEG 10-100-nonilfenol, serie de PEG 15-100-octilfenol, y poloxámeros, y mezclas de dos o más de los mismos.

En determinadas realizaciones, los tensioactivos lipófilos adecuados incluyen, solo a modo de ejemplo: alcoholes grasos; ésteres de ácidos grasos de glicerol; ésteres de ácidos grasos de glicerol acetilado; ésteres de ácidos grasos de alcohol inferior; ésteres de ácidos grasos de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos de sorbitano; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicolsorbitano; esteroides y derivados de esteroides; esteroides y derivados de esteroides polioxietilados; alquil éteres de polietilenglicol; ésteres de azúcar; éteres de azúcar; derivados de ácido láctico de mono y di-glicéridos; productos de transesterificación hidrófobos de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceite vegetal, aceite vegetal hidrogenado, ácidos grasos y esteroides; vitaminas/derivados de vitaminas solubles en aceite; y mezclas de dos o más de los mismos. Dentro de este grupo, los tensioactivos lipófilos incluyen ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, y mezclas de dos más de los mismos; o incluyen productos de transesterificación hidrófobos de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en aceite vegetal, aceite vegetal hidrogenado y triglicéridos.

En una realización, la composición farmacéutica puede incluir un solubilizador para garantizar una buena solubilización y/o disolución de un compuesto proporcionado en el presente documento y/o para minimizar la precipitación de un compuesto proporcionado en el presente documento. Esto puede ser útil para composiciones para uso no oral, por ejemplo, composiciones para inyección. También puede añadirse un solubilizador para aumentar la solubilidad de un fármaco hidrófilo y/u otros componentes, tales como tensioactivos, o para mantener la composición como disolución o dispersión estable u homogénea.

Los ejemplos de solubilizadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: alcoholes y polioles, tales como etanol, alcohol isopropílico, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodiolos e isómeros de los mismos, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, transcitol, dimetil-isosorbida, polietilenglicol, polipropilenglicol, poli(alcohol vinílico), hidroxipropilmetilcelulosa y otros derivados de celulosa, ciclodextrinas y derivados de ciclodextrina; éteres de polietilenglicoles que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 200 a aproximadamente 6000, tales como éter de PEG de alcohol tetrahidrofurfurílico (glicofurol) o metoxi-PEG; amidas y otros compuestos que contienen nitrógeno tales como 2-pirrolidona, 2-piperidona, ϵ -caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroxialquilpirrolidona, N-alquimpiperidona, N-alquilcaprolactama, dimetilacetamida y polivinilpirrolidona; ésteres tales como propionato de etilo, citrato de tributilo, citrato de trietilo acetilado, citrato de tributilo acetilado, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, butirato de etilo, triacetina, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, ϵ -caprolactona e isómeros de la misma, δ -valerolactona e isómeros de la misma, β -butirolactona e isómeros de la misma; y otros solubilizadores conocidos en la técnica, tales como dimetilacetamida, dimetilisorbida, N-metilpirrolidona, monoctanoína, monoetil éter de dietilenglicol, agua, y mezclas de dos o más de los mismos. En determinadas realizaciones, se usa un solubilizador que comprende mono y di-ésteres de poliglicol de ácido 12-hidroxiestearico y aproximadamente el 30% de polietilenglicol libre (disponible como Solutol® HS 15) como solubilizador en una composición proporcionada en el presente documento.

En determinadas realizaciones, pueden usarse mezclas de solubilizadores. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan

a, mezclas de dos o más de triacetina, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilciclodextrinas, etanol, polietilenglicol 200-100, glicofulol, transcutole, propilenglicol, o dimetilisorbida. En determinadas realizaciones, los solubilizadores incluyen sorbitol, glicerol, triacetina, alcohol etílico, PEG-400, glicofulol y propilenglicol.

En determinadas realizaciones, la cantidad de solubilizador que puede incluirse no está particularmente limitada. La cantidad de un solubilizador dado puede limitarse a una cantidad bioaceptable, que puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. En algunas circunstancias, puede ser ventajoso incluir cantidades de solubilizadores muy superiores a cantidades bioaceptables, por ejemplo para maximizar la concentración del fármaco, eliminándose el solubilizador en exceso antes de proporcionar la composición a un sujeto usando técnicas convencionales, tales como destilación o evaporación. Por tanto, si está presente, el solubilizador puede estar en una razón en peso de aproximadamente el 10%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 100%, o hasta aproximadamente el 200% en peso, basándose en el peso combinado del fármaco, y otros excipientes. En algunas realizaciones, también pueden usarse cantidades muy pequeñas de solubilizador, tales como de aproximadamente el 5%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 1%, o incluso menos. En determinadas realizaciones, el solubilizador puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 100% o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25% en peso.

En una realización, una composición proporcionada en el presente documento puede incluir además uno o más aditivos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales aditivos y excipientes incluyen, sin limitación, antiadherentes, agentes antiespumantes, agentes de tamponamiento, polímeros, antioxidantes, conservantes, agentes quelantes, viscomoduladores, tonificantes, aromatizantes, colorantes, odorantes, opacificantes, agentes de suspensión, aglutinantes, cargas, plastificantes, lubricantes, y mezclas de dos o más de los mismos. En otra realización, una composición proporcionada en el presente documento puede incluir además uno o más aditivos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como, pero sin limitarse a, diluyentes inertes, agentes dispersantes y/o de granulación, agentes tensioactivos y/o emulsionantes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes de tamponamiento, agentes lubricantes y/o aceites. Por ejemplo, pueden estar presentes excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios, agentes colorantes, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, en la composición.

Los agentes tensioactivos y/o emulsionantes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, emulsionantes naturales (por ejemplo goma arábiga, agar, ácido alginico, alginato de sodio, goma tragacanto, *Chondrus*, colesterol, goma xantana, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, grasa de lana, colesterol, cera y lecitina), arcillas coloidales (por ejemplo bentonita [silicato de aluminio] y Veegum [silicato de magnesio y aluminio]), derivados de aminoácido de cadena larga, alcoholes de alto peso molecular (por ejemplo alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol oleílico, monoestearato de triacetina, diestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo, y monoestearato de propilenglicol, poli(alcohol vinílico)), carbómeros (por ejemplo carboxipolimetileno, poli(ácido acrílico), polímero de ácido acrílico y polímero de carboxivinilo), carragenanos, derivados celulósicos (por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, celulosa en polvo, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa), ésteres de ácidos grasos de sorbitano (por ejemplo monolaurato de polioxietileno-sorbitano [Tween® 20], polioxietileno-sorbitano [Tween® 60], monooleato de polioxietileno-sorbitano [Tween® 80], monopalmitato de sorbitano [Span 40], monoestearato de sorbitano [Span 60], triestearato de sorbitano [Span 65], monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitano [Span 80]), ésteres de polioxietileno (por ejemplo monoestearato de polioxietileno [Myrj 45], aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, aceite de ricino polietoxilado, estearato de polioximetileno, y Solutol®), ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (por ejemplo Cremophor®), éteres de polioxietileno, (por ejemplo lauril éter de polioxietileno [Brij 30]), polivinilpirrolidona, monolaurato de dietilenglicol, oleato de trietanolamina, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de etilo, ácido oleico, laurato de etilo, laurilsulfato de sodio, Pluronic F 68, poloxámero 188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato de sodio, etc. y/o combinaciones de los mismos.

Los conservantes a modo de ejemplo pueden incluir antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes de alcohol, conservantes ácidos, y otros conservantes. Los antioxidantes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, y sulfito de sodio. Los agentes quelantes a modo de ejemplo incluyen ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), ácido cítrico monohidratado, edetato de disodio, edetato de dipotasio, ácido edético, ácido fumárico, ácido málico, ácido fosfórico, edetato de sodio, ácido tartárico y edetato de trisodio. Los conservantes antimicrobianos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercurico, propilenglicol y timerosal. Los conservantes antifúngicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, butilparabeno, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio y ácido sórbico. Los conservantes de alcohol a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato y alcohol feniletílico. Los conservantes ácidos a

modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico y ácido fítico. Otros conservantes incluyen, pero no se limitan a, tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, lauril sulfato de sodio (SLS), lauril éter sulfato de sodio (SLES), bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de potasio, metabisulfito de potasio, Glydant® Plus, Phenonip, metilparabeno, Germall® 115, Germaben® II, Neolone™, Kathon™, y Euxyl®. En determinadas realizaciones, el conservante es un antioxidante. En otras realizaciones, el conservante es un agente quelante.

Los aceites a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, aceite de almendra, albaricoque, aguacate, babasú, bergamota, grosella negra, borraja, enebro, manzanilla, canola, alcaravea, carnauba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, hígado de bacalao, café, maíz, semilla de algodón, emú, eucalipto, onagra, pescado, lino, geraniol, calabaza, semilla de uva, avellanas, hisopo, miristato de isopropilo, jojoba, kukui, lavandina, lavanda, limón, *Litsea cubeba*, nuez de Macadamia, malva, mango, hierba de la pradera, visón, nuez moscada, oliva, naranja, reloj anaranjado, palma, semilla de palma, melocotón, cacahuete, semilla de adormidera, semilla de calabaza, colza, salvado de arroz, romero, cártamo, sándalo, sasquana, ajedrea, espinillo amarillo, sésamo, manteca de karité, silicona, semilla de soja, girasol, árbol del té, cardo, tsubaki, vetiver, nuez, y germen de trigo. Los aceites a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, dimeticona 360, miristato de isopropilo, aceite mineral, octildodecanol, alcohol oleílico, aceite de silicona, y combinaciones de los mismos.

Los agentes de granulación y/o dispersantes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, almidón de patata, almidón de maíz, almidón de tapioca, glicolato sódico de almidón, arcillas, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos, agar, bentonita, productos de madera y celulosa, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, carbonato de calcio, silicatos, carbonato de sodio, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetilo sódico de almidón (glicolato sódico de almidón), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetilcelulosa cálcica, silicato de magnesio y aluminio (Veegum®), laurilsulfato de sodio, compuestos de amonio cuaternario, etc., y combinaciones de los mismos.

Los diluyentes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, fosfato de sodio con lactosa, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo, etc., y combinaciones de los mismos.

En otra realización, puede incorporarse un ácido o una base en una composición proporcionada en el presente documento para facilitar el procesamiento, para potenciar la estabilidad, o por otros motivos. Los ejemplos de bases farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos, ésteres de aminoácidos, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, silicato de magnesio y aluminio, silicato de aluminio sintético, hidrocalcita sintética, hidróxido de magnesio y aluminio, diisopropiletamina, etanolamina, etilendiamina, trietanolamina, trietilamina, triisopropanolamina, trimetilamina, tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) y similares. En determinadas realizaciones, las bases farmacéuticamente aceptables son sales de un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido algínico, ácido alcanosulfónico, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico, y similares; y sales de ácidos polipróticos, tales como fosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio y dihidrogenofosfato de sodio. Cuando la base es una sal, el catión puede ser cualquier catión conveniente y farmacéuticamente aceptable, tal como amonio, metales alcalinos, metales alcalinotérreos, y similares. El ejemplo puede incluir, pero no se limita a, sodio, potasio, litio, magnesio, calcio y amonio.

En una realización, los ácidos adecuados son ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico, y similares. Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido algínico, ácido alcanosulfónico, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico, y similares.

Composiciones farmacéuticas para administración parenteral:

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas para

administración parenteral que contienen un polimorfo proporcionado en el presente documento o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo, y un excipiente farmacéutico adecuado para administración parenteral. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas para administración parenteral que contienen: (i) una cantidad eficaz de un compuesto dado a conocer o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo; opcionalmente (ii) una cantidad eficaz de uno o más segundos agentes; y (iii) uno o más excipientes farmacéuticos adecuados para administración parenteral. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene además: (iv) una cantidad eficaz de un tercer agente.

En determinadas realizaciones, las formas en las que puede incorporarse una composición proporcionada en el presente documento para administración mediante inyección incluyen suspensiones acuosas o en aceite, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa, o una disolución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral y parenteral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los principios activos, las formas de dosificación líquidas pueden comprender diluyentes inertes habitualmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. En determinadas realizaciones para administración parenteral, los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden mezclarse con agentes de solubilización tales como Cremophor®, alcoholes, aceites, aceites modificados, glicoles, polisorbatos, ciclodextrinas, polímeros, y combinaciones de los mismos.

En determinadas realizaciones, se usan disoluciones acuosas en solución salina para inyección. En determinadas realizaciones, pueden emplearse etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, o similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina o aceites vegetales. La preparación inyectable estéril puede ser una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes a modo de ejemplo que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, disolución de cloruro de sodio isotónica y según la U.S.P. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos, estériles, como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo inespido incluyendo mono o di-glicéridos sintéticos. Además, en la preparación de productos inyectables se usan ácidos grasos tales como ácido oleico. Puede mantenerse la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, para el mantenimiento de un determinado tamaño de partícula en el caso de dispersión o mediante el uso de tensioactivos. En determinadas realizaciones, la prevención de la acción de microorganismos puede provocarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares.

En determinadas realizaciones, se preparan disoluciones inyectables estériles incorporando un compuesto proporcionado en el presente documento en una determinada cantidad en un disolvente apropiado con diversos componentes adicionales tal como se indica en el presente documento, seguido por esterilización por filtración. En determinadas realizaciones, se preparan dispersiones incorporando diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y diversos componentes adicionales tal como se indica en el presente documento. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos de preparación adecuados incluyen, pero no se limitan a, técnicas de secado a vacío y liofilización, que proporcionan un polvo del principio activo más cualquier componente adicional a partir de una disolución anteriormente esterilizada por filtración de los mismos.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso. Las composiciones inyectables pueden contener desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 5% p/p de un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento.

Composiciones farmacéuticas para administración tópica:

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica para administración tópica (por ejemplo, transdérmica) que comprende un polimorfo proporcionado en el presente documento o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo y un excipiente farmacéutico adecuado para administración tópica (por ejemplo, transdérmica). En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas para administración tópica

que contienen: (i) una cantidad eficaz de un compuesto dado a conocer; opcionalmente (ii) una cantidad eficaz de uno o más segundos agentes; y (iii) uno o más excipientes farmacéuticos adecuados para administración tópica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene además: (iv) una cantidad eficaz de un tercer agente.

5 En determinadas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden formularse para dar preparaciones en formas sólida, semisólida o líquida adecuadas para administración local y/o tópica, tales como, por ejemplo, geles, jaleas solubles en agua, cremas, lociones, suspensiones, espumas, polvos, suspensiones espesas, pomadas, disoluciones, aceites, pastas, supositorios, pulverizaciones, emulsiones, soluciones salinas y disoluciones a base de dimetilsulfóxido (DMSO). En una realización, portadores con densidades superiores pueden proporcionar a una zona una exposición prolongada a un principio activo. En cambio, una formulación en disolución puede proporcionar una exposición más inmediata de un principio activo a la zona elegida.

15 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender portadores o excipientes en fase sólida o de gel adecuados, que son compuestos que permiten una penetración aumentada, o ayudan al suministro, de moléculas terapéuticas a través de la barrera de permeabilidad del estrato córneo de la piel. Los expertos en la técnica de la formulación tópica conocen muchas de estas moléculas de potenciación de la penetración. Los ejemplos de tales portadores y excipientes incluyen, pero no se limitan a, humectantes (por ejemplo, urea), glicoles (por ejemplo, propilenglicol), alcoholes (por ejemplo, etanol), ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico), tensioactivos (por ejemplo, miristato de isopropilo y laurilsulfato de sodio), pirrolidonas, monolaurato de glicerol, sulfóxidos, terpenos (por ejemplo, mentol), aminas, amidas, alcanos, alcanoles, agua, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

25 En otra realización, una composición farmacéutica o forma de dosificación para su uso en un método proporcionado en el presente documento emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar infusión continua o discontinua de un compuesto proporcionado en el presente documento en cantidades controladas, o bien con o bien sin otro agente.

30 Se conocen en la técnica la construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 5 023 252, 4 992 445 y 5 001 139. Tales parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

35 Los dispositivos adecuados para su uso en la administración de composiciones farmacéuticamente aceptables intradérmicas descritas en el presente documento incluyen dispositivos de aguja corta tales como los descritos en las patentes estadounidenses 4 886 499; 5 190 521; 5 328 483; 5 527 288; 4 270 537; 5 015 235; 5 141 496; y 5 417 662. Las composiciones intradérmicas pueden administrarse mediante dispositivos que limitan la longitud de penetración eficaz de una aguja en la piel, tales como los descritos en la publicación de PCT WO 99/34850 y equivalentes funcionales de los mismos. Los dispositivos de inyección por chorro que administran vacunas líquidas a la dermis a través de un inyector de chorro líquido y/o a través de una aguja que perfora el estrato córneo y produce un chorro que alcanza la dermis son adecuados. Se describen dispositivos de inyección por chorro, por ejemplo, en las patentes estadounidenses 5 480 381; 5 599 302; 5 334 144; 5 993 412; 5 649 912; 5 569 189; 5 704 911; 5 383 851; 5 893 397; 5 466 220; 5 339 163; 5 312 335; 5 503 627; 5 064 413; 5 520 639; 4 596 556; 4 790 824; 4 941 880; 4 940 460; y las publicaciones de PCT WO 97/37705 y WO 97/13537. Los dispositivos de administración de polvo/partículas balísticos que usan gas comprimido para acelerar una vacuna en forma de polvo a través de las capas externas de la piel hasta la dermis son adecuados. Alternativa o adicionalmente, pueden usarse jeringas convencionales en el método de Mantoux clásico de administración intradérmica.

45 Las formulaciones que pueden administrarse por vía tópica pueden comprender, por ejemplo, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 10% (p/p) de compuesto de fórmula (I), aunque la concentración del compuesto de fórmula (I) puede ser tan alta como el límite de solubilidad del compuesto de fórmula (I) en el disolvente. En algunas realizaciones, las formulaciones que pueden administrarse por vía tópica pueden comprender, por ejemplo, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 9% (p/p) de compuesto de fórmula (I), tal como desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 8% (p/p), además tal como desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 7% (p/p), tal como desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 6% (p/p), además tal como desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 5% (p/p), además tal como desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 4% (p/p), además tal como desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 3% (p/p) y además tal como desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 2% (p/p) de compuesto de fórmula (I). Las formulaciones para administración tópica pueden comprender además uno o más de los excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales descritos en el presente documento.

Composiciones farmacéuticas para administración por inhalación:

65 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas para administración por inhalación que contienen un polimorfo proporcionado en el presente documento o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros,

profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo, y un excipiente farmacéutico adecuado para administración por inhalación. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas para administración por inhalación que contienen: (i) una cantidad eficaz de un compuesto dado a conocer o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo; opcionalmente (ii) una cantidad eficaz de uno o más segundos agentes; y (iii) uno o más excipientes farmacéuticos adecuados para administración por inhalación. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene además: (iv) una cantidad eficaz de un tercer agente.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones para inhalación o insuflación, que pueden incluir disoluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos; y polvos adecuados. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por la vía respiratoria oral o nasal para obtener un efecto local y/o sistémico. En determinadas realizaciones, las composiciones en disolventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las disoluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente a partir del dispositivo de nebulización o puede acoplarse el dispositivo de nebulización a una mascarilla o máquina de respiración por presión positiva intermitente. En determinadas realizaciones, pueden administrarse composiciones en disolución, suspensión o polvo, por ejemplo, por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que suministran la formulación de una manera apropiada.

Composición farmacéutica para administración ocular:

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica para tratar trastornos oftálmicos. En una realización, la composición se formula para administración ocular y contiene una cantidad eficaz de un polimorfo proporcionado en el presente documento o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo proporcionado en el presente documento y un excipiente farmacéutico adecuado para administración ocular. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento adecuadas para administración ocular pueden presentarse como formas de dosificación diferenciadas, tales como colirios o pulverizaciones que contienen, cada una, una cantidad predeterminada de un principio activo en una disolución, o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión de aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite. Otras formas de administración incluyen colirios, inyección intraocular, inyección intravítrea, por vía tópica o mediante el uso de un dispositivo de elución de fármaco, microcápsula, implante o dispositivo microfluidado. En algunos casos, los compuestos tal como se dan a conocer en el presente documento se administran con un portador o excipiente que aumenta la capacidad de penetración intraocular del compuesto tal como una emulsión de aceite y agua con partículas coloidales que tienen un núcleo aceitoso rodado por una película interfacial.

En algunos casos, las partículas coloidales incluyen al menos un agente catiónico y al menos un tensioactivo no iónico tal como un poloxámero, tiloxapol, un polisorbato, un derivado de aceite de ricino con polioxietileno, un éster de sorbitano o un estearato de polioxilo. En algunos casos, el agente catiónico es una alquilamina, una alquilamina terciaria, un compuesto de amonio cuaternario, un lípido catiónico, un aminoalcohol, una sal de biguanidina, un compuesto catiónico o una mezcla de los mismos. En algunos casos el agente catiónico es una sal de biguanidina tal como clorhexidina, poliaminopropil-biguanidina, fenformina, alquilbiguanidina, o una mezcla de las mismas. En algunos casos, la fórmula (I) de amonio cuaternario es un haluro de benzalconio, haluro de lauralconio, cetrimida, haluro de hexadeciltrimetilamonio, haluro de tetradeciltrimetilamonio, haluro de dodeciltrimetilamonio, haluro de cetrimonio, haluro de bencetonio, haluro de behenalconio, haluro de cetalconio, haluro de cetetildimonio, haluro de cetilpiridinio, haluro de benzododecinio, haluro de cloralil-metenammina, haluro de miristilalconio, haluro de estearalconio o una mezcla de dos o más de los mismos. En algunos casos, el agente catiónico es un cloruro de benzalconio, cloruro de lauralconio, bromuro de benzododecinio, cloruro de bencetenio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio o una mezcla de dos o más de los mismos. En algunos casos, la fase de aceite es aceite mineral y aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media (MCT), aceite de coco; aceite hidrogenado que comprende aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de palma hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado o aceite de semilla de soja hidrogenado; derivados de aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno que comprenden aceite de ricino hidrogenado con polioxilo-40, aceite de ricino hidrogenado con polioxilo-60 o aceite de ricino hidrogenado con polioxilo-100.

Se contempla que pueden usarse todas las vías al ojo incluyendo administración tópica, subconjuntiva, periocular, retrobulbar, subtenoniana, intracámara, intravítrea, intraocular, subretiniana, yuxtaescleral y supracoroidea. La administración sistémica o parenteral puede ser viable incluyendo, pero sin limitarse a, administración intravenosa, subcutánea y oral. Un método de administración a modo de ejemplo será la inyección intravítrea o subtenoniana de disoluciones o suspensiones, o la implantación intravítrea o subtenoniana de dispositivos bioerosionables o no bioerosionables, o mediante administración ocular tópica de disoluciones o suspensiones, o administración yuxtaescleral posterior de una formulación en gel o crema.

En algunas realizaciones, pueden prepararse colirios disolviendo un principio activo en una disolución acuosa estéril, tal como, por ejemplo, solución salina fisiológica o disolución de tamponamiento; o combinando composiciones en polvo que van a disolverse antes de su uso. Pueden elegirse otros vehículos, tal como se conoce en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a: solución salina equilibrada, solución salina, poliéteres solubles en agua tales como polietilenglicol, polivinilos tales como poli(alcohol vinílico) y povidona, derivados de celulosa tales como metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, derivados del petróleo tales como aceite mineral y vaselina blanca, grasas animales tales como lanolina, polímeros de ácido acrílico tal como gel de carboxipolimetileno, grasas vegetales tales como aceite de cacahuete, polisacáridos tales como dextrans, glicosaminoglicanos tales como hialuronato de sodio; y mezclas de dos o más de los mismos. En algunas realizaciones, pueden añadirse aditivos habitualmente usados en los colirios. Tales aditivos incluyen agentes isotonzantes (por ejemplo, cloruro de sodio), agente de tamponamiento (por ejemplo, ácido bórico, monohidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio), conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorobutanol), espesantes (por ejemplo, sacárido tal como lactosa, manitol, maltosa; por ejemplo, ácido hialurónico o su sal tal como hialuronato de sodio, hialuronato de potasio; por ejemplo, mucopolisacárido tal como sulfato de condroitina; por ejemplo, poliacrilato de sodio, polímero de carboxivinilo, poliacrilato reticulado, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica).

Otras vías de administración:

En una realización, las composiciones proporcionadas en el presente documento también pueden administrarse mediante un dispositivo impregnado o recubierto tal como una endoprótesis, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en una arteria. Un método de administración de este tipo puede ayudar, por ejemplo, en la prevención o mejora de reestenosis tras procedimientos tales como angioplastia de balón. Sin limitarse a ninguna teoría particular, un compuesto proporcionado en el presente documento puede ralentizar o inhibir la migración y proliferación de células de músculo liso en la pared arterial lo que contribuye a la reestenosis. Un compuesto proporcionado en el presente documento puede administrarse, por ejemplo, mediante suministro local desde los puntales de una endoprótesis, desde una endoprótesis recubierta, desde injertos, o desde la cubierta o funda de una endoprótesis. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado en el presente documento se mezcla con una matriz. Una matriz de este tipo puede ser una matriz polimérica y puede servir para unir el compuesto a la endoprótesis. Las matrices poliméricas adecuadas para tal uso incluyen, por ejemplo, poliésteres o copoliésteres a base de lactona tales como polilactida, policaprolactonaglicolida, polioctoésteres, polianhídridos, poliaminoácidos, polisacáridos, polifosfacenos, copolímeros de poli(éter-éster) (por ejemplo, PEO-PLLA); polidimetilsiloxano, poli(etileno-acetato de vinil), polímeros o copolímeros a base de acrilato (por ejemplo, poli(metacrilato de hidroxietilmetilo), polivinilpirrolidona), polímeros fluorados tales como politetrafluoroetileno, y ésteres de celulosa. Las matrices adecuadas pueden no degradarse o pueden degradarse con el tiempo, liberando el compuesto o los compuestos. Un compuesto proporcionado en el presente documento puede aplicarse a la superficie de la endoprótesis mediante diversos métodos tales como recubrimiento por inmersión/centrifugación, recubrimiento por pulverización, recubrimiento por inmersión y/o recubrimiento por cepillado. Un compuesto proporcionado en el presente documento puede aplicarse en un disolvente y puede dejarse que se evapore el disolvente, formando así una capa de compuesto sobre la endoprótesis. Alternativamente, el compuesto puede colocarse en el cuerpo de la endoprótesis o el injerto, por ejemplo en microcanales o microporos. Cuando se implanta, el compuesto difunde hacia fuera del cuerpo de la endoprótesis para entrar en contacto con la pared arterial. Tales endoprótesis pueden prepararse mediante inmersión de una endoprótesis fabricada para contener tales microporos o microcanales en una disolución de un compuesto proporcionado en el presente documento en un disolvente adecuado, seguido por evaporación del disolvente. El fármaco en exceso sobre la superficie de la endoprótesis puede eliminarse mediante un breve lavado con disolvente adicional. En aún otra realización, un compuesto proporcionado en el presente documento puede unirse de manera covalente a una endoprótesis o un injerto. Puede usarse un grupo de unión covalente que se degrada *in vivo*, conduciendo a la liberación de un compuesto proporcionado en el presente documento. Puede usarse cualquier unión biolábil con tal fin, tal como uniones de éster, amida o anhídrido. Un compuesto proporcionado en el presente documento puede administrarse adicionalmente por vía intravascular a partir de un balón usado durante angioplastia. También puede realizarse la administración extravascular de un compuesto proporcionado en el presente documento a través del pericardio o mediante aplicación adventicia de formulaciones proporcionadas en el presente documento para reducir la reestenosis.

Una variedad de dispositivos de endoprótesis que pueden usarse tal como se describe se dan a conocer, por ejemplo, en las siguientes referencias: patente estadounidense n.º 5 451 233; patente estadounidense n.º 5 040 548; patente estadounidense n.º 5 061 273; patente estadounidense n.º 5 496 346; patente estadounidense n.º 5 292 331; patente estadounidense n.º 5 674 278; patente estadounidense n.º 3 657 744; patente estadounidense n.º 4 739 762; patente estadounidense n.º 5 195 984; patente estadounidense n.º 5 292 331; patente estadounidense n.º 5 674 278; patente estadounidense n.º 5 879 382; y patente estadounidense n.º 6 344 053.

Formulaciones para administración de liberación controlada:

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas para

administración de liberación controlada que contienen un polimorfo proporcionado en el presente documento o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo, y un excipiente farmacéutico adecuado para administración de liberación controlada. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas para administración de liberación controlada que contienen: (i) una cantidad eficaz de un polimorfo dado a conocer o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo; opcionalmente (ii) una cantidad eficaz de uno o más segundos agentes; y (iii) uno o más excipientes farmacéuticos adecuados para administración de liberación controlada. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene además: (iv) una cantidad eficaz de un tercer agente.

Los agentes activos tales como los compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que conocen bien los expertos habituales en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes estadounidenses n.ºs: 3 845 770; 3 916 899; 3 536 809; 3 598 123; y 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; 6 699 500. Tales formas de dosificación pueden usarse para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más agentes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar un perfil de liberación dado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos habituales en la técnica, incluyendo las descritas en el presente documento, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los agentes activos proporcionados en el presente documento. Por tanto, las composiciones farmacéuticas proporcionadas engloban formas de dosificación de una única unidad adecuadas para administración oral tales como, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos oblongos que están adaptadas para liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia farmacológica con respecto a la obtenida mediante sus equivalentes no controlados. En algunas realizaciones, el uso de una preparación de liberación controlada en el tratamiento médico se caracteriza por emplear un mínimo de principio activo para curar o controlar la enfermedad, trastorno o estado en una cantidad de tiempo mínima. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad prolongada del fármaco, frecuencia de dosificación reducida y cumplimiento del sujeto aumentado. Además, pueden usarse formulaciones de liberación controlada para afectar al tiempo de comienzo de acción u otras características, tales como niveles en sangre del fármaco, y por tanto pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

En algunas realizaciones, las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de un compuesto (por ejemplo, un polimorfo) tal como se da a conocer en el presente documento o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo, que produce rápidamente un efecto terapéutico, y liberar de manera gradualmente y continua otras cantidades del compuesto para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Con el fin de mantener este nivel constante de fórmula (I) en el organismo, el compuesto debe liberarse de la forma de dosificación a una tasa que sustituirá la cantidad de fármaco que está metabolizándose y excretándose del organismo. La liberación controlada de un agente activo puede estimularse mediante diversas condiciones incluyendo, pero sin limitarse a, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

En determinadas realizaciones, puede administrarse la composición farmacéutica usando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas, u otros modos de administración. En una realización, puede usarse una bomba (véanse, Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald *et al.*, Surgery 88:507 (1980); Saudek *et al.*, N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos. En aún otra realización, puede colocarse un sistema de liberación controlada en un sujeto en un sitio apropiado determinado por un profesional experimentado, es decir, requiriendo entonces solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 115-138 (vol. 2, 1984). Otros sistemas de liberación controlada se comentan en la revisión de Langer, Science 249:1527-1533 (1990). El uno o más agentes activos pueden dispersarse en una matriz interna sólida, por ejemplo, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado o no plastificado, nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de silicona-carbonato, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, poli(alcohol vinílico) reticulado y poli(acetato de vinilo) reticulado parcialmente hidrolizado, que está rodeado por una membrana polimérica exterior, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho

de neopreno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, poli(tereftalato de etileno) de ionómero, caucho de butilo, cauchos de epiclorohidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en líquidos corporales. Entonces, el uno o más agentes activos se difunden a través de la membrana polimérica exterior en una etapa de control de la tasa de liberación. El porcentaje de agente activo en tales composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica del mismo, así como de las necesidades del sujeto.

Dosificación:

Un compuesto (por ejemplo, un polimorfo) descrito en el presente documento o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo puede administrarse en forma de composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) de los mismos descritos en el presente documento y/o uno o más agentes terapéuticos adicionales tales como un compuesto quimioterápico, formulados junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, el compuesto o una forma farmacéuticamente aceptable descrito en el presente documento y el agente terapéutico adicional se administran en composiciones farmacéuticas independientes y pueden administrarse (por ejemplo, debido a diferentes características físicas y/o químicas) por diferentes vías (por ejemplo, un producto terapéutico se administra por vía oral, mientras que los demás se administran por vía intravenosa). En otros casos, el compuesto descrito en el presente documento o una forma farmacéuticamente aceptable y el agente terapéutico adicional pueden administrarse por separado, pero por la misma vía (por ejemplo, ambos por vía oral o ambos por vía intravenosa). En todavía otros casos, el compuesto descrito en el presente documento o una forma farmacéuticamente aceptable y el agente terapéutico adicional puede administrarse en la misma composición farmacéutica.

En una realización, los polimorfos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en dosificaciones. En la técnica se conoce que debido a una posible variabilidad de la farmacocinética entre sujetos, puede emplearse una individualización de la pauta posológica para una terapia óptima. La dosificación de un compuesto proporcionado en el presente documento puede encontrarse mediante experimentación de rutina a la luz de la presente divulgación.

En una realización, la cantidad de un compuesto administrado dependerá del mamífero que esté tratándose, la gravedad del trastorno o estado, la vía de administración, la tasa de administración, la disposición del compuesto, la tasa de excreción o metabolismo del compuesto particular que esté empleándose, la tasa y el grado de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, estado, salud general e historia clínica anterior del paciente que esté tratándose, la discreción del médico encargado, y factores similares bien conocidos en la técnica médica. En una realización, una dosificación eficaz está en un intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día o de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individual(es) o dividida(s). En una realización, para un ser humano de 70 kg, una dosificación eficaz puede representar hasta aproximadamente de 0,05 a 7 g/día o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, niveles de dosificación por debajo del límite inferior de dicho intervalo pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis todavía mayores sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, por ejemplo, en algunas realizaciones, dividiendo tales dosis más grandes en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo de todo el día.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto descrito en el presente documento y/o un compuesto quimioterápico será aquella cantidad del compuesto que, en algunas realizaciones, puede ser la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. Una dosis eficaz de este tipo dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosis de los compuestos descritos en el presente documento para un paciente, cuando se usan para los efectos indicados, pueden oscilar entre aproximadamente 0,0001 mg y aproximadamente 100 mg al día o entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 100 mg al día o entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 100 mg al día o entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 100 mg al día o entre aproximadamente 0,0001 mg y aproximadamente 500 mg al día o entre aproximadamente 0,001 mg y 1000 mg o entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 500 mg al día o entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 500 mg al día o entre aproximadamente 1 mg y 50 mg al día o entre aproximadamente 5 mg y 40 mg. Una dosificación a modo de ejemplo es de aproximadamente 10 a 30 mg al día. En algunas realizaciones, para un ser humano de 70 kg, una dosis adecuada será de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, tal como de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que es eficaz para lograr una respuesta terapéutica para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin ser tóxica para el paciente. En algunos casos, niveles de dosificación por debajo del límite inferior

del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis todavía mayores sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, por ejemplo, dividiendo tales dosis más grandes en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo de todo el día.

5 En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado en el presente documento se administra en una única dosis. En algunas realizaciones, tal administración es mediante inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, con el fin de introducir el agente rápidamente. En otras realizaciones, tal administración es mediante administración oral, por ejemplo, para facilidad de administración y cumplimiento del paciente. También pueden usarse otras vías según sea apropiado. En algunas realizaciones, puede usarse una única dosis de un compuesto proporcionado en el presente documento para el tratamiento de un estado agudo.

10 En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado en el presente documento se administra en múltiples dosis. En una realización, la dosificación puede realizarse aproximadamente una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces o más de seis veces al día. En una realización, la dosificación puede realizarse aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez por semana, o una vez cada dos días. En otra realización, un compuesto proporcionado en el presente documento y otro agente se administran juntos de aproximadamente una vez al día a aproximadamente 6 veces al día. En otra realización, la administración de un compuesto proporcionado en el presente documento y un agente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En aún otra realización, la administración continúa durante más de aproximadamente 6, 10, 14 ó 28 días, dos meses, seis meses o un año. En algunas realizaciones, la dosificación continua se logra y se mantiene mientras sea necesario. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado en el presente documento se administra en ciclos (por ejemplo, un periodo de tratamiento seguido por un periodo sin tratamiento, y repetición del ciclo mientras sea necesario).

25 En algunas realizaciones, los compuestos pueden administrarse diariamente, cada dos días, tres veces por semana, dos veces por semana, semanalmente o bisemanalmente. El calendario de dosificación puede incluir un “descanso farmacológico”, es decir, el fármaco puede administrarse durante dos semanas sí, una semana no, o tres semanas sí, una semana no, o cuatro semanas sí, una semana no, etc., o de manera continua, sin descanso farmacológico. Los compuestos pueden administrarse por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, tópica, transdérmica, intramuscular, subcutánea, intranasal, sublingual o por cualquier otra vía.

35 En una realización, la administración de un agente proporcionado en el presente documento puede continuar mientras sea necesario. En algunas realizaciones, un agente proporcionado en el presente documento se administra durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 ó 28 días. En algunas realizaciones, un agente proporcionado en el presente documento se administra durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ó 1 día. En algunas realizaciones, un agente proporcionado en el presente documento se administra de manera crónica de forma continua, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos crónicos.

40 En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento puede administrarse o bien en una única dosis o bien en dosis múltiples mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que tienen utilidades similares, incluyendo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraarterial, tópica, rectal, bucal, intranasal, transdérmica, o como inhalante. En una realización, el compuesto se administra por vía oral como una única dosis una vez al día. En otras realizaciones, el compuesto se administra por vía oral en múltiples dosis, por ejemplo, al menos dos, tres o más dosis al día.

45 En determinadas realizaciones, el compuesto se administra, por ejemplo, por vía oral, como una única dosis una vez al día de aproximadamente 50 mg o menos, aproximadamente 40 mg o menos, aproximadamente 30 mg o menos, aproximadamente 25 mg o menos, aproximadamente 20 mg o menos, aproximadamente 15 mg o menos, aproximadamente 12,5 mg o menos, aproximadamente 10 mg o menos, aproximadamente 5 mg o menos, aproximadamente 4 mg o menos, aproximadamente 3 mg o menos, aproximadamente 2 mg o menos o aproximadamente 1 mg o menos (por ejemplo, aproximadamente 0,9 mg, aproximadamente 0,8 mg, aproximadamente 0,7 mg, aproximadamente 0,6 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,4 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,2 mg, aproximadamente 0,1 mg o aproximadamente 0,05 mg o menos). En determinadas realizaciones, el compuesto se administra, por ejemplo, por vía oral, como una única dosis una vez al día oscilando entre aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 45 mg, entre aproximadamente 0,2 mg y aproximadamente 40 mg, entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 35 mg, entre aproximadamente 0,7 mg y aproximadamente 30 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 30 mg, entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 25 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 20 mg, entre aproximadamente 7 mg y aproximadamente 15 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 12 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 5 mg, entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1 mg, entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 0,05 mg o aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 1 mg.

65 En determinadas realizaciones, el compuesto se administra, por ejemplo, por vía oral, en múltiples dosis al día (por

ejemplo, dos veces al día), en el que cada dosis es de aproximadamente 50 mg o menos, aproximadamente 40 mg o menos, aproximadamente 30 mg o menos, aproximadamente 25 mg o menos, aproximadamente 20 mg o menos, aproximadamente 15 mg o menos, aproximadamente 12,5 mg o menos, aproximadamente 10 mg o menos, aproximadamente 5 mg o menos, aproximadamente 4 mg o menos, aproximadamente 3 mg o menos, aproximadamente 2 mg o menos o aproximadamente 1 mg o menos (por ejemplo, aproximadamente 0,9 mg, aproximadamente 0,8 mg, aproximadamente 0,7 mg, aproximadamente 0,6 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,4 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,2 mg, aproximadamente 0,1 mg o aproximadamente 0,05 mg o menos). En determinadas realizaciones, el compuesto se administra, por ejemplo, por vía oral, en múltiples dosis al día (por ejemplo, dos veces al día), en el que cada dosis oscila entre aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 45 mg, entre aproximadamente 0,2 mg y aproximadamente 40 mg, entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 35 mg, entre aproximadamente 0,7 mg y aproximadamente 30 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 30 mg, entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 25 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 20 mg, entre aproximadamente 7 mg y aproximadamente 15 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 12 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 5 mg, entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1 mg, entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 0,05 mg o entre aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 1 mg.

Dado que los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse en combinación con otros tratamientos (tales como compuestos quimioterápicos adicionales, radiación o cirugía), las dosis de cada agente o terapia pueden ser inferiores a la dosis correspondiente para una terapia con un único agente. La dosis para una terapia con un único agente puede oscilar, por ejemplo, entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 200 mg o entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg o entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 mg o entre aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 50 mg o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg al día.

Cuando un compuesto proporcionado en el presente documento se administra en una composición farmacéutica que comprende uno o más agentes, y el agente tiene una semivida más corta que el compuesto proporcionado en el presente documento, las formas de dosificación unitaria del agente y el compuesto proporcionado en el presente documento pueden ajustarse en consecuencia.

En un aspecto, se presentan composiciones que incluyen el compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, una composición que incluye una o más formas polimórficas del compuesto de fórmula (I), por ejemplo, la forma C de polimorfo), cuando se dosifican a un intervalo de dosis de 0,05 mg una vez al día (QD) a 50 mg dos veces al día (BID) de compuesto activo, pueden producir una cantidad de compuesto suficiente para lograr un área bajo la curva de concentración-tiempo en estado estacionario media, AUC (por ejemplo, AUC_{0-24} o AUC_{tau} ss), de al menos aproximadamente 0,5 ng*h/ml, al menos aproximadamente 1 ng*h/ml, al menos aproximadamente 2,5 ng*h/ml, al menos aproximadamente 5 ng*h/ml, al menos aproximadamente 10 ng*h/ml, al menos aproximadamente 25 ng*h/ml, al menos aproximadamente 50 ng*h/ml, al menos aproximadamente 100 ng*h/ml, al menos aproximadamente 150 ng*h/ml, al menos aproximadamente 200 ng*h/ml, al menos aproximadamente 250 ng*h/ml, al menos aproximadamente 300 ng*h/ml, al menos aproximadamente 500 ng*h/ml, al menos aproximadamente 750 ng*h/ml, al menos aproximadamente 850 ng*h/ml, al menos aproximadamente 950 ng*h/ml, al menos aproximadamente 1.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 1.500 ng*h/ml, al menos aproximadamente 2.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 3.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 5.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 10.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 12.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 15.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 20.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 25.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 30.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 50.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 75.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 100.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 200.000 ng*h/ml, o al menos aproximadamente 300.000 ng*h/ml. En determinadas realizaciones, el AUC (por ejemplo, AUC_{0-24} o AUC_{tau} ss) de la composición cuando se dosifica a un intervalo de dosis de aproximadamente 0,05 mg QD a aproximadamente 50 mg BID de compuesto activo, es de al menos aproximadamente 5 ng*h/ml, al menos aproximadamente 50 ng*h/ml, al menos aproximadamente 100 ng*h/ml, al menos aproximadamente 150 ng*h/ml, al menos aproximadamente 200 ng*h/ml, al menos aproximadamente 300 ng*h/ml, al menos aproximadamente 400 ng*h/ml, al menos aproximadamente 500 ng*h/ml, al menos aproximadamente 600 ng*h/ml, al menos aproximadamente 700 ng*h/ml, al menos aproximadamente 800 ng*h/ml, al menos aproximadamente 900 ng*h/ml, al menos aproximadamente 1.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 1.500 ng*h/ml, al menos aproximadamente 2.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 2.500 ng*h/ml, al menos aproximadamente 3.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 5.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 10.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 15.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 20.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 25.000 ng*h/ml, o al menos aproximadamente 30.000 ng*h/ml. En otras realizaciones, el AUC (por ejemplo, AUC_{0-24} o AUC_{tau} ss) de la composición cuando se dosifica a un intervalo de dosis de aproximadamente 0,05 mg QD a aproximadamente 50 mg BID de compuesto activo, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 ng*h/ml a aproximadamente 300.000 ng*h/ml, de aproximadamente 1 ng*h/ml a aproximadamente 200.000 ng*h/ml, de aproximadamente 2,5 ng*h/ml a aproximadamente 250.000 ng*h/ml, de aproximadamente 5 ng*h/ml a aproximadamente 30.000 ng*h/ml, de aproximadamente 10 ng*h/ml a aproximadamente 200.000 ng*h/ml, de aproximadamente 25 ng*h/ml a aproximadamente 100.000 ng*h/ml, de aproximadamente 50 ng*h/ml a aproximadamente

75.000 ng*h/ml, de aproximadamente 100 ng*h/ml a aproximadamente 50.000 ng*h/ml, de aproximadamente 200 ng*h/ml a aproximadamente 40.000 ng*h/ml, de aproximadamente 500 ng*h/ml a aproximadamente 30.000 ng*h/ml, de aproximadamente 1.000 ng*h/ml a aproximadamente 25.000 ng*h/ml, de aproximadamente 700 ng*h/ml a aproximadamente 15.000 ng*h/ml, de aproximadamente 500 ng*h/ml a aproximadamente 10.000 ng*h/ml, de aproximadamente 1.000 ng*h/ml a aproximadamente 5.000 ng*h/ml, de aproximadamente 10.000 ng*h/ml a aproximadamente 50.000 ng*h/ml, de aproximadamente 20.000 ng*h/ml a aproximadamente 40.000 ng*h/ml o de aproximadamente 25.000 ng*h/ml a aproximadamente 30.000 ng*h/ml. En una realización, el AUC (por ejemplo, AUC_{0-24} o AUC_{tau} ss) de la composición cuando se dosifica a un intervalo de dosis de aproximadamente 0,05 mg QD a aproximadamente 50 mg BID de compuesto activo, está en el intervalo de aproximadamente 5 ng*h/ml a aproximadamente 30.000 ng*h/ml, de aproximadamente 1000 ng*h/ml a aproximadamente 15.000 ng*h/ml, de aproximadamente 2500 ng*h/ml a aproximadamente 10.000 ng*h/ml, de aproximadamente 100 ng*h/ml a aproximadamente 3.500 ng*h/ml, de aproximadamente 145 ng*h/ml a aproximadamente 3.000 ng*h/ml, de aproximadamente 250 ng*h/ml a aproximadamente 2.500 ng*h/ml, de aproximadamente 300 ng*h/ml a aproximadamente 2.500 ng*h/ml, de aproximadamente 500 ng*h/ml a aproximadamente 2.300 ng*h/ml, de aproximadamente 800 ng*h/ml a aproximadamente 2.200 ng*h/ml, de aproximadamente 140 ng*h/ml a aproximadamente 900 ng*h/ml, de aproximadamente 500 ng*h/ml a aproximadamente 10.000 ng*h/ml, de aproximadamente 1.000 ng*h/ml a aproximadamente 5.000 ng*h/ml, de aproximadamente 10.000 ng*h/ml a aproximadamente 50.000 ng*h/ml, de aproximadamente 20.000 ng*h/ml a aproximadamente 40.000 ng*h/ml o de aproximadamente 25.000 ng*h/ml a aproximadamente 30.000 ng*h/ml.

En una realización, las composiciones que incluyen el compuesto de fórmula (I), cuando se dosifican a un intervalo de dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg administrados a un ser humano como una única dosis oral una vez al día (QD) de compuesto activo, pueden producir una cantidad de compuesto suficiente para lograr un AUC, por ejemplo, AUC_{0-24} , de al menos aproximadamente 40 ng*h/ml, al menos aproximadamente 50 ng*h/ml, al menos aproximadamente 75 ng*h/ml, al menos aproximadamente 100 ng*h/ml, al menos aproximadamente 150 ng*h/ml, al menos aproximadamente 200 ng*h/ml, al menos aproximadamente 300 ng*h/ml, al menos aproximadamente 400 ng*h/ml, al menos aproximadamente 500 ng*h/ml, al menos aproximadamente 600 ng*h/ml, al menos aproximadamente 700 ng*h/ml, al menos aproximadamente 800 ng*h/ml, al menos aproximadamente 900 ng*h/ml, al menos aproximadamente 1.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 1.500 ng*h/ml, al menos aproximadamente 2.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 2.500 ng*h/ml, al menos aproximadamente 3.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 5.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 10.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 15.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 20.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 30.000 ng*h/ml, o al menos aproximadamente 50.000 ng*h/ml. En una realización, el AUC, por ejemplo, AUC_{0-24} , de la composición cuando se dosifica a un intervalo de dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg como una única dosis oral una vez al día (QD) de compuesto activo, está en el intervalo de aproximadamente 5 ng*h/ml a aproximadamente 30.000 ng*h/ml, de aproximadamente 100 ng*h/ml a aproximadamente 3.500 ng*h/ml, de aproximadamente 145 ng*h/ml a aproximadamente 3.300 ng*h/ml, de aproximadamente 200 ng*h/ml a aproximadamente 2.500 ng*h/ml, de aproximadamente 300 ng*h/ml a aproximadamente 2.100 ng*h/ml, de aproximadamente 500 ng*h/ml a aproximadamente 2.000 ng*h/ml, de aproximadamente 500 ng*h/ml a aproximadamente 5.000 ng*h/ml, de aproximadamente 1.000 ng*h/ml a aproximadamente 10.000 ng*h/ml, de aproximadamente 10.000 ng*h/ml a aproximadamente 50.000 ng*h/ml, de aproximadamente 20.000 ng*h/ml a aproximadamente 40.000 ng*h/ml o de aproximadamente 25.000 ng*h/ml a aproximadamente 30.000 ng*h/ml.

En otra realización, las composiciones que incluyen el compuesto de fórmula (I), cuando se dosifican a un intervalo de dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg (por ejemplo, evaluado el día 14 tras 1, 2, 5 y 10 mg de dosificación repetida (por ejemplo, la dosificación fue QD en los días 1 y 14, y dosificación de dos veces al día (BID) en los días 2-13)) de compuesto activo, pueden producir una cantidad de compuesto suficiente para lograr un área bajo la curva de concentración-tiempo en estado estacionario media (AUC_{tau} ss) de al menos aproximadamente 100 ng*h/ml, al menos aproximadamente 200 ng*h/ml, al menos aproximadamente 500 ng*h/ml, al menos aproximadamente 700 ng*h/ml, al menos aproximadamente 1.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 1.200 ng*h/ml, al menos aproximadamente 1.500 ng*h/ml, al menos aproximadamente 2.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 2.500 ng*h/ml, al menos aproximadamente 3.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 5.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 10.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 15.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 20.000 ng*h/ml, al menos aproximadamente 25.000 ng*h/ml, o al menos aproximadamente 30.000 ng*h/ml. En una realización, el AUC, por ejemplo, AUC_{tau} ss, de la composición cuando se dosifica a un intervalo de dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg (por ejemplo, evaluado el día 14 tras 1, 2, 5 y 10 mg de dosificación repetida (por ejemplo, la dosificación fue QD en los días 1 y 14, y dosificación de dos veces al día (BID) en los días 2-13)), de compuesto activo, está en el intervalo de aproximadamente 5 ng*h/ml a aproximadamente 30.000 ng*h/ml, de aproximadamente 100 ng*h/ml a aproximadamente 3.500 ng*h/ml, de aproximadamente 150 ng*h/ml a aproximadamente 3.300 ng*h/ml, de aproximadamente 200 ng*h/ml a aproximadamente 2.500 ng*h/ml, de aproximadamente 300 ng*h/ml a aproximadamente 2.500 ng*h/ml, de aproximadamente 500 ng*h/ml a aproximadamente 5.000 ng*h/ml, de aproximadamente 1.000 ng*h/ml a aproximadamente 10.000 ng*h/ml, de aproximadamente 10.000 ng*h/ml a aproximadamente 50.000 ng*h/ml, de aproximadamente 20.000 ng*h/ml a aproximadamente 40.000 ng*h/ml o de aproximadamente 25.000 ng*h/ml a aproximadamente 30.000 ng*h/ml. Tal como se usa en el presente documento, un " AUC_{0-24} " se refiere a un área bajo

la curva de concentración en plasma-tiempo en estado estacionario media hasta 24 horas tras la dosificación. "AUC_{tau ss}" se refiere a un AUC₀₋₂₄ para dosificación QD, y AUC₀₋₁₂ para dosificación BID. AUC corresponde al área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo a lo largo de un intervalo. Los valores de AUC se proporcionan a lo largo de todo el documento en nanogramos hora por mililitro, abreviado en el presente documento como ng h/ml o ng^h/ml. Los valores de AUC pueden determinarse usando métodos convencionales conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10^a ed.; Hardman, J. G., Limbird, L. E., Eds.; McGraw-Hill: Nueva York, 2001.

En otro aspecto, se dan a conocer composiciones que incluyen el compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, una composición que incluye una o más formas polimórficas del compuesto de fórmula (I), por ejemplo, la forma C de polimorfo), cuando se dosifican a un intervalo de dosis de 0,05 mg una vez al día (QD) a 50 mg dos veces al día (BID) de compuesto activo, pueden producir una concentración en plasma máxima observada (C_{max}) de al menos aproximadamente 0,05 ng/ml, al menos aproximadamente 0,1 ng/ml, al menos aproximadamente 0,5 ng/ml, al menos aproximadamente 1 ng/ml, al menos aproximadamente 10 ng/ml, al menos aproximadamente 50 ng/ml, al menos aproximadamente 100 ng/ml, al menos aproximadamente 150 ng/ml, al menos aproximadamente 200 ng/ml, al menos aproximadamente 300 ng/ml, al menos aproximadamente 400 ng/ml, al menos aproximadamente 500 ng/ml, al menos aproximadamente 900 ng/ml, al menos aproximadamente 1.000 ng/ml, al menos aproximadamente 2.000 ng/ml, al menos aproximadamente 3.000 ng/ml, al menos aproximadamente 4.000 ng/ml, al menos aproximadamente 5.000 ng/ml, al menos aproximadamente 10.000 ng/ml, al menos aproximadamente 20.000 ng/ml, al menos aproximadamente 30.000 ng/ml, o al menos aproximadamente 40.000 ng/ml. En otras realizaciones, la C_{max} de la composición cuando se dosifica a un intervalo de dosis de aproximadamente 0,05 mg QD a aproximadamente 50 mg BID de compuesto activo, es de al menos aproximadamente 20 ng/ml, al menos aproximadamente 40 ng/ml, al menos aproximadamente 50 ng/ml, al menos aproximadamente 80 ng/ml, al menos aproximadamente 100 ng/ml, al menos aproximadamente 200 ng/ml, al menos aproximadamente 500 ng/ml, al menos aproximadamente 750 ng/ml, al menos aproximadamente 1.000 ng/ml, al menos aproximadamente 1.500 ng/ml, al menos aproximadamente 5.000 ng/ml, al menos aproximadamente 10.000 ng/ml, al menos aproximadamente 15.000 ng/ml, al menos aproximadamente 20.000 ng/ml, al menos aproximadamente 30.000 ng/ml, o al menos aproximadamente 40.000 ng/ml. En otras realizaciones, la C_{max} de la composición cuando se dosifica a un intervalo de dosis de aproximadamente 0,05 mg QD a aproximadamente 50 mg BID de compuesto activo, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 40.000 ng/ml, de aproximadamente 0,1 ng/ml a aproximadamente 20.000 ng/ml, de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 20.000 ng/ml, de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 4.000 ng/ml, de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 10.000 ng/ml, de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 3.000 ng/ml, de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 2.000 ng/ml, de aproximadamente 40 ng/ml a aproximadamente 1.500 ng/ml, de aproximadamente 150 ng/ml a aproximadamente 1.000 ng/ml, de aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml, de aproximadamente 300 ng/ml a aproximadamente 400 ng/ml, de aproximadamente 400 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml a 1.000 ng/ml, de aproximadamente 1.000 ng/ml a aproximadamente 5.000 ng/ml, de aproximadamente 5.000 ng/ml a aproximadamente 10.000 ng/ml, de aproximadamente 10.000 ng/ml a aproximadamente 20.000 ng/ml, de aproximadamente 20.000 ng/ml a aproximadamente 30.000 ng/ml o de aproximadamente 30.000 ng/ml a aproximadamente 40.000 ng/ml. En una realización, la C_{max} de la composición cuando se dosifica a un intervalo de dosis de aproximadamente 0,05 mg QD a aproximadamente 50 mg BID de compuesto activo, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 4.000 ng/ml, de aproximadamente 20 ng/ml a aproximadamente 1.500 ng/ml, de aproximadamente 40 ng/ml a aproximadamente 1.100 ng/ml, de aproximadamente 50 ng/ml a aproximadamente 1.000 ng/ml, de aproximadamente 80 ng/ml a aproximadamente 900 ng/ml, de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml, de aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 450 ng/ml, de aproximadamente 500 ng/ml a aproximadamente 1.000 ng/ml, de aproximadamente 1.000 ng/ml a aproximadamente 5.000 ng/ml, de aproximadamente 5.000 ng/ml a aproximadamente 10.000 ng/ml, de aproximadamente 10.000 ng/ml a aproximadamente 20.000 ng/ml, de aproximadamente 20.000 ng/ml a aproximadamente 30.000 ng/ml o de aproximadamente 30.000 ng/ml a aproximadamente 40.000 ng/ml.

En una realización, las composiciones que incluyen el compuesto de fórmula (I), cuando se dosifican a un intervalo de dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg administrado a un ser humano como una única dosis oral una vez al día (QD) de compuesto activo, pueden producir una C_{max} de al menos aproximadamente 20 ng/ml, al menos aproximadamente 40 ng/ml, al menos aproximadamente 50 ng/ml, al menos aproximadamente 80 ng/ml, al menos aproximadamente 100 ng/ml, al menos aproximadamente 200 ng/ml, al menos aproximadamente 500 ng/ml, al menos aproximadamente 750 ng/ml, al menos aproximadamente 1.000 ng/ml, o al menos aproximadamente 1.500 ng/ml. En otras realizaciones, la C_{max} de la composición cuando se dosifica a un intervalo de dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg administrado a un ser humano como una única dosis oral una vez al día (QD) de compuesto activo, puede producir una C_{max} en el intervalo de aproximadamente 20 ng/ml a aproximadamente 1.500 ng/ml, de aproximadamente 40 ng/ml a aproximadamente 1.200 ng/ml, de aproximadamente 50 ng/ml a aproximadamente 1.000 ng/ml, de aproximadamente 80 ng/ml a aproximadamente 1.000 ng/ml, de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml, de aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 450 ng/ml, de aproximadamente 500 ng/ml a aproximadamente 1.000 ng/ml, de aproximadamente 1.000 ng/ml a aproximadamente 5.000 ng/ml, de aproximadamente 5.000 ng/ml a aproximadamente 10.000 ng/ml, de aproximadamente 10.000 ng/ml a aproximadamente 20.000 ng/ml, de aproximadamente 20.000 ng/ml a aproximadamente 30.000 ng/ml o de aproximadamente 30.000 ng/ml a aproximadamente 40.000 ng/ml.

En otra realización, las composiciones que incluyen el compuesto de fórmula (I), cuando se dosifican a un intervalo de dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg (por ejemplo, evaluado el día 14 tras 1, 2, 5 y 10 mg de dosificación repetida (por ejemplo, la dosificación fue QD en los días 1 y 14, y dosificación de dos veces al día (BID) en los Días 2-13)) de compuesto activo, pueden producir una cantidad de compuesto suficiente para lograr una C_{max} de al menos aproximadamente 40 ng/ml, al menos aproximadamente 50 ng/ml, al menos aproximadamente 60 ng/ml, al menos aproximadamente 100 ng/ml, al menos aproximadamente 200 ng/ml, al menos aproximadamente 300 ng/ml, al menos aproximadamente 400 ng/ml, al menos aproximadamente 500 ng/ml, al menos aproximadamente 590 ng/ml, al menos aproximadamente 750 ng/ml, al menos aproximadamente 1.000 ng/ml, al menos aproximadamente 1.500 ng/ml, al menos aproximadamente 5.000 ng/ml, al menos aproximadamente 10.000 ng/ml, al menos aproximadamente 15.000 ng/ml, al menos aproximadamente 20.000 ng/ml, al menos aproximadamente 30.000 ng/ml o al menos aproximadamente 40.000 ng/ml. En una realización, las composiciones que incluyen el compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, la forma C de polimorfo), cuando se dosifican a una dosis de 1 mg (BID), 2 mg (BID), 5 mg (BID) o 10 mg (QD) como dosificación repetida (por ejemplo, evaluado el día 14 tras 1, 2, 5, y 10 mg de dosificación repetida (por ejemplo, la dosificación fue QD en los días 1 y 14, y dosificación de dos veces al día (BID) en los Días 2-13)) de compuesto activo, pueden producir una C_{max} en el intervalo de aproximadamente 50 ng/ml a aproximadamente 600 ng/ml, de aproximadamente 60 ng/ml a aproximadamente 400 ng/ml, de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 360 ng/ml, de aproximadamente 140 ng/ml a aproximadamente 250 ng/ml, de aproximadamente 250 ng/ml a aproximadamente 1.000 ng/ml, de aproximadamente 1.000 ng/ml a aproximadamente 5.000 ng/ml, de aproximadamente 5.000 ng/ml a aproximadamente 10.000 ng/ml, de aproximadamente 10.000 ng/ml a aproximadamente 20.000 ng/ml, de aproximadamente 20.000 ng/ml a aproximadamente 30.000 ng/ml o de aproximadamente 30.000 ng/ml a aproximadamente 40.000 ng/ml.

En una realización, las composiciones que incluyen el compuesto de fórmula (I), cuando se dosifican a un intervalo de dosis de 1 mg a 30 mg administrada a un ser humano como una única dosis oral una vez al día (QD) de compuesto activo, tienen una semivida ($t_{1/2}$) de al menos 3 horas, al menos 5 horas, al menos 6 horas, al menos 7 horas, al menos 8 horas o al menos 10 horas. En otras realizaciones, las composiciones que incluyen el compuesto de fórmula (I), cuando se dosifican a un intervalo de dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg administrada a un ser humano como una única dosis oral una vez al día (QD) de compuesto activo, tienen una semivida ($t_{1/2}$) en el intervalo de aproximadamente 3 horas a 10 horas.

Los valores de C_{max} y de semivida ($t_{1/2}$) pueden determinarse usando métodos convencionales conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10^a ed.; Hardman, J. G., Limbird, L. E., Eds.; McGraw-Hill: Nueva York, 2001. En una realización, la semivida ($t_{1/2}$) se calcula como $0,693/k_{el}$ (eliminación terminal).

Kits:

En aún otra realización, en el presente documento se proporcionan kits. En una realización, los kits incluyen un compuesto o polimorfos descritos en el presente documento o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) de los mismos, en acondicionamiento adecuado, y material escrito que puede incluir instrucciones para su uso, comentarios de estudios clínicos, listas de efectos secundarios, y similares. Tales kits también pueden incluir información, tal como referencias de bibliografía científica, materiales de prospecto, resultados de ensayos clínicos y/o resúmenes de los mismos y similares, que indican o establecen las actividades y/o ventajas del compuesto o la composición y/o que describen la dosificación, administración, efectos secundarios, interacciones farmacológicas y/u otra información útil para el profesional sanitario. Tal información puede basarse en los resultados de diversos estudios, por ejemplo, estudios que usan animales de experimentación que implican modelos *in vivo* o estudios basados en ensayos clínicos con seres humanos.

En algunas realizaciones, se proporciona una ayuda mnemotécnica con el kit, por ejemplo, en forma de números junto a los comprimidos o las cápsulas mediante lo cual los números corresponden a los días del régimen en los que deben ingerirse los comprimidos o las cápsulas así especificados. Otro ejemplo de una ayuda mnemotécnica de este tipo es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, de la siguiente manera "primera semana, lunes, martes, ... etc.... segunda semana, lunes, martes, ..." etc. Otras variaciones de ayudas mnemotécnicas resultarán fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un único comprimido o cápsula o varios comprimidos o cápsulas que van a tomarse en un día dado.

Los envases y/o kits farmacéuticos proporcionados pueden comprender una composición proporcionada y un recipiente (por ejemplo, un vial, ampolla, frasco, jeringa y/o envase dispensador, u otro recipiente adecuado). En algunas realizaciones, los kits proporcionados pueden incluir además opcionalmente un segundo recipiente que comprende un portador acuoso adecuado para la dilución o suspensión de la composición proporcionada para la preparación de la administración para un sujeto. En algunas realizaciones, el contenido del recipiente de formulación y el recipiente de disolvente proporcionados se combinan para formar al menos una forma de dosificación unitaria.

En una realización, un único recipiente puede comprender uno o más compartimentos para contener una

- composición proporcionada y/o portador acuoso apropiado para suspensión o dilución. En algunas realizaciones, un único recipiente puede ser apropiado para modificación de manera que el recipiente puede recibir una modificación física de modo que se permite la combinación de compartimentos y/o componentes de compartimentos individuales. Por ejemplo, una bolsa de plástico o lámina puede comprender dos o más compartimentos separado mediante un sello perforado, que puede romperse para permitir la combinación del contenido de dos compartimentos individuales una vez generada la señal para romper el sello. Por tanto, un envase o kit farmacéutico puede comprender tales recipientes de múltiples compartimentos que incluyen una composición proporcionada y disolvente apropiado y/o portador acuoso apropiado para suspensión.
- En algunas realizaciones, los kits pueden contener además otro agente. En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado en el presente documento o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo y un segundo agente se proporcionan como composiciones independientes en recipientes independientes dentro del kit. En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado en el presente documento o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo y un segundo agente se proporcionan como una única composición dentro de un recipiente en el kit. En la técnica se conocen artículos de acondicionamiento adecuados y artículos adicionales para su uso (por ejemplo, vaso medidor para preparaciones líquidas, envuelta de lámina para minimizar la exposición al aire, y similares) y pueden incluirse en el kit. Los kits descritos en el presente documento pueden proporcionarse, comercializarse y/o promoverse a profesionales sanitarios, incluyendo médicos, enfermeras, farmacéuticos, encargados de formulación, y similares. Los kits también pueden comercializarse, en algunas realizaciones, directamente al consumidor.
- Un ejemplo de un kit de este tipo es un denominado envase de tipo blíster. Los envases de tipo blíster se conocen bien en la industria del acondicionamiento y se usan ampliamente para el acondicionamiento de formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas, y similares). Los envases de tipo blíster consisten generalmente en una lámina de material relativamente rígido cubierto con una lámina de un material de plástico preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de acondicionamiento, se forman rebajes en la lámina de plástico. Los rebajes tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o las cápsulas que van a envasarse. A continuación, se colocan los comprimidos o las cápsulas en los rebajes y se sella la hoja de material relativamente rígido contra la lámina de plástico en la cara de la lámina que es opuesta al sentido en el que se formaron los rebajes. Como resultado, los comprimidos o las cápsulas se sellan en los rebajes entre la lámina de plástico y la hoja. La resistencia de la hoja es tal que los comprimidos o las cápsulas pueden retirarse del envase de tipo blíster aplicando manualmente presión sobre los rebajes mediante lo cual se forma una abertura en la hoja en el lugar de los rebajes. Entonces puede retirarse el comprimido o la cápsula a través de dicha abertura.
- Los kits pueden comprender además vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para administrar uno o más agentes activos. Por ejemplo, si se proporciona un agente activo en una forma sólida que debe reconstituirse para la administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que el agente activo puede disolverse para formar una disolución estéril libre de material particulado que es adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.
- La presente divulgación engloba además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden un principio activo, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, puede añadirse agua (por ejemplo, aproximadamente el 5%) en la técnica farmacéutica como medio de simulación del almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como vida útil de almacenamiento o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Pueden prepararse composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras usando componentes anhidros o con bajo contenido en humedad ambiental y condiciones de baja humedad ambiental o baja humedad. Por ejemplo, composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen lactosa pueden volverse anhidras si se prevé un contacto sustancial con humedad ambiental y/o humedad durante la fabricación, el acondicionamiento y/o el almacenamiento. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de manera que se mantiene su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas anhidras pueden acondicionarse usando materiales que se sabe que previenen la exposición al agua de manera que pueden incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de acondicionamiento adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plástico o similares, recipientes de dosis unitaria, envases de tipo blíster y envases de tipo tira.
- En una realización, los polimorfos descritos en el presente documento o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados

isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) de los mismos pueden usarse en combinación con los agentes dados a conocer en el presente documento u otros agentes adecuados, dependiendo del estado que esté tratándose. Así, en algunas realizaciones, los polimorfos proporcionados en el presente documento o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) de los mismos pueden administrarse conjuntamente con otros agentes tal como se describe en el presente documento. Cuando se usan en terapia de combinación, los polimorfos descritos en el presente documento o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) de los mismos pueden administrarse con un segundo agente de manera simultánea o separada. Esta administración en combinación puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación separadas y la administración separada. En algunas realizaciones, un polimorfo descrito en el presente documento y cualquiera de los segundos agentes descritos en el presente documento pueden formularse juntos en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Alternativamente, en algunas realizaciones, un polimorfo descrito en el presente documento o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo y cualquiera de los segundos agentes descritos en el presente documento pueden administrarse simultáneamente, en los que ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un polimorfo descrito en el presente documento o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo puede administrarse después, o antes, de la administración de cualquiera de los segundos agentes descritos en el presente documento. En un protocolo de administración separada, un polimorfo proporcionado en el presente documento o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo y cualquiera de los segundos agentes descritos en el presente documento pueden administrarse con una separación de unos pocos minutos, o una separación de unas pocas horas, o una separación de unos pocos días.

IV. POLIMORFO O COMPOSICIÓN PARA SU USO EN MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Las fosfoinositida 3-cinasas (PI3K) son miembros de una familia conservada de lípido cinasas que regulan numerosas funciones celulares, incluyendo proliferación, diferenciación, supervivencia celular y metabolismo. Existen varias clases de PI3K en células de mamífero, incluyendo el subgrupo de clase IA (por ejemplo, PI3K- α , β , δ), que se activan generalmente mediante tirosina cinasas receptoras (RTK); clase IB (por ejemplo, PI3K- γ), que se activa mediante receptores acoplados a proteína G, entre otros. Las PI3K ejercen sus actividades biológicas a través de una "ruta de señalización mediada por PI3K" que incluye varios componentes que transducen directa y/o indirectamente una señal desencadenada mediante una PI3K, incluyendo la generación de 3,4,5-trifosfato de fosfotidilinositol (PIP3) mensajero secundario en la membrana plasmática, activación de señalización de proteína G heterotrimérica, y generación de mensajeros secundarios adicionales tales como cAMP, DAG e IP3, todos los cuales conducen a una extensa cascada de activación de proteína cinasa (revisado en Vanhaesebroeck, B. *et al.* (2001) *Annu Rev Biochem.* 70:535-602). Por ejemplo, PI3K- δ se activa mediante receptores celulares a través de interacción entre dominios de SH₂ de subunidad reguladora de PI3K (p85), o a través de interacción directa con RAS. PIP3 producido mediante PI3K activa rutas efectoras aguas abajo mediante interacción con dominio de homología de plextrina (PH) que contiene enzimas (por ejemplo, PDK-1 y AKT [PKB]). (Fung-Leung WP. (2011) *Cell Signal.* 23(4):603-8). Al contrario que PI3K- δ , PI3K- γ no es una PI3K de clase 1A, y no se está asociada con una subunidad reguladora de la familia de P85, sino más bien con una subunidad reguladora de la familia de p101. PI3K- γ se asocia con receptores acoplados a proteína G (GPCR) y es responsable de la inducción muy rápida de PIP3, y también puede activarse mediante RAS.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos de modulación de una actividad PI3K cinasa (por ejemplo, modulación selectiva) mediante la puesta en contacto de la cinasa con una cantidad eficaz de un compuesto, o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo, o composiciones farmacéuticas tal como se da a conocer en el presente documento. La modulación puede ser inhibir o activar la actividad cinasa. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos de inhibición de la actividad cinasa mediante la puesta en contacto de la cinasa con una cantidad eficaz de un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento en disolución. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos de inhibición de la actividad cinasa mediante la puesta en contacto de una célula, tejido u órgano que expresa la cinasa de interés. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos de inhibición de la actividad cinasa en un sujeto mediante administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos para su uso en métodos de inhibición de la actividad cinasa en una disolución mediante la puesta en contacto de dicha disolución con una

cantidad de un compuesto proporcionado en el presente documento suficiente para inhibir la actividad de la cinasa en dicha disolución. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos para su uso en métodos de inhibición de la actividad cinasa en una célula mediante la puesta en contacto de dicha célula con una cantidad de un compuesto proporcionado en el presente documento suficiente para inhibir la actividad de la cinasa en dicha célula. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos para su uso en métodos de inhibición de la actividad cinasa en un tejido mediante la puesta en contacto de dicho tejido con una cantidad de un compuesto proporcionado en el presente documento suficiente para inhibir la actividad de la cinasa en dicho tejido. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos para su uso en métodos de inhibición de la actividad cinasa en un organismo mediante la puesta en contacto de dicho organismo con una cantidad de un compuesto proporcionado en el presente documento suficiente para inhibir la actividad de la cinasa en dicho organismo. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos para su uso en métodos de inhibición de la actividad cinasa en un animal mediante la puesta en contacto de dicho animal con una cantidad de un compuesto proporcionado en el presente documento suficiente para inhibir la actividad de la cinasa en dicho animal. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos para su uso en métodos de inhibición de la actividad cinasa en un mamífero mediante la puesta en contacto de dicho mamífero con una cantidad de un compuesto proporcionado en el presente documento suficiente para inhibir la actividad de la cinasa en dicho mamífero. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos para su uso en métodos de inhibición de la actividad cinasa en un ser humano mediante la puesta en contacto de dicho ser humano con una cantidad de un compuesto proporcionado en el presente documento suficiente para inhibir la actividad de la cinasa en dicho ser humano.

En algunas realizaciones, el % de actividad cinasa después de poner en contacto una cinasa con un compuesto proporcionado en el presente documento es de menos de aproximadamente el 1, aproximadamente el 5, aproximadamente el 10, aproximadamente el 20, aproximadamente el 30, aproximadamente el 40, aproximadamente el 50, aproximadamente el 60, aproximadamente el 70, aproximadamente el 80, aproximadamente el 90, aproximadamente el 95 o aproximadamente el 99% de la actividad cinasa en ausencia de dicha etapa de puesta en contacto. En algunas realizaciones, el porcentaje de inhibición supera aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80% o aproximadamente el 90%. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos para su uso en métodos de inhibición de la actividad cinasa PI3 en un sujeto (incluyendo mamíferos tales como seres humanos) mediante la puesta en contacto de dicho sujeto con una cantidad de un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento suficiente para inhibir la actividad de la cinasa PI3 en dicho sujeto.

En algunas realizaciones, la cinasa es una lípido cinasa o una proteína cinasa. En algunas realizaciones, la cinasa se selecciona de una cinasa PI3 incluyendo diferentes isoformas tales como cinasa PI3 α , cinasa PI3 β , cinasa PI3 γ , cinasa PI3 δ ; ADN-PK; mTor; Abl, VEGFR, receptor de efrina B4 (EphB4); tirosina cinasa receptora de TEK (TIE2); tirosina cinasa 3 relacionada con FMS (FLT-3); receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR); RET; ATM; ATR; hSmg-1; Hck; Src; receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR); KIT; receptor de insulina (IR) e IGF1R.

En una realización, en el presente documento también se proporcionan compuestos para su uso en métodos de modulación de la actividad cinasa PI3 mediante la puesta en contacto de una cinasa PI3 con una cantidad de un compuesto proporcionado en el presente documento suficiente para modular la actividad de la cinasa PI3. La modulación puede ser inhibir o activar la actividad cinasa PI3. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos para su uso en métodos de inhibición de la actividad cinasa PI3 mediante la puesta en contacto de una cinasa PI3 con una cantidad de un compuesto proporcionado en el presente documento suficiente para inhibir la actividad de la cinasa PI3. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos para su uso en métodos de inhibición de la actividad cinasa PI3. En algunas realizaciones, tal inhibición puede tener lugar en disolución, en una célula que expresa una o más cinasas PI3, en un tejido que comprende una célula que expresa una o más cinasas PI3, o en un organismo que expresa una o más cinasas PI3. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos para su uso en métodos de inhibición de la actividad cinasa PI3 en un animal (incluyendo mamífero tal como seres humanos) mediante la puesta en contacto de dicho animal con una cantidad de un compuesto proporcionado en el presente documento suficiente para inhibir la actividad de la cinasa PI3 en dicho animal.

Tal como se usa en el presente documento, un "trastorno mediado por PI3K" se refiere a una enfermedad o estado que implica una ruta de señalización mediada por PI3K aberrante. En una realización, en el presente documento se proporciona un compuesto o una composición para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por PI3K en un sujeto, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica tal como se da a conocer en el presente documento. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un compuesto o una composición para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por PI3K- δ o PI3K- γ en un sujeto, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica tal como se da a conocer en el presente documento. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un compuesto o una composición para su uso en un método para inhibir al menos una de PI3K- δ o PI3K- γ , comprendiendo el método poner en

contacto una célula que expresa PI3K *in vitro* o *in vivo* con una cantidad eficaz del compuesto o la composición dado a conocer en el presente documento. Se han asociado las PI3K con una amplia gama de estados, incluyendo inmunidad, cáncer y trombosis (revisado en Vanhaesebroeck, B. *et al.* (2010) *Current Topics in Microbiology and Immunology*, DOI 10.1007/82_2010_65). Por ejemplo, las PI3K de clase I, particularmente las isoformas PI3K- γ y PI3K- δ , se expresan altamente en leucocitos y se han asociado con inmunidad adaptativa e innata; por tanto, se cree que estas PI3K son importantes mediadores en trastornos inflamatorios y neoplasias hematológicas (revisado en Harris, SJ *et al.* (2009) *Curr Opin Investig Drugs* 10(11):1151-62); Rommel C. *et al.* (2007) *Nat Rev Immunol* 7(3):191-201; Durand CA *et al.* (2009) *J Immunol.* 183(9):5673-84; Dil N, Marshall AJ. (2009) *Mol Immunol.* 46(10):1970-8; Al-Alwan MM *et al.* (2007) *J Immunol.* 178(4):2328-35; Zhang TT, *et al.* (2008) *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(4):811-819.e2; Srinivasan L, *et al.* (2009) *Cell* 139(3):573-86).

Numerosas publicaciones respaldan los papeles de PI3K- δ , PI3K- γ y PI3K- β en la diferenciación, mantenimiento y activación de células inmunitarias y malignas, tal como se describe en más detalle a continuación.

La importancia de PI3K- δ en el desarrollo y la función de células B está respaldada a partir de estudios de inhibidores y modelos genéticos. PI3K- δ es un importante mediador de la señalización de receptor de células B (BCR), y está aguas arriba de AKT, flujo de calcio, PLC γ , MAP cinasa, P70S6k y activación de FOXO3a. PI3K- δ también es importante en la señalización de IL4R, S1P y CXCR5, y se ha mostrado que modula respuestas frente a receptores de tipo toll 4 y 9. Los inhibidores de PI3K- δ han mostrado la importancia de PI3K- δ en el desarrollo de células B (zona marginal y células B1), activación de células B, quimiotaxis, migración y direccionamiento a tejido linfóide, y en el control del cambio de clase de inmunoglobulina que conduce a la producción de IgE. Clayton E *et al.* (2002) *J Exp Med.* 196(6):753-63; Bilancio A, *et al.* (2006) *Blood* 107(2):642-50; Okkenhaug K. *et al.* (2002) *Science* 297 (5583):1031-4; Al-Alwan MM *et al.* (2007) *J Immunol.* 178(4):2328-35; Zhang TT, *et al.* (2008) *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(4):811-819.e2; Srinivasan L, *et al.* (2009) *Cell* 139(3):573-86).

En células T, se ha demostrado que PI3K- δ tiene un papel en la señalización de citocinas y receptores de células T, y está aguas arriba de AKT, PLC γ y GSK3b. En ratones con delección de PI3K- δ o inserción de desactivación de cinasa, o en estudios con inhibidores, se han observado defectos de células T incluyendo proliferación, activación y diferenciación, que conducen a una respuesta reducida de células T cooperadoras 2 (TH2), defectos específicos de células T de memoria (reducción de DTH), defectos en el tráfico celular dependiente de antígeno, y defectos en la quimiotaxis/migración a quimiocinas (por ejemplo, S1P, CCR7, CD62L). (Garçon F. *et al.* (2008) *Blood* 111(3):1464-71; Okkenhaug K *et al.* (2006). *J Immunol.* 177(8):5122-8; Soond DR, *et al.* (2010) *Blood* 115(11):2203-13; Reif K, (2004). *J Immunol.* 2004; 173(4):2236-40; Ji H. *et al.* (2007) *Blood* 110(8):2940-7; Webb LM, *et al.* (2005) *J Immunol.* 175(5):2783-7; Liu D, *et al.* (2010) *J Immunol.* 184(6):3098-105; Hailock-Jacobs S, *et al.* (2011) *J Autoimmun.* 2011; 36(3-4):278-87; Jarmin SJ, *et al.* (2008) *J Clin Invest.* 118(3):1154-64).

En neutrófilos, PI3K- δ junto con PI3K- γ y PI3K- β , contribuyen a las respuestas frente a complejos inmunitarios, señalización de FCgRII, incluyendo migración y explosión respiratoria de neutrófilos. Los neutrófilos humanos experimentan una rápida inducción de PIP3 en respuesta al receptor de formil-péptido (FMLP) o componente de complemento C5a (C5a) de una manera dependiente de PI3K- γ , seguido por un periodo de producción de PIP3 más largo que es dependiente de PI3K- δ , y es esencial para la explosión respiratoria. A la respuesta frente a complejos inmunitarios contribuyen PI3K- δ , PI3K- γ y PI3K- β , y es un mediador importante de daño tisular en modelos de enfermedad autoinmunitaria (Randis TM *et al.* (2008) *Eur J Immunol.* 38(5):1215-24; Pinho V, (2007) *J Immunol.* 179(11):7891-8; Sadhu C. *et al.* (2003) *J Immunol.* 170(5):2647-54; Condliffe AM *et al.* (2005) *Blood* 106(4):1432-40).

En macrófagos recogidos de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la sensibilidad a glucocorticoides puede restaurarse mediante tratamiento de las células con inhibidores de PI3K- δ . Los macrófagos también se basan en PI3K- δ y PI3K- γ para sus respuestas frente a complejos inmunitarios mediante la reacción de Arthus (señalización de FCgR y C5a) (Randis TM, *et al.* (2008) *Eur J Immunol.* 38(5):1215-24; Marwick JA *et al.* (2009) *Am J Respir Crit Care Med.* 179(7):542-8; Konrad S, *et al.* (2008) *J Biol Chem.* 283(48):33296-303).

En mastocitos, la proliferación, diferenciación y función dependientes de factor de células madre (SCF) e IL3 son dependientes de PI3K- δ , como lo es la quimiotaxis. La reticulación de alérgeno/IgE de FCgR1 que da como resultado la liberación de citocina y desgranulación de los mastocitos se ve gravemente inhibida mediante el tratamiento con inhibidores de PI3K- δ , lo que sugiere un papel para PI3K- δ en la enfermedad alérgica (Ali K *et al.* (2004) *Nature* 431(7011):1007-11; Lee KS, *et al.* (2006) *FASEB J* 20(3):455-65; Kim MS, *et al.* (2008) *Trends Immunol.* 29(10):493-501).

Los linfocitos citolíticos naturales (NK) dependen tanto de PI3K- δ como de PI3K- γ para la migración eficaz hacia quimiocinas incluyendo CXCL10, CCL3, SIP y CXCL12, o en respuesta a LPS en el peritoneo (Guo H, *et al.* (2008) *J Exp Med.* 205(10):2419-35; Tassi I, *et al.* (2007) *Immunity* 27(2):214-27; Saudemont A, (2009) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106(14):5795-800; Kim N, *et al.* (2007) *Blood* 110(9):3202-8).

Los papeles de PI3K- δ , PI3K- γ y PI3K- β en la diferenciación, mantenimiento y activación de células inmunitarias respaldan un papel para estas enzimas en trastornos inflamatorios que van desde enfermedades autoinmunitarias

(por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple) hasta trastornos inflamatorios alérgicos, tales como asma y EPOC. Se dispone de extensas pruebas en modelos de animales de experimentación, o puede evaluarse usando modelos de animales reconocidos en la técnica. En una realización, en el presente documento se describe un compuesto para su uso en un método de tratamiento de trastornos inflamatorios que van desde enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple) hasta trastornos inflamatorios alérgicos, tales como asma y EPOC usando un compuesto descrito en el presente documento.

Por ejemplo, se ha mostrado que los inhibidores de PI3K- δ y/o γ tienen actividad antiinflamatoria en varios modelos de animal autoinmunitarios para artritis reumatoide (Williams, O. *et al.* (2010) *Chem Biol*, 17(2):123-34; documentos WO 2009/088 986; WO2009/088 880; WO 2011/008 302). PI3K- δ se expresa en el tejido sinovial de RA (especialmente en el revestimiento sinovial que contiene sinoviocitos de tipo fibroblastos (FLS)) y se ha mostrado que los inhibidores de PI3K- δ selectivos son eficaces en la inhibición del crecimiento y supervivencia de sinoviocitos (Bartok *et al.* (2010) *Arthritis Rheum* 62 Sup. 10:362). Se ha mostrado que varios inhibidores de PI3K- δ y γ mejoran síntomas de artritis (por ejemplo, hinchazón de articulaciones, reducción de niveles de colágeno inducidos por suero, reducción de patología y/o inflamación de articulaciones), en modelos reconocidos en la técnica para RA, tales como artritis inducida por colágeno y artritis inducida por adyuvante (documentos WO 2009/088 986; WO2009/088 880; WO 2011/008 302).

También se ha mostrado el papel de PI3K- δ en modelos de respuesta dependiente de células T, incluyendo el modelo de DTH. En el modelo de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental murino (EAE) de esclerosis múltiple, los ratones doble mutantes PI3K- γ/δ - son resistentes. También se ha mostrado que los inhibidores de PI3K- δ bloquean la inducción y el desarrollo de enfermedad de EAE de células TH-17 tanto *in vitro* como *in vivo* (Haylock-Jacobs, S. *et al.* (2011) *J. Autoimmunity* 36(3-4):278-87).

El lupus eritematoso sistémico (SLE) es una enfermedad compleja que en diferentes estadios requiere expansión y diferenciación policlonal de células T de memoria, células B para dar células plasmáticas, y la respuesta inmunitaria innata frente a moléculas de patrón molecular asociado con daño endógeno (DAMPs) y las respuestas inflamatorias frente a complejos inmunitarios a través del sistema de complemento así como los receptores de FC. El papel de PI3K- δ y PI3K- γ en conjunto en estas rutas y los tipos de células sugieren que el bloqueo con un inhibidor sería eficaz en estas enfermedades. También se predice un papel para PI3K en el lupus mediante dos modelos genéticos de lupus. La delección de fosfatasa y homólogo de tensina (PTEN) conduce a un fenotipo de tipo lupus, al igual que la activación transgénica de PI3K de clase 1A, incluyendo PI3K- δ . La delección de PI3K- γ en el modelo de lupus de clase 1A activado de manera transgénica es protector, y el tratamiento con un inhibidor selectivo de PI3K- γ en el modelo de MLR/*Ipr* murino de lupus mejora los síntomas (Barber, DF *et al.* (2006) *J. Immunol.* 176(1): 589-93).

En enfermedad alérgica, se ha mostrado mediante modelos genéticos y mediante tratamiento con inhibidor que PI3K- δ es esencial para la activación de mastocitos en un ensayo de anafilaxia cutánea pasiva (Ali K *et al.* (2008) *J Immunol.* 180(4):2538-44; Ali K, (2004) *Nature* 431(7011):1007-11). En una medida pulmonar de la respuesta a complejos inmunitarios (reacción de Arthus) una desactivación de PI3K- δ es resistente, lo que muestra un defecto en la activación de macrófagos y producción de C5a. Estudios de desactivación y estudios con inhibidores tanto para PI3K- δ como para PI3K- γ respaldan un papel para ambas de estas enzimas en el modelo de hipersensibilidad e inflamación de vías respiratorias alérgica inducida por ovalbúmina (Lee KS *et al.* (2006) *FASEB J.* 20(3):455-65). Se observaron reducciones de la infiltración de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos así como citocinas TH2 (IL4, IL5 e IL13) con inhibidores tanto específicos de PI3K- δ como dobles para PI3K- δ y PI3K- γ en el modelo de asma inducido por Ova (Lee KS *et al.* (2006) *J Allergy Clin Immunol* 118(2):403-9).

Puede usarse inhibición de PI3K- δ y PI3K- γ en el tratamiento de EPOC. En el modelo de ratón con humo de EPOC, la desactivación de PI3K- δ no desarrolla resistencia a glucocorticoides inducida por humo, mientras que los ratones de tipo natural y con desactivación de PI3K- γ sí. Una formulación inhalada de inhibidor doble para PI3K- δ y PI3K- γ boqueó la inflamación en unos modelos de LPS o EPOC por humo según se midió mediante neutrofilia y resistencia a glucocorticoides (Doukas J, *et al.* (2009) *J Pharmacol Exp Ther.* 328(3):758-65).

Las PI3K de clase I, particularmente las isoformas PI3K- δ y PI3K- γ , también están asociadas con cánceres (revisado, por ejemplo, en Vogt, PK *et al.* (2010) *Curr Top Microbiol Immunol.* 347:79-104; Fresno Vara, JA *et al.* (2004) *Cancer Treat Rev.* 30(2):193-204; Zhao, L y Vogt, PK. (2008) *Oncogene* 27(41):5486-96). Se ha mostrado que los inhibidores de PI3K, por ejemplo, PI3K- δ y/o γ , actividad anticancerosa (por ejemplo, Courtney, KD *et al.* (2010) *J Clin Oncol.* 28(6):1075-1083; Markman, B *et al.* (2010) *Ann Oncol.* 21(4):683-91; Kong, D y Yamori, T (2009) *Curr Med Chem.* 16(22):2839-54; Jimeno, A *et al.* (2009) *J Clin Oncol.* 27:156s (sup.; abstr. 3542); Flinn, IW *et al.* (2009) *J Clin Oncol.* 27:156s (sup.; abstr. 3543); Shapiro, G *et al.* (2009) *J Clin Oncol.* 27:146s (sup.; abstr. 3500); Wagner, AJ *et al.* (2009) *J Clin Oncol.* 27:146s (sup.; abstr. 3501); Vogt, PK *et al.* (2006) *Virology* 344(1):131-8; Ward, S *et al.* (2003) *Chem Biol.* 10(3):207-13; documentos WO 2011/041 399; US 2010/0 029 693; US 2010/0 305 096; US 2010/0 305 084). En una realización, en el presente documento se describe un compuesto o una composición para su uso en un método de tratamiento de cáncer.

Los tipos de cáncer que pueden tratarse con un inhibidor de PI3K (particularmente, PI3K- δ y/o γ) incluyen, por

ejemplo, leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (ALL), leucemia mieloide crónica (CML) (por ejemplo, Salmena, L *et al.* (2008) *Cell* 133:403-414; Chapuis, N *et al.* (2010) *Clin Cancer Res.* 16(22):5424-35; Khwaja, A (2010) *Curr Top Microbiol Immunol.* 347:169-88); linfoma (por ejemplo, linfoma no Hodgkin o linfoma de Hodgkin) (por ejemplo, Salmena, L *et al.* (2008) *Cell* 133:403-414); cáncer de pulmón, por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas (por ejemplo, Herrera, VA *et al.* (2011) *Anticancer Res.* 31(3):849-54); melanoma (por ejemplo, Haluska, F *et al.* (2007) *Semin Oncol.* 34(6):546-54); cáncer de próstata (por ejemplo, Sarker, D *et al.* (2009) *Clin Cancer Res.* 15(15):4799-805); glioblastoma (por ejemplo, Chen, JS *et al.* (2008) *Mol Cancer Ther.* 7:841-850); cáncer endometrial (por ejemplo, Bansal, N *et al.* (2009) *Cancer Control.* 16(1):8-13); cáncer pancreático (por ejemplo, Furukawa, T (2008) *J Gastroenterol.* 43(12):905-11); carcinoma de células renales (por ejemplo, Porta, C y Figlin, RA (2009) *J Urol.* 182(6):2569-77); cáncer colorrectal (por ejemplo, Saif, MW y Chu, E (2010) *Cancer J.* 16(3):196-201); cáncer de mama (por ejemplo, Torbett, NE *et al.* (2008) *Biochem J.* 415:97-100); cáncer de tiroides (por ejemplo, Brzezianska, E y Pastuszak-Lewandoska, D (2011) *Front Biosci.* 16:422-39); y cáncer de ovarios (por ejemplo, Mazzeletti, M y Brogini, M (2010) *Curr Med Chem.* 17(36):4433-47).

Numerosas publicaciones respaldan un papel de PI3K- δ y PI3K- γ en el tratamiento de cánceres hematológicos. PI3K- δ y PI3K- γ se expresan altamente en el compartimento hemo, y algunos tumores sólidos, incluyendo de próstata, mama y glioblastomas (Chen J.S. *et al.* (2008) *Mol Cancer Ther.* 7(4):841-50; Ikeda H. *et al.* (2010) *Blood* 116(9):1460-8).

En cánceres hematológicos incluyendo leucemia mieloide aguda (AML), mieloma múltiple (MM) y leucemia linfocítica crónica (CLL), la sobreexpresión y activación constitutiva de PI3K- δ respalda el modelo de que la inhibición de PI3K- δ será terapéutica, Billottet C, *et al.* (2006) *Oncogene* 25(50):6648-59; Billottet C, *et al.* (2009) *Cancer Res.* 69(3):1027-36; Meadows, SA, 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de diciembre de 2010; Orlando, FL; Ikeda H, *et al.* (2010) *Blood* 116(9):1460-8; Herman SE *et al.* (2010) *Blood* 116(12):2078-88; Herman SE *et al.* (2011). *Blood* 117(16):4323-7. En una realización, en el presente documento se describe un compuesto o una composición para su uso en un método de tratamiento de cánceres hematológicos incluyendo, pero sin limitarse a, leucemia mieloide aguda (AML), mieloma múltiple (MM) y leucemia linfocítica crónica (CLL).

Se ha evaluado un inhibidor de PI3K- δ (CAL-101) en un ensayo de fase 1 en pacientes con neoplasias hematológicas, y mostró actividad en CLL en pacientes con características de mal diagnóstico. En CLL, la inhibición de PI3K- δ no solo afecta directamente a las células tumorales, sino que también afecta a la capacidad de las células tumorales para interactuar con su microentorno. Este microentorno incluye el contacto con, y factores de, células del estroma, células T, células de Sertoli, así como otras células tumorales. CAL-101 suprime la expresión de factores derivados de células del estroma y de células T incluyendo CCL3, CCL4 y CXCL13, así como la capacidad de las células tumorales de CLL de responder a estos factores. El tratamiento con CAL-101 en pacientes con CLL induce una rápida reducción de ganglios linfáticos y redistribución de linfocitos en la circulación, y afecta a las señales de supervivencia tónicas a través de BCR, conduciendo a una viabilidad celular reducida y un aumento de la apoptosis. El tratamiento con CAL-101 como agente individual también fue activo en linfoma de célula del manto y linfoma no Hodgkin resistente al tratamiento (Furman, RR, *et al.* 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de diciembre de 2010; Orlando, FL; Hoellenriegel, J, *et al.* 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de diciembre de 2010; Orlando, FL; Webb, HK, *et al.* 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de diciembre de 2010; Orlando, FL; Meadows, *et al.* 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de diciembre de 2010; Orlando, FL; Kahl, B, *et al.* 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de diciembre de 2010; Orlando, FL; Lannutti BJ, *et al.* (2011) *Blood* 117(2):591-4).

Los inhibidores de PI3K- δ han mostrado actividad frente a gliomas positivos para PI3K- δ *in vitro* (Kashishian A, *et al.* Póster presentado en: The American Association of Cancer Research 102nd Annual Meeting; 2-6 de abril de 2011; Orlando, FL). PI3K- β es la isoforma de PI3K que está más comúnmente activada en tumores en los que el supresor tumoral PTEN está mutado (Ward S, *et al.* (2003) *Chem Biol.* 10(3):207-13). En este subconjunto de tumores, el tratamiento con el inhibidor de PI3K- δ o bien solo o bien en combinación con un agente citotóxico puede ser eficaz.

Otro mecanismo para que inhibidores de PI3K- δ tengan un efecto en tumores sólidos implica la interacción de células tumorales con su microentorno. PI3K- δ , PI3K- γ y PI3K- β se expresan en las células inmunitarias que se infiltran en tumores, incluyendo linfocitos, macrófagos y neutrófilos de infiltración tumoral. Los inhibidores de PI3K- δ pueden modificar la función de estas células inmunitarias asociadas a tumor y cómo responden a señales del estroma, el tumor y entre sí, y de esta manera afectar a las células tumorales y la metástasis (Hoellenriegel, J, *et al.* 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 4-7 de diciembre de 2010; Orlando, FL).

PI3K- δ también se expresa en células endoteliales. Se ha mostrado que los tumores en ratones tratados con inhibidores selectivos de PI3K- δ se destruyen más fácilmente mediante radioterapia. En este mismo estudio, la formación de red capilar se ve alterada por el inhibidor de PI3K, y se postula que este defecto contribuye a la mayor destrucción con radiación. Los inhibidores de PI3K- δ pueden afectar a la manera en la que los tumores interactúan con su microentorno, incluyendo células del estroma, células inmunitarias y células endoteliales, ser terapéuticos o bien por sí solos o bien junto con otra terapia (Meadows, SA, *et al.* Artículo presentado en: 52nd Annual ASH

Meeting and Exposition; 4-7 de diciembre de 2010; Orlando, FL; Geng L, *et al.* (2004) *Cancer Res.* 64(14):4893-9).

En otras realizaciones, la inhibición de PI3K (tal como PI3K- δ y/o γ) puede usarse para tratar un trastorno neuropsiquiátrico, por ejemplo, un trastorno cerebral autoinmunitario. Se han implicado factores infecciosos e inmunitarios en la patogénesis de varios trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad de Sydenham (SC) (Garvey, M.A. *et al.* (2005) *J. Child Neurol.* 20:424-429), síndrome de Tourette (TS), trastorno obsesivo-compulsivo (OCD) (Asbahr, F.R. *et al.* (1998) *Am. J. Psychiatry* 155:1122-1124), trastorno por déficit de atención/hiperactividad (AD/HD) (Hirschtritt, M.E. *et al.* (2008) *Child Neuropsychol.* 1:1-16; Peterson, B.S. *et al.* (2000) *Arch. Gen. Psychiatry* 57:364-372), anorexia nerviosa (Sokol, M.S. (2000) *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 10:133-145; Sokol, M.S. *et al.* (2002) *Am. J. Psychiatry* 159:1430-1432), depresión (Leslie, D.L. *et al.* (2008) *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 47:1166-1172) y trastornos del espectro autista (ASD) (Hollander, E. *et al.* (1999) *Am. J. Psychiatry* 156:317-320; Margutti, P. *et al.* (2006) *Curr. Neurovasc. Res.* 3:149-157). Un subconjunto de trastornos obsesivo-compulsivos y trastornos de tics de la infancia se ha agrupado como trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios pediátricos asociados con estreptococos (PANDAS). Los trastornos PANDAS proporcionan un ejemplo de trastornos en los que la aparición y el empeoramiento de síntomas neuropsiquiátricos van precedidos por una infección por estreptococos (Kurlan, R., Kaplan, E.L. (2004) *Pediatrics* 113:883-886; Garvey, M.A. *et al.* (1998) *J. Clin. Neurol.* 13:413-423). Muchos de los trastornos PANDAS comparten un mecanismo de acción común que resulta de respuestas de anticuerpos frente a epítopos asociados con estreptococos, tales como GlcNAc, que produce efectos neurológicos (Kirvan, C.A. *et al.* (2006) *J. Neuroimmunol.* 179:173-179). También se encuentran autoanticuerpos que reconocen epítopos del sistema nervioso central (CNS) en sueros de la mayoría de los sujetos con PANDAS (Yaddanapudi, K. *et al.* (2010) *Mol. Psychiatry* 15:712-726). Por tanto, varios trastornos neuropsiquiátricos se han asociado con componentes inmunitarios y autoinmunitarios, haciendo que sean adecuados para terapias que incluyen inhibición de PI3K- δ y/o γ .

En determinadas realizaciones, se describe un compuesto o una composición para su uso en un método de tratamiento de (por ejemplo, reducción o mejora de uno o más síntomas de) un trastorno neuropsiquiátrico (por ejemplo, un trastorno cerebral autoinmunitario), usando un inhibidor de PI3K- δ y/o γ , solo o en terapia de combinación. Por ejemplo, uno o más inhibidores de PI3K- δ y/o γ descritos en el presente documento pueden usarse solos o en combinación con cualquier agente terapéutico y/o modalidades adecuados, por ejemplo, complemento dietético, para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos. Los trastornos neuropsiquiátricos a modo de ejemplo que pueden tratarse con los inhibidores de PI3K- δ y/o γ descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, trastornos PANDAS, enfermedad de Sydenham, síndrome de Tourette, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, anorexia nerviosa, depresión, y trastornos del espectro autista. El trastorno generalizado del desarrollo (PDD) es una clase a modo de ejemplo de trastornos del espectro autista que incluyen trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la infancia (CDD), trastorno de Rett y PDD no especificados de otro modo (PDD-NOS). Los modelos de animales para evaluar la actividad del inhibidor de PI3K- δ y/o γ se conocen en la técnica. Por ejemplo, se describe un modelo de ratón de trastornos PANDAS, por ejemplo, en el documento de Yaddanapudi, K. *et al.* (2010) citado anteriormente; y Hoffman, K.I. *et al.* (2004) *J. Neurosci.* 24:1780-1791.

En el presente documento se proporcionan compuestos o composiciones para su uso en métodos para tratar estados patológicos, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades asociadas con mal funcionamiento de uno o más tipos de cinasa PI3. Por ejemplo, se expone una descripción detallada de estados y trastornos mediados por actividad cinasa de p110 δ en Sadu *et al.*, documento WO 01/81 346.

En una realización, el compuesto para su uso en los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento. En una realización, en el presente documento se proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de un trastorno inflamatorio, incluyendo enfermedades autoinmunitarias en un mamífero. En una realización, el compuesto para su uso en el método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de enfermedades autoinmunitarias incluyen, pero no se limitan a, encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus (tipo 1), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), enfermedad de Hashimoto, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de opsoclon-mioclono (OMS), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, poliartritis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, formación de ampollas en la piel pénfigo ampolloso, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal (también conocida como "arteritis de células gigantes"), anemia hemolítica autoinmunitaria de tipo caliente, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, neuromiotonía, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, vitíligo, y vulvodinia. En otras realizaciones, los trastornos o estados patológicos incluyen trastornos de resorción ósea y trombosis.

La inflamación adopta muchas formas e incluye, pero no se limita a, inflamación aguda, adhesiva, atrófica, catarral,

crónica, cirrótica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosa, focal, granulomatosa, hiperplástica, hipertrófica, intersticial, metastásica, necrótica, obliterante, parenquimatosa, plástica, productiva, proliferante, pseudomembranosa, purulenta, esclerosante, seroplástica, serosa, simple, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática y/o ulcerosa.

5 Los estados inflamatorios a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, inflamación asociada con acné, anemia (por ejemplo, anemia aplásica, anemia autoinmunitaria hemolítica), asma, arteritis (por ejemplo, poliarteritis, arteritis temporal, periarteritis nudosa, arteritis de Takayasu), artritis (por ejemplo, cristalina artritis, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis gotosa, artritis reactiva, artritis reumatoide y artritis de Reiter), espondilitis anquilosante, amilosis, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunitarias, alergias o reacciones alérgicas, aterosclerosis, bronquitis, bursitis, prostatitis crónica, conjuntivitis, enfermedad de Chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatomiositis, diverticulitis, diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2), un estado cutáneo (por ejemplo, psoriasis, eccema, quemaduras, dermatitis, prurito (picor)), endometriosis, síndrome de Guillain-Barre, infección, cardiopatía isquémica, enfermedad de Kawasaki, glomerulonefritis, gingivitis, hipersensibilidad, cefaleas (por ejemplo, cefaleas por migraña, cefaleas por tensión), íleo (por ejemplo, íleo posoperatorio o íleo durante septicemia), púrpura trombocitopénica idiopática, cistitis intersticial (síndrome de vejiga dolorosa), trastorno gastrointestinal (por ejemplo, seleccionado de úlceras pépticas, enteritis regional, diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, trastornos gastrointestinales eosinófilos (por ejemplo, esofagitis eosinófila, gastritis eosinófila, gastroenteritis eosinófila, colitis eosinófila), gastritis, diarrea, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GORD, o su sinónimo GERD), enfermedad inflamatoria del intestino (EII) (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por derivación, síndrome de Behcet, colitis indeterminada) y síndrome inflamatorio del intestino (IBS)), lupus, esclerosis múltiple, morfea, miastenia grave, isquemia de miocardio, síndrome nefrótico, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, úlceras pépticas, polimiositis, cirrosis biliar primaria, neuroinflamación asociada con trastornos cerebrales (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y enfermedad de Alzheimer), prostatitis, inflamación crónica asociada con lesión por radiación craneal, enfermedad inflamatoria de la pelvis, lesión por reperusión, enteritis regional, fiebre reumática, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo, esclerodermia, esclerodoma, sarcoidosis, espondiloartropatías, síndrome de Sjogren, tiroiditis, rechazo de trasplante, tendinitis, traumatismo o lesión (por ejemplo, congelación, irritantes químicos, toxinas, cicatriz, quemaduras, lesión física), vasculitis, vitiligo y granulomatosis de Wegener. En determinadas realizaciones, el trastorno inflamatorio se selecciona de artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome inflamatorio del intestino, asma, psoriasis, endometriosis, cistitis intersticial y prostatitis. En determinadas realizaciones, el estado inflamatorio es un estado inflamatorio agudo (por ejemplo, inflamación resultante de infección). En determinadas realizaciones, el estado inflamatorio es un estado inflamatorio crónico (por ejemplo, estados resultantes de asma, artritis y enfermedad inflamatoria del intestino). Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación asociada con traumatismo y mialgia no inflamatoria.

Los trastornos inmunitarios, tales como trastornos autoinmunitarios, incluyen, pero no se limitan a, artritis (incluyendo artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, enfermedades degenerativas de las articulaciones tales como osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, espondilitis anquilosante, espondilitis indiferenciada, enfermedad de Behcet, anemias autoinmunitarias hemolíticas, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, amilosis, dolor agudo de hombro, psoriasis, y artritis juvenil), asma, aterosclerosis, osteoporosis, bronquitis, tendinitis, bursitis, estado cutáneo (por ejemplo, psoriasis, eccema, quemaduras, dermatitis, prurito (picor)), enuresis, enfermedad eosinófila, trastorno gastrointestinal (por ejemplo, seleccionado de úlceras pépticas, enteritis regional, diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, trastornos gastrointestinal eosinófilos (por ejemplo, esofagitis eosinófila, gastritis eosinófila, gastroenteritis eosinófila, colitis eosinófila), gastritis, diarrea, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GORD, o su sinónimo GERD), enfermedad inflamatoria del intestino (EII) (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por derivación, síndrome de Behcet, colitis indeterminada) y síndrome inflamatorio del intestino (IBS)) y trastornos mejorados mediante un agente gastroprocinético (por ejemplo, íleo, íleo posoperatorio e íleo durante septicemia; enfermedad de reflujo esofágico (GORD, o su sinónimo GERD); esofagitis eosinófila, gastroparesis tal como gastroparesis diabética; intolerancias alimentarias y alergias alimentarias y otros trastornos funcionales del intestino, tales como dispepsia no ulcerosa (NUD) y dolor de tórax no cardíaco (NCCP, incluyendo costocondritis)).

55 En algunas realizaciones, el compuesto para su uso en el método de tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un mamífero) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento que inhibe selectivamente PI3K- δ y/o PI3K- γ en comparación con otros tipos de cinasas PI3. Tal inhibición selectiva de PI3K- δ y/o PI3K- γ puede ser ventajosa para tratar cualquiera de las enfermedades o estados descritos en el presente documento. Por ejemplo, sin limitarse a ninguna teoría particular, la inhibición selectiva de PI3K- δ puede inhibir respuestas inflamatorias asociadas con enfermedades inflamatorias, enfermedad autoinmunitaria, o enfermedades relacionadas con una respuesta inmunitaria no deseada, incluyendo, pero sin limitarse a, asma, enfisema, alergia, dermatitis, artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso, o enfermedad de injerto contra huésped. Sin limitarse a ninguna teoría particular, la inhibición selectiva de PI3K- δ puede proporcionar además una reducción en la respuesta inflamatoria o inmunitaria no deseada sin una reducción concomitante en la capacidad de reducir una infección bacteriana, vírica y/o fúngica.

Sin limitarse a ninguna teoría particular, la inhibición selectiva tanto de PI3K- δ como de PI3K- γ puede ser ventajosa para inhibir la respuesta inflamatoria en el sujeto en un mayor grado que lo que se proporcionará mediante inhibidores que inhiben selectivamente solo PI3K- δ o PI3K- γ . En una realización, uno o más de los compuestos para su uso en los métodos proporcionados en el presente documento son eficaces en la reducción de la producción de anticuerpos específicos de antígeno *in vivo* en aproximadamente 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 7,5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces, 100 veces, 250 veces, 500 veces, 750 veces o aproximadamente 1000 veces o más. En otra realización, uno o más de los compuestos para su uso en los métodos proporcionados en el presente documento son eficaces en la reducción de la producción de IgG3 y/o IgGM específicas de antígeno *in vivo* en aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 7,5 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 25 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 250 veces, aproximadamente 500 veces, aproximadamente 750 veces o aproximadamente 1000 veces o más.

En una realización, uno o más de los compuestos para su uso en los métodos proporcionados en el presente documento son eficaces en la mejora de síntomas asociados con artritis reumatoide, incluyendo pero sin limitarse a, una reducción en la hinchazón de articulaciones, una reducción en los niveles de anticuerpos anticógeno en suero y/o una reducción en la patología de articulaciones, tal como resorción ósea, daño a cartílago, paño y/o inflamación. En otra realización, los compuestos para su uso en los métodos proporcionados en el presente documento son eficaces en la reducción de la inflamación de tobillo en al menos aproximadamente el 2%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 50% o aproximadamente el 60% o de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 90%. En otra realización, los compuestos para su uso en los métodos proporcionados en el presente documento son eficaces en la reducción de la inflamación de rodilla en al menos aproximadamente el 2%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 50% o aproximadamente el 60% o de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 90% o más. En todavía otra realización, los compuestos para su uso en los métodos proporcionados en el presente documento son eficaces en la reducción de los niveles de anticuerpos anti-colágeno tipo II en suero en al menos aproximadamente el 10%, aproximadamente el 12%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 24%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 86%, aproximadamente el 87% o aproximadamente el 90%, o más. En otra realización, los compuestos para su uso en los métodos proporcionados en el presente documento son eficaces en la reducción de las puntuaciones de histopatología de tobillo en aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80% o aproximadamente el 90%, o más. En todavía otra realización, los compuestos para su uso en los métodos proporcionados en el presente documento son eficaces en la reducción de las puntuaciones de histopatología de rodilla en aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80% o aproximadamente el 90%, o más.

En otras realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos o composiciones farmacéuticas para su uso en los métodos para tratar enfermedades respiratorias, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades que afectan a los lóbulos del pulmón, cavidad pleural, tubos bronquiales, tráquea, vías respiratorias superiores, o los nervios y músculos para respirar. Por ejemplo, los compuestos o las composiciones farmacéuticas para su uso en los métodos se proporcionan para tratar enfermedad pulmonar obstructiva, incluyendo EPOC. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un término abarcativo para un grupo de enfermedades de las vías respiratorias que se caracterizan por una obstrucción o limitación del flujo de aire. Estados incluidos en este término abarcativo son: bronquitis crónica, enfisema y bronquiectasia.

En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento se usan para el tratamiento de asma. Además, los compuestos o las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de endotoxemia y septicemia. En una realización, los compuestos o las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se usan para el tratamiento de artritis reumatoide (RA). En aún otra realización, los compuestos o las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se usan para el tratamiento de dermatitis por contacto o atópica. La dermatitis por contacto incluye dermatitis irritante, dermatitis fototóxica, dermatitis alérgica, dermatitis fotoalérgica, urticaria por contacto, dermatitis sistémica de tipo por contacto, y similares. La dermatitis irritante puede producirse cuando se usa demasiada cantidad de una sustancia sobre la piel o cuando la piel es sensible a una determinada sustancia. La dermatitis atópica, algunas veces denominada eccema, es una clase de dermatitis, una enfermedad atópica de la piel.

También se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un método de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el trastorno

hiperproliferativo es uno mieloide, un síndrome mielodisplásico (MDS), una enfermedad mieloproliferativa (MPD) o un trastorno de mastocitos. En algunas realizaciones, dicho compuesto para su uso en el método se refiere al tratamiento de cáncer tal como leucemia mieloide aguda, retinoblastoma, intraocular melanoma, o cánceres del timo, cerebro, pulmón, células escamosas, piel, ojo, cavidad bucal y orofaríngeo, vejiga, gástrico, de estómago, pancreático, de vejiga, mama, cuello uterino, cabeza, cuello, renal, riñón, hígado, ovarios, próstata, colorrectal, esófago, testicular, ginecológico, tiroides, CNS, o PNS, o relacionado con sida (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi) o cáncer inducido por virus. En algunas realizaciones, dicho compuesto para su uso en el método se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso, tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o de próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

También se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un método de tratamiento de enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, dicho compuesto para su uso en el método es una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi, y cáncer de ovarios, mama, pulmón, pancreático, de próstata, colon y epidermoide.

En una realización, los pacientes que pueden tratarse con compuestos proporcionados en el presente documento, o sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos, según los métodos proporcionados en el presente documento incluyen, por ejemplo, pacientes a los que se les ha diagnosticado que tienen psoriasis; reestenosis; aterosclerosis; BPH; cáncer de mama tal como un carcinoma ductal en tejido ductal en una glándula mamaria, carcinomas medulares, carcinomas coloides, carcinomas tubulares y cáncer de mama inflamatorio; cáncer de ovarios, incluyendo tumores de ovarios epiteliales, tales como adenocarcinoma en el ovario y un adenocarcinoma que ha migrado desde el ovario al interior de la cavidad abdominal; cáncer uterino; cáncer de cuello uterino, tal como adenocarcinoma en el epitelio del cuello uterino incluyendo carcinoma y adenocarcinomas de células escamosas; cáncer de próstata, tal como un cáncer de próstata seleccionado de los siguientes: un adenocarcinoma o un adenocarcinoma que ha migrado al hueso; cáncer pancreático, tal como carcinoma epitelioide en el tejido de conducto pancreático y un adenocarcinoma en un conducto pancreático; cáncer de vejiga, tal como un carcinoma de células transicionales en la vejiga urinaria, carcinomas uroteliales (carcinomas de células transicionales), tumores en las células uroteliales que revisten la vejiga, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, y cánceres de células pequeñas; leucemia tal como leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia de células pilosas, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), mastocitosis, leucemia linfocítica crónica (CLL), mieloma múltiple (MM) y síndrome mielodisplásico (MDS); cáncer de huesos; cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), que se divide en carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y carcinomas no diferenciados de células grandes, y cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de piel tal como carcinoma de células basales, melanoma, carcinoma de células escamosas y queratosis actínica, que es un estado cutáneo que algunas veces se desarrolla para dar carcinoma de células escamosas; retinoblastoma ocular; melanoma cutáneo o intraocular (ojo); cáncer de hígado primario (cáncer que comienza en el hígado); cáncer de riñón; cáncer de tiroides tal como papilar, folicular, medular y anaplásico; linfoma relacionado con sida tal como linfoma de células B grandes difuso, linfoma inmunoblástico de células B y linfoma de células pequeñas no escindidas; sarcoma de Kaposi; cánceres inducidos por virus incluyendo virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y carcinoma hepatocelular; virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) y leucemia/linfoma de células T del adulto; y virus del papiloma humano (VPH) y cáncer de cuello uterino; cánceres del sistema nervioso central (CNS) tales como tumor cerebral primario, incluyendo gliomas (astrocitoma, astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme), oligodendroglioma, ependimoma, meningioma, linfoma, schwannoma y meduloblastoma; cánceres del sistema nervioso periférico (PNS) tales como neuromas acústicos y tumor de la funda de nervios periféricos malignos (MPNST) incluyendo neurofibromas y schwannomas, citoma fibroso maligno, histiocitoma fibroso maligno, meningioma maligno, mesotelioma maligno, y tumor de Muller mixto maligno; cáncer de la cavidad bucal y orofaríngeo tal como cáncer hipofaríngeo, cáncer laríngeo, cáncer nasofaríngeo, y cáncer orofaríngeo; cáncer de estómago tal como linfomas, tumores del estroma gástricos, y tumores carcinoides; cáncer testicular tal como tumores de células germinales (GCT), incluyendo seminomas y cánceres distintos de seminomas, y tumores del estroma de la gónada, incluyendo tumores de células de Leydig y tumores de células de Sertoli; cáncer de timo tal como timomas, carcinomas tímicos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin carcinoides o tumores carcinoides; cáncer rectal; y/o cáncer de colon.

En una realización, los pacientes que pueden tratarse con compuestos proporcionados en el presente documento, o sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos, según los métodos proporcionados en el presente documento incluyen, por ejemplo, pacientes a los que se les ha diagnosticado que tienen estados incluyendo, pero sin limitarse a, neuroma acústico, adenocarcinoma, cáncer de glándula suprarrenal, cáncer anal, angiosarcoma (por ejemplo, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma,

hemangiosarcoma), gammapatía monoclonal benigna, cáncer biliar (por ejemplo, colangiocarcinoma), cáncer de vejiga, cáncer de mama (por ejemplo, adenocarcinoma de la mama, carcinoma papilar de la mama, cáncer mamario, carcinoma medular de la mama), cáncer de cerebro (por ejemplo, meningioma; glioma, por ejemplo, astrocitoma, oligodendroglioma; meduloblastoma), cáncer de los bronquios, cáncer del cuello uterino (por ejemplo, adenocarcinoma del cuello uterino), coriocarcinoma, cordoma, craneofaringioma, cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer rectal, adenocarcinoma colorrectal), carcinoma epitelial, ependimoma, endoteliosarcoma (por ejemplo, sarcoma de Kaposi, sarcoma hemorrágico idiopático múltiple), cáncer endometrial, cáncer de esófago (por ejemplo, adenocarcinoma del esófago, adenocarcinoma de Barrett), sarcoma de Ewing, hipereosinofilia familiar, cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma de estómago), tumor del estroma gastrointestinal (GIST), cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer bucal (por ejemplo, carcinoma de células escamosas bucal (OSCC)), enfermedad de la cadena pesada (por ejemplo, enfermedad de la cadena alfa, enfermedad de la cadena gamma, enfermedad de la cadena mu), hemangioblastoma, tumores miofibroblásticos inflamatorios, amiloidosis inmunocítica, cáncer de riñón (por ejemplo, nefroblastoma también conocido como tumor de Wilms, carcinoma de células renales), cáncer de hígado (por ejemplo, cáncer hepatocelular (HCC), hepatoma maligno), cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma broncogénico, cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), adenocarcinoma del pulmón), leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (ALL), incluyendo ALL de linaje B y ALL de linaje T, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia prolinfocítica (PLL), leucemia de células pilosas (HLL) y macroglobulinemia de Waldenstrom (WM); linfomas de células T periféricas (PTCL), leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL), linfoma de células T cutáneo (CTCL), leucemia linfocítica granular grande (LGF), enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Reed-Stemberg; leucemia mielocítica aguda (AML), leucemia mielocítica crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL)), linfoma (por ejemplo, linfoma de Hodgkin (HL), linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma folicular, linfoma de células B grandes difuso (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL)), leiomioma (LMS), mastocitosis (por ejemplo, mastocitosis sistémica), mieloma múltiple (MM), síndrome mielodisplásico (MDS), mesotelioma, trastorno mieloproliferativo (MPD) (por ejemplo, policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (ET), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), metaplasia mielóide agnógena (AMM) también conocida como mielofibrosis (MF), mielofibrosis idiopática crónica, leucemia mielocítica crónica (CML), leucemia neutrófila crónica (CNL), síndrome hipereosinófilo (HES)), neuroblastoma, neurofibroma (por ejemplo, neurofibromatosis (NF) tipo 1 o tipo 2, schwannomatosis), cáncer neuroendocrino (por ejemplo, tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (GEP-NET), tumor carcinoide), osteosarcoma, cáncer de ovarios (por ejemplo, cistadenocarcinoma, carcinoma embrionario de ovarios, adenocarcinoma de ovarios), enfermedad de Paget de la vulva, enfermedad de Paget del pene, adenocarcinoma papilar, cáncer pancreático (por ejemplo, adenocarcinoma pancreático, neoplasma mucinoso papilar intraductal (IPMN)), pinealoma, tumor neuroectodérmico primitivo (PNT), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata), rhabdomyosarcoma, retinoblastoma, cáncer de glándulas salivares, cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas (SCC), queratoacantoma (KA), melanoma, carcinoma de células basales (BCC)), cáncer del intestino delgado (por ejemplo, cáncer de apéndice), sarcoma de tejido blando (por ejemplo, histiocitoma fibroso maligno (MFH), liposarcoma, tumor de la funda de nervios periféricos maligno (MPNST), condrosarcoma, fibrosarcoma, mixosarcoma), carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma de glándulas sudoríparas, sinovioma, cáncer testicular (por ejemplo, seminoma, carcinoma embrionario testicular), cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma papilar del tiroides, carcinoma papilar del tiroides (PTC), cáncer de tiroides medular) y macroglobulinemia de Waldenstrom.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos para su uso en métodos de tratamiento de una neoplasia hematológica en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica es una neoplasia mielóide. Las neoplasias mieloides a modo de ejemplo que pueden tratarse usando los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen: leucemia (por ejemplo, leucemia mielóide aguda (AML) o leucemia mielocítica crónica (CML)); síndromes mielodisplásicos (MDS) (por ejemplo, MDS de grado alto o MDS de grado bajo); enfermedad mieloproliferativa (MPD) (por ejemplo, trombocitosis esencial (ET), mielofibrosis (MF), policitemia vera (PV), o leucemia mielomonocítica crónica (CMML)) y trastornos de mastocitos.

En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica es una neoplasia linfóide, por ejemplo, un linfoma. Los linfomas a modo de ejemplo que pueden tratarse usando los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (por ejemplo, de células o células T), leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (ALL) o leucemia linfocítica crónica (CLL)) y trastornos linfoproliferativos postrasplante (PLD). Los linfomas de células B a modo de ejemplo incluyen: linfoma de células B grandes difuso (DLBCL), linfoma de células del manto y linfoma no Hodgkin indolente (iNHL). Los linfomas de células T a modo de ejemplo incluyen linfoma de células T periférico (PTCL) y linfoma de células T cutáneo (CTCL). Las leucemias linfocíticas agudas (ALL) a modo de ejemplo incluyen ALL de células T y ALL de células B. Los PLD a modo de ejemplo incluyen mieloma múltiple, PLD de Waldenstrom y PLD amiloide.

En otras realizaciones, los compuestos y las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden usarse para prevenir un cáncer mediado por PI3K, en un sujeto que tiene, o con riesgo de tener, el cáncer mediado por PI3K. En una realización, los compuestos y las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden usarse como agente quimiopreventivo, por ejemplo, como agente que inhibe, retrasa o invierte el desarrollo

de un cáncer mediado por PI3K. Tal papel está respaldado, al menos en parte, por extensas pruebas que muestran los efectos de agentes antiinflamatorios, tales como inhibidores de COX-2, como agentes quimiopreventivos para reducir o inhibir el desarrollo de un cáncer, incluyendo cáncer de colon, entre otros. Dado que tanto los inhibidores de COX-2 como los inhibidores de PI3K tienen una amplia actividad antiinflamatoria, se espera que la inhibición de PI3K tenga actividad quimiopreventiva en la reducción o inhibición del desarrollo de una variedad de cánceres.

En determinadas realizaciones, se proporciona un compuesto o una composición para su uso en un método de tratamiento de o prevención de una recidiva y/o una recaída de un cáncer mediado por PI3K (por ejemplo, un cáncer mediado por PI3K tal como se describe en el presente documento) en un sujeto. El compuesto o la composición para su uso en el método incluye administrar al sujeto un inhibidor de PI3K, por ejemplo, uno o más inhibidores de PI3K tal como se describe en el presente documento, en una cantidad suficiente para reducir o inhibir la recidiva o el nuevo crecimiento del tumor o el cáncer, en el sujeto. En determinadas realizaciones, el sujeto es un paciente que está sometiéndose, o se ha sometido, a terapia contra el cáncer (por ejemplo, tratamiento con otros agentes anticancerígenos, cirugía y/o radiación). El inhibidor de PI3K puede administrarse antes del tratamiento, simultáneamente con el tratamiento, tras el tratamiento, con otras terapias contra el cáncer; o durante la remisión del cáncer. No se necesita que la inhibición de la recidiva o recaída sea absoluta, siempre que el tratamiento o la prevención retrase (por ejemplo, en una semana, mes, año) la recidiva y/o recaída, o reduzca o retrase el nuevo crecimiento (por ejemplo, en al menos aproximadamente el 10%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 50% o más) del cáncer mediado por PI3K (por ejemplo, en comparación con un sujeto no tratado con el inhibidor de PI3K).

Por tanto, en una realización, se da a conocer un compuesto para su uso en un método de prolongar la supervivencia libre de recidiva en un sujeto con un cáncer que está sometiéndose, o se ha sometido, a terapia contra el cáncer mediante administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PI3K al sujeto. "Supervivencia libre de recidiva", tal como entienden los expertos en la técnica, es el periodo de tiempo tras un punto específico de tratamiento contra el cáncer durante el cual no hay ninguna recidiva clínicamente definida en el cáncer. En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K se administra simultáneamente con la terapia contra el cáncer. En otras realizaciones, el inhibidor de PI3K se administra secuencialmente (en cualquier orden) con la terapia contra el cáncer. En casos de administración simultánea, el inhibidor de PI3K puede seguir administrándose después de haber detenido la terapia contra el cáncer. En otras realizaciones, el inhibidor de PI3K se administra después de haber detenido la terapia contra el cáncer (por ejemplo, sin ningún periodo de solapamiento con el tratamiento contra el cáncer). El inhibidor de PI3K puede administrarse inmediatamente después de haberse detenido la terapia contra el cáncer, o puede haber un espacio de tiempo (por ejemplo, hasta algunas horas, aproximadamente un día, aproximadamente una semana, aproximadamente un mes, aproximadamente seis meses, o un año) entre el final de la terapia contra el cáncer y la administración del inhibidor de PI3K. El tratamiento con el inhibidor de PI3K puede seguir mientras se mantenga la supervivencia libre de recidiva (por ejemplo, hasta aproximadamente un día, aproximadamente una semana, aproximadamente un mes, aproximadamente seis meses, aproximadamente un año, aproximadamente dos años, aproximadamente tres años, aproximadamente cuatro años, aproximadamente cinco años, o más tiempo).

En el presente documento también se proporciona un compuesto para su uso en método de tratamiento de diabetes en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar el acné. En determinadas realizaciones, el estado inflamatorio y/o trastorno inmunitario es un estado cutáneo. En algunas realizaciones, el estado cutáneo es prurito (picor), psoriasis, eccema, quemaduras o dermatitis. En determinadas realizaciones, el estado cutáneo es psoriasis. En determinadas realizaciones, el estado cutáneo es prurito.

Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de arteriosclerosis, incluyendo aterosclerosis. La arteriosclerosis es un término general que describe cualquier endurecimiento de arterias medias o grandes. La aterosclerosis es un endurecimiento de una arteria debido específicamente a una placa ateromatosa.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento, o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo. Los ejemplos de estados cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, reestenosis, oclusión vascular y enfermedad obstructiva de la carótida.

En determinadas realizaciones, el trastorno inflamatorio y/o el trastorno inmunitario es un trastorno gastrointestinal. En algunas realizaciones, el trastorno gastrointestinal se selecciona de trastorno gastrointestinal (por ejemplo, seleccionado de úlceras pépticas, enteritis regional, diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, trastornos

gastrointestinales eosinófilos (por ejemplo, esofagitis eosinófila, gastritis eosinófila, gastroenteritis eosinófila, colitis eosinófila), gastritis, diarrea, enfermedad de reflujo esofágico (GORD, o su sinónimo GERD), enfermedad inflamatoria del intestino (EII) (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por derivación, síndrome de Behcet, colitis indeterminada) y síndrome inflamatorio del intestino (IBS)). En determinadas realizaciones, el trastorno gastrointestinal es enfermedad inflamatoria del intestino (EII).

Además, los compuestos descritos en el presente documento, o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) de los mismos, pueden usarse para el tratamiento de glomerulonefritis. La glomerulonefritis es una enfermedad renal autoinmunitaria primaria o secundaria caracterizada por la inflamación de los glomérulos. Puede ser asintomática o presentarse con hematuria y/o proteinuria. Hay muchos tipos reconocidos, divididos en glomerulonefritis aguda, subaguda o crónica. Las causas pueden ser infecciosas (patógenos bacterianos, víricos o parásitos), autoinmunitaria o paraneoplásica.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos, o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) de los mismos, o composiciones farmacéuticas tal como se da a conocer en el presente documento, para el tratamiento de una insuficiencia multiorgánica. En el presente documento también se proporcionan compuestos, o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) de los mismos, o composiciones farmacéuticas tal como se da a conocer en el presente documento, para el tratamiento de enfermedades hepáticas (incluyendo diabetes), enfermedad de la vesícula biliar (incluyendo cálculos biliares), pancreatitis o enfermedad renal (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) o dolor en un sujeto.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos, o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) de los mismos, o composiciones farmacéuticas tal como se da a conocer en el presente documento, para la prevención de implante de blastocitos en un sujeto.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos, o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) de los mismos, o composiciones farmacéuticas tal como se da a conocer en el presente documento, para el tratamiento de trastornos que implican agregación plaquetaria o adhesión plaquetaria, incluyendo, pero sin limitarse a, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Bernard-Soulier, trombostenia de Glanzmann, síndrome de Scott, enfermedad de von Willebrand, síndrome de Hermansky-Pudlak y síndrome de plaquetas grises.

En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos, o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) de los mismos, o composiciones farmacéuticas tal como se da a conocer en el presente documento, para tratar una enfermedad que es atrofia del músculo esquelético, hipertrofia esquelética o muscular. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos, o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) de los mismos, o composiciones farmacéuticas tal como se da a conocer en el presente documento, para el tratamiento de trastornos que incluyen, pero no se limitan a, cánceres tal como se comenta en el presente documento, trastornos relacionados con trasplante (por ejemplo, disminución de tasas de rechazo, enfermedad de injerto contra huésped, etc.), esclerosis muscular (MS), trastornos alérgicos (por ejemplo, artritis, encefalomiелitis alérgica) y otros trastornos relacionados con el sistema inmunosupresivo, trastornos metabólicos (por ejemplo, diabetes), reducción del engrosamiento de la íntima tras lesión vascular, y trastornos de proteínas con plegamiento erróneo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, fibrosis cística, degeneración macular, retinitis pigmentosa y trastornos de los priones) (ya que la inhibición de mTOR puede aliviar los efectos de agregados de proteínas con plegamiento erróneo). Los trastornos también incluyen síndromes de hamartoma, tales como esclerosis tuberosa y enfermedad de Cowden (también denominada síndrome de Cowden y síndrome de hamartoma múltiple).

En otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de bursitis, lupus, encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus (tipo 1), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), enfermedad de Hashimoto, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso, miastenia grave, síndrome de opsoclono-mioclono (OMS), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, osteoartritis, uveorretinitis, pénfigo, poliartritis, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria de tipo caliente, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica,

disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, neuromiotonía, sarcoidosis, escleroderma, colitis ulcerosa, vitíligo, vulvodinia, apendicitis, arteritis, artritis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, corioamnionitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatomiositis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, hepatitis, hidradenitis, ileítis, iritis, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, omfalitis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, pneumonitis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

En otras realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de rinitis alérgica perenne, mesenteritis, peritonitis, acrodermatitis, angiodermatitis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, eccema, eritema multiforme, intertrigo, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tópica, alergia cutánea, reacción alérgica grave/anafilaxia, granulomatosis alérgica, granulomatosis de Wegener, conjuntivitis alérgica, coriorretinitis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis infecciosa, queratoconjuntivitis, oftalmia neonata, tracoma, uveítis, inflamación ocular, blefaroconjuntivitis, mastitis, gingivitis, pericoronitis, faringitis, rinofaringitis, sialadenitis, inflamación del sistema musculoesquelético, enfermedad de Still de aparición en el adulto, enfermedad de Behcet, bursitis, condrocalcinosis, dactilitis, síndrome de Felty, gota, artritis infecciosa, enfermedad de Lyme, osteoartritis inflamatoria, periartrosis, síndrome de Reiter, infección por el virus del río Ross, síndrome de dificultad respiratoria aguda, bronquitis aguda, sinusitis aguda, rinitis alérgica, asma, asma grave que no responde al tratamiento, faringitis, pleuritis, rinofaringitis, rinitis alérgica estacional, sinusitis, estado asmático, traqueobronquitis, rinitis, serositis, meningitis, neuromielitis óptica, infección por poliovirus, síndrome de Alport, balanitis, epididimitis, epididimoorquitis, glomerulosclerosis segmental focal, glomerulonefritis, nefropatía de IgA (enfermedad de Berger), orquitis, parametritis, enfermedad inflamatoria de la pelvis, prostatitis, pielitis, pielocistitis, pielonefritis, granulomatosis de Wegener, hiperuricemia, aortitis, arteritis, quilopericarditis, síndrome de Dressler, endarteritis, endocarditis, arteritis temporal extracraneal, arteritis asociada con VIH, arteritis temporal intracraneal, enfermedad de Kawasaki, linfangioflebitis, enfermedad de Mondor, periarteritis o pericarditis.

En otras realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se usan para el tratamiento de hepatitis autoinmunitaria, yeyunitis, mesenteritis, mucositis, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis no vírica, pancreatitis autoinmunitaria, perihepatitis, peritonitis, reservoritis, proctitis, colitis pseudomembranosa, rectosigmoiditis, salpingoperitonitis, sigmoiditis, esteatohepatitis, colitis ulcerosa, síndrome de Churg Strauss, proctitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable, inflamación gastrointestinal, enterocolitis aguda, anusitis, necrosis de Balser, colecistitis, colitis, enfermedad de Crohn, diverticulitis, enteritis, enterocolitis, enterohepatitis, esofagitis eosinófila, esofagitis, gastritis, enteritis hemorrágica, hepatitis, infección por virus de la hepatitis, hepatocolangitis, gastritis hipertrófica, ileítis, ileocecititis, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria del intestino, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil, psoriasis, artritis psoriásica, lupus (cutáneo/sistémico/nefritis), sida, agammaglobulinemia, complejo relacionado con el sida, enfermedad de Bruton, síndrome de Chediak Higashi, inmunodeficiencia variable común, síndrome de Di George, disgammaglobulinemia, deficiencia de inmunoglobulina, síndrome de Job, síndrome de Nezelof, trastorno bactericida de fagocitos, síndrome de Wiskott Aldrich, asplenia, elefantiasis, hiperesplenismo, enfermedad de Kawasaki, linfadenopatía, linfedema, linfocele, síndrome de Nonne Milroy Meige, enfermedad del bazo, esplenomegalia, timoma, enfermedad del timo, perivasculitis, flebitis, pleuropericarditis, poliarteritis nudosa, vasculitis, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, tromboangeítis, tromboangeítis obliterante, tromboendocarditis, tromboflebitis o EPOC.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria en un sujeto que comprenden administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria incluye asma, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, lupus y esclerosis múltiple.

En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria incluye: púrpura trombocitopénica idiopática; anemia, por ejemplo, anemia aplásica; lupus, por ejemplo, lupus eritematoso cutáneo; y pénfigo, por ejemplo, pénfigo bulloso ampolloso cutáneo.

En el presente documento también se proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato, o derivado del mismo. Los ejemplos de estados cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, reestenosis, oclusión vascular y enfermedad obstructiva de la carótida.

En otra realización, en el presente documento se proporcionan compuestos para su uso en métodos para alterar la función de un leucocito o alterar una función de un osteoclasto. En una realización, el compuesto para su uso en el método comprende poner en contacto el leucocito o el osteoclasto con una cantidad de alteración de la función de un compuesto proporcionado en el presente documento.

En otra realización, en el presente documento se proporcionan compuestos o composiciones para su uso en métodos para tratar una enfermedad oftálmica mediante la administración un compuesto proporcionado en el presente documento o una composición farmacéutica proporcionados en el presente documento al ojo de un sujeto.

5 V. TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN

También se proporcionan en el presente documento compuestos para su uso en métodos para terapias de combinación en las que un agente que se sabe que modula otras rutas, u otros componentes de la misma ruta, o incluso se usan conjuntos solapantes de enzimas diana en combinación con un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo farmacéuticamente aceptables. En una realización, tal terapia incluye, pero no se limita a la combinación del compuesto objeto con agentes quimioterápicos, anticuerpos terapéuticos, y tratamiento con radiación, para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

15 En una realización, los compuestos o las composiciones farmacéuticas proporcionados en el presente documento pueden presentar eficacia sinérgica o aditiva cuando se administran en combinación con agentes que inhiben la producción o actividad de IgE. Tal combinación puede reducir el efecto no deseado de un nivel alto de IgE asociado con el uso de uno o más inhibidores de PI3K δ , si se produce tal efecto. En algunas realizaciones, esto puede ser particularmente útil en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios (AIID) tal como artritis reumatoide. Adicionalmente, sin limitarse por una teoría particular, la administración de inhibidores de PI3K δ o PI3K δ/γ proporcionados en el presente documento en combinación con inhibidores de mTOR también puede presentar sinergia a través de la inhibición potenciada de la ruta de PI3K.

25 En otra realización, se proporciona en el presente documento un tratamiento de combinación de una enfermedad asociada con PI3K δ que comprende administrar a un sujeto un inhibidor de PI3K δ y un agente que inhibe la producción o actividad de IgE. Otros inhibidores de PI3K δ a modo de ejemplo son aplicables y se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 6 800 620. En algunas realizaciones, tal tratamiento de combinación es particularmente útil para tratar enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias (AIID), incluyendo pero sin limitarse a, artritis reumatoide.

30 En la técnica se conocen agentes que inhiben la producción de IgE, e incluyen, pero no se limitan a, uno o más de TEI-9874, ácido 2-(4-(6-ciclohexiloxi-2-naftiloxi)fenilacetamida)benzoico, rapamicina, análogos de rapamicina (es decir, rapálogos), inhibidores de TORC1, inhibidores de TORC2, y cualquier otro compuesto que inhibe mTORC1 y mTORC2. Los agentes que inhiben la actividad de IgE incluyen, por ejemplo, anticuerpos anti-IgE, tales como, por ejemplo, omalizumab y TNX-901.

35 Para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, los compuestos o las composiciones farmacéuticas proporcionados en el presente documento pueden usarse en combinación con fármacos frecuentemente recetados, incluyendo pero sin limitarse a, Enbrel®, Remicade®, Humira®, Avonex®, y Rebif®. Para el tratamiento de enfermedades respiratorias, los compuestos o las composiciones farmacéuticas proporcionados en el presente documento pueden administrarse en combinación con fármacos frecuentemente recetados, incluyendo pero sin limitarse a, Xolair®, Advair®, Singulair®, y Spiriva®.

45 En una realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden formularse o administrarse junto con otros agentes que actúan para aliviar los síntomas de estados inflamatorios, tales como encefalomiелitis, asma, y las demás enfermedades descritas en el presente documento. Estos agentes incluyen, pero no se limitan a, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo, ácido acetilsalicílico; ibuprofeno; naproxeno; indometacina; nabumetona; y tolmetina. En algunas realizaciones, se usan corticosteroides para reducir la inflamación e inhibir la actividad del sistema inmunitario. Por ejemplo, un fármaco frecuentemente recetado de este tipo es prednisona. Cloroquina (Aralen®) o hidroxiclороquina (Plaquenil®) también pueden ser muy útiles en algunos individuos con lupus. Con frecuencia, se recetan para síntomas de la piel y las articulaciones de lupus. Azatioprina (Imuran) y ciclofosfamida (CYTOXAN™) inhiben la inflamación y tienden a inhibir el sistema inmunitario. Pueden usarse otros agentes, por ejemplo, metotrexato y ciclosporina para controlar los síntomas de lupus. Se emplean anticoagulantes para evitar que la sangre coagule rápidamente. Por ejemplo, oscilan entre aspirina a una dosis muy baja que evita que las plaquetas se peguen, y heparina/warfarina. Otros compuestos usados en el tratamiento de lupus incluyen belimumab (Benlysta®).

60 En otra realización, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad de un anticancerígeno (por ejemplo, un agente bioterapéutico o quimioterápico). Actualmente, se conocen en la técnica muchos quimioterápicos y pueden usarse en combinación con los compuestos proporcionados en el presente documento. Otros tratamientos del cáncer, que también pueden usarse en combinación con los compuestos proporcionados en el presente documento, incluyen, pero no se limitan a, intervención quirúrgica, tratamientos quirúrgicos, y radioterapia.

65

En algunas realizaciones, el agente quimioterápico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, y antiandrógenos. Los ejemplos no limitativos de agentes anticancerígenos incluyen, por ejemplo, agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos, y moléculas pequeñas no peptídicas tales como Gleevec® (mesilato de imatinib), Velcade® (bortezomib), CASODEX™ (bicalutamida), Iressa™ (gefitinib) y Adriamicina así como una multitud de agentes quimioterápicos. Los ejemplos no limitativos de agentes quimioterápicos incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclosfosfamida (CYTOXAN™); sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosfaoramida y trimetilolomelamina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, uramustina; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocin, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, calicheamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, CASODEX™, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina, andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reforzador de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinan; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK.R™.; razoxano; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromán; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo, paclitaxel (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERO®, RHone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); ácido retinoico; esperamicinas; y capecitabina; y sales, solvatos, o derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables. También se incluyen como acondicionadores celulares quimioterápicos adecuados agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores tales como antiestrógenos incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (Novaldex™), raloxifeno, 4(5)-imidazoles que inhiben la aromatasa, 4-hidroxitamoxifenol, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona, y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; Navelbine; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; Xeloda®; ibandronato; camptotecina-11 (CPT-11); inhibidor RFS 2000 de la topoisomerasa; y difluorometilornitina (DFMO). En algunas realizaciones, los compuestos o la composición farmacéutica proporcionados en el presente documento pueden usarse en combinación con fármacos anticancerígenos frecuentemente recetados, tales como, por ejemplo, Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotero®, y Velcade®.

Los ejemplos no limitativos son agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos, y moléculas pequeñas no peptídicas incluyendo ABVD, Avicine, Abagovomab, acridina carboxamida, Adecatumumab, 17-N-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina, Alfaradin, Alvocidib, 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona, Amonafide, antracenediona, inmunotoxinas anti-CD22, antineoplásico, Hierbas antitumorígenicas, Apaziquone®, atiprimod, aatioprina, belotecán, bendamustina, BIBW 2992, bircodar, brostalicina, briostatina, butionina sulfoximina, CBV (quimioterapia), caliculina, crizotinib, antineoplásicos no específicos del ciclo celular, ácido dicloroacético, discodermolida, elsamitrucina, encitabina, epotilona, eribulina, everolimús, exatecán, exisulind, ferruginol, forodesina, fosfestrol, régimen de quimioterapia con ICE, IT-101, imexon, imiquimod, indolocarbazol, irofulven, laniquidar, larotaxel, lenalidomida, lucantona, lurtotecán, mafosfamida, mitozolomida, nafoxidina, nedaplatino, olaparib, ortataxel, PAC-1, papaya, pixantrona, inhibidores de proteasoma, rebecamicina, resiquimod, rubitecán, SN-38, salinosporamida A, sapacitabina, Stanford V, swainsonina, talaporfina, tariquidar, tegafur-uracilo, Temodar®, tesetaxel, tetranitratato de triplatino, tris(2-cloroetil)amina, troxacitabina, uramustina, vadimezán, vinflunina, ZD6126, y zosuquidar.

En algunas realizaciones, el quimioterápico se selecciona de inhibidores Hedgehog incluyendo, pero sin limitarse a IPI-926 (véase la patente estadounidense 7 812 164). Otros inhibidores Hedgehog adecuados incluyen, por ejemplo, los descritos y dados a conocer en la patente estadounidense 7 230 004, publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2008/0293754, publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2008/0287420, y publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2008/0293755. Ejemplos de otros inhibidores Hedgehog adecuados incluyen los descritos en las publicaciones de solicitud de patente estadounidense n.ºs US 2002/0006931,

US 2007/0021493 y US 2007/0060546 y las publicaciones de solicitud internacional n.ºs WO 2001/19800, WO 2001/26644, WO 2001/27135, WO 2001/49279, WO 2001/74344, WO 2003/011219, WO 2003/088970, WO 2004/020599, WO 2005/013800, WO 2005/033288, WO 2005/032343, WO 2005/042700, WO 2006/028958, WO 2006/050351, WO 2006/078283, WO 2007/054623, WO 2007/059157, WO 2007/120827, WO 2007/131201, WO 2008/070357, WO 2008/110611, WO 2008/112913, y WO 2008/131354. Los ejemplos adicionales de inhibidores Hedgehog incluyen, pero no se limitan a, GDC-0449 (también conocido como RG3616 o vismodegib) descrito en, por ejemplo, Von Hoff D. *et al.*, N. Engl. J. Med. 2009; 361(12):1164-72; Robarge K.D. *et al.*, Bioorg Med Chem Lett. 2009; 19(19):5576-81; Yauch, R. L. *et al.* (2009) Science 326: 572-574; Scienceexpress: 1-3 (10.1126/science.1179386); Rudin, C. *et al.* (2009) New England J of Medicine 361-366 (10.1056/nejma0902903); BMS-833923 (también conocido como XL139) descrito en, por ejemplo, en Siu L. *et al.*, J. Clin. Oncol. 2010; 28:15s (supl; abstr 2501); y en el n.º de identificador de ensayo clínico del Instituto Nacional de Salud NCT006701891; LDE-225 descrito, por ejemplo, en Pan S. *et al.*, ACS Med. Chem. Lett., 2010; 1(3): 130-134; LEQ-506 descrito, por ejemplo, en el n.º de identificador de ensayo clínico del Instituto Nacional de Salud NCT01106508; PF-04449913 descrito, por ejemplo, en el n.º de identificador de ensayo clínico del Instituto Nacional de Salud NCT00953758; antagonistas de la ruta Hedgehog dados a conocer en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2010/0286114; SMOi2-17 descrito en, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2010/0093625; SANTE-1 y SANTE-2 descrito, por ejemplo, en Rominger C.M. *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009; 329(3):995-1005; 1-piperazinil-4-arilftalazinas o análogos del mismo, descrito en Lucas B.S. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010; 20(12):3618-22.

Otros agentes quimioterápicos incluyen, pero no se limitan a, antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, y megestrol), agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina y leuprolida), antiandrógenos (por ejemplo, flutamida y bicalutamida), terapias fotodinámicas (por ejemplo, vertoporfina (BPD-MA), ftalocianina, fotosensibilizador Pc4, y desmetoxi-hipocrelina A (2BA-2-DMHA)), mostazas nitrogenadas (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, estramustina, y melfalán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU)), alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfán y treosulfán), triazenos (por ejemplo, dacarbazina, temozolomida), compuestos que contienen platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino), alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina, y vinorelbina), taxoides (por ejemplo, paclitaxel o un equivalente de paclitaxel tal como paclitaxel unido a nanopartículas de albúmina (Abraxano), paclitaxel unido a ácido docosahexaenoico (DHA-paclitaxel, Taxoprexin®), paclitaxel unido a poliglutamato (PG-paclitaxel, paclitaxel poliglumex, CT-2103, XYOTAX™), el profámaco activado por tumor (TAP) ANG1005 (Angiopep-2 unido a tres moléculas de paclitaxel), paclitaxel-EC-1 (paclitaxel unido al péptido EC-1 que reconoce erbB2) y paclitaxel conjugado con glucosa, por ejemplo, 2-glucopiranosilsuccinato de 2'-paclitaxel metilo; docetaxel, taxol), epipodofilinas (por ejemplo, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, topotecán, 9-aminocampotecina, camptoirinotecán, irinotecán, crisnatol, mitomicina C), antimetabolitos, inhibidores de DHFR (por ejemplo, metotrexato, diclorometotrexato, trimetrexato, edatrexato), Inhibidores de IMP deshidrogenasa (por ejemplo, ácido micofenólico, tiazofurina, ribavirina, y EICAR), inhibidores de ribonucleótido reductasa (por ejemplo, hidroxiurea y deferoxamina), análogos de uracilo (por ejemplo, 5-fluorouracilo (5-FU), floxuridina, doxifluridina, ratitrexed, tegafur-uracilo, capecitabina), análogos de citosina (por ejemplo, citarabina (ara C), citosina arabinósido, y fludarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina y tioguanina), análogos de vitamina D3 (por ejemplo, EB 1089, CB 1093, y KH 1060), inhibidores de la isoprenilación (por ejemplo, lovastatina), neurotoxinas dopaminérgicas (por ejemplo, ion 1-metil-4-fenilpiridinio), inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, estaurosporina, actinomicina (por ejemplo, actinomicina D, dactinomicina), bleomicina (por ejemplo, bleomicina A2, bleomicina B2, peplomicina), antraciclina (por ejemplo, daunorrubicina, doxorubicina, doxorubicina liposomal pegilada, idarrubicina, epirubicina, pirarrubicina, zorrubicina, mitoxantrona), inhibidores de MDR (por ejemplo, verapamil), inhibidores de Ca²⁺ ATPasa (por ejemplo, taspigargina), imatinib, talidomida, lenalidomida, inhibidores de tirosina cinasa (por ejemplo, axitinib (AG013736), bosutinib (SKI-606), cediranib (RECENTIN™, AZD2171), dasatinib (SPRYCEL®, BMS-354825), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), imatinib (Gleevec®, CGP57148B, STI-571), lapatinib (TYKERB®, TYVERB®), lestaurtinib (CEP-701), neratinib (HKI-272), nilotinib (TASIGNA®), semaxanib (semaxinib, SU5416), sunitinib (SUTENT®, SU11248), toceranib (PALLADIA®), vandetanib (ZACTIMA®, ZD6474), vatalanib (PTK787, PTK/ZK), trastuzumab (HERCEPTIN®), bevacizumab (AVASTIN®), Rituximab (RTTUXAN®), cetuximab (ERBITUX®), panitumumab (VECTIBIX®), ranibizumab (Lucentis®), nilotinib (TASIGNA®), sorafenib (NEXAVAR®), Everolimus (AFINITOR®), alemtuzumab (CAMPATH®), gemtuzumab ozogamicina (MILOTARG®), temsirolimus (TORISEL®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, lactato de dovitinib (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOKTM), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF®), AP24534, XNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, tivozanib (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647 y/o XL228), inhibidores de proteasoma (por ejemplo, bortezomib (Velcade®), inhibidores de mTOR (por ejemplo, rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD-001), ridaforolimus (Ariad), AZD8055 (AstraZeneca), BEZ235 (Novartis), BGT226 (Novartis), XL765 (Sanofi Aventis), PF-4691502 (Pfizer), GDC0980 (Genetech), SF1126 (Semafoe) y OSI-027 (OSI)), oblimersenol, gemcitabina, carminomicina, leucovorina, pemetrexed, ciclofosfamida, dacarbazina, procarbina, prednisolona, dexametasona, campotecina, plicamicina, asparaginasa, aminopterina, metopterina, porfiromicina, melfalán, leurosina, leurosina, clorambucilo, trabectedina, procarbina, discodermolida, carminomicina, aminopterina, y hexametilmelamina.

Los agentes bioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, interferones, citocinas (por ejemplo, factor de la necrosis tumoral, interferón α , interferón γ), vacunas, factores de crecimiento hematopoyético, seroterapia monoclonal,

agentes inmunoestimulantes y/o inmunomoduladores (por ejemplo, IL-1, 2, 4, 6, ó 12), factores de crecimiento celular inmunitario (por ejemplo, GM-CSF) y anticuerpos (por ejemplo, Herceptin® (trastuzumab), T-DM1, AVASTIN® (bevacizumab), ERBTUX® (cetuximab), Vectibix® (panitumumab), Rituxan® (Rituximab) y Bexxar® (tositumomab)).

En algunas realizaciones, el quimioterápico se selecciona de inhibidores de HSP90. El inhibidor de HSP90 puede ser un derivado de geldanamicina, por ejemplo, una benzoquinona o inhibidor de HSP90 de ansamacina de higoquinona (por ejemplo, IPI-493 y/o IPI-504). Los ejemplos no limitativos de inhibidores de HSP90 incluyen IPI-493, IPI-504, 17-AAG (también conocido como tanespimicina o CNF-1010), BIIB-021 (CNF-2024), BIIB-028, AUY-922 (también conocido como VER-49009), SNX-5422, STA-9090, AT-13387, XL-888, MPC-3100, CU-0305, 17-DMAG, CNF-1010, macbecina (por ejemplo, macbecina I, macbecina II), CCT-018159, CCT-129397, PU-H71, o PF-04928473 (SNX-2112).

En algunas realizaciones, el quimioterápico se selecciona de inhibidores de PI3K (por ejemplo, incluyendo los inhibidores de PI3K dados a conocer en el presente documento y los inhibidores de PI3K no dados a conocer en el presente documento). En alguna realización, el inhibidor de PI3K es un inhibidor de isoformas delta y gamma de PI3K. En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es un inhibidor de isoformas alfa de PI3K. En otras realizaciones, el inhibidor de PI3K es un inhibidor de una o más isoformas alfa, beta, delta y gamma de PI3K. Los inhibidores de PI3K a modo de ejemplo que pueden usarse en combinación se describen, por ejemplo, en los documentos WO 09/088990, WO 09/088086, WO 2011/008302, WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556; US 2009/0312310, y US 2011/0046165. Los inhibidores adicionales de PI3K que pueden usarse en combinación con las composiciones farmacéuticas incluyen pero no se limitan a, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL147, XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101, CAL 263, SF1126, PX-886, y un inhibidor dual de PI3K (por ejemplo, Novartis BEZ235). En una realización, el inhibidor de PI3K es una isoquinolona.

También se proporciona en el presente documento un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento, o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo, o una composición farmacéutica tal como se da a conocer en el presente documento en combinación con radioterapia para su uso en un método en la inhibición del crecimiento celular anómalo o en el tratamiento del trastorno hiperproliferativo en un mamífero. En la técnica se conocen técnicas para administrar radioterapia, y estas técnicas pueden usarse en la terapia de combinación descrita en el presente documento. En tal terapia de combinación, el compuesto proporcionado en el presente documento puede administrarse tal como se describe en el presente documento.

En una realización, puede administrarse radioterapia a través de uno de varios métodos, o una combinación de métodos, incluyendo sin limitación, terapia con haces externos, radioterapia interna, radiación de implante, radiocirugía estereotáctica, radioterapia sistémica, radioterapia y braquirradioterapia intersticial permanente o temporal. El término "braquirradioterapia", tal como se usa en el presente documento, se refiere a radioterapia administrada mediante un material radiactivo espacialmente confinado insertado en el cuerpo en o cerca de un tumor u otra zona enferma de tejido proliferativo. El término se pretende, sin limitación, que incluya exposición a isótopos radiactivos (por ejemplo, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, e isótopos radiactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para su uso como acondicionador de células descritas en el presente documento incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitativo, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, tal como I-125, I-131, Yb-169, o Ir-192 como fuente sólida, I-125 como fuente sólida, u otros radionúclidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma, u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un fluido hecho de cualquier disolución de radionúclido(s), por ejemplo, una disolución de I-125 o I-131, o puede producirse un fluido radiactivo usando una suspensión espesa de un fluido adecuado que contiene pequeñas partículas de radionúclidos sólidos, tales como Au-198, o Y-90. Además, el/los radionúclido(s) puede(n) realizarse en un gel o microesferas radiactivas.

Sin limitarse a ninguna teoría, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden hacer que células anómalas sean más sensibles al tratamiento con radiación con el fin de eliminar y/o inhibir el crecimiento de tales células. Por consiguiente, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un método para hacer que células anómalas en un mamífero sean más sensibles al tratamiento con radiación que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto proporcionado en el presente documento, o sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo farmacéuticamente aceptables, cuya cantidad eficaz resulta sensibilizante a células anómalas en tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal, o solvato en este método puede determinarse según los medios para determinar cantidades eficaces de tales compuestos descritos en el presente documento.

En una realización, los compuestos o las composiciones farmacéuticas proporcionados en el presente documento pueden usarse en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénesis, inhibidores de transducción de señales, agentes antiproliferativos, inhibidores de glicólisis, o inhibidores de autofagia.

En una realización, pueden usarse agentes antiangiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (matriz-metaloproteína 2), inhibidores de MMP-9 (matriz-metaloproteína 9), e inhibidores de COX-11 (ciclooxigenasa 11), junto con un compuesto proporcionado en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento. Los ejemplos de inhibidores de COX-11 útiles incluyen Celebrex® (alecoxib), valdecoxib, y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores de matriz-metaloproteína útiles se describen, por ejemplo, en los documentos WO 96/33172, WO 96/27583, solicitud de patente europea n.º 97304971.1, solicitud de patente europea n.º 99308617.2, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, publicación de patente europea 606,046, publicación de patente europea 931,788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, solicitud de PCT internacional n.º PCT/IB98/01113, solicitud de patente europea n.º 99302232.1, solicitud de patente inglesa n.º 9912961.1, patente estadounidense 7 030 242, patente estadounidense 5 863 949, patente estadounidense 5 861 510, y publicación de patente europea 780 386. En una realización, los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 son los que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1, o son los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 en relación con las demás matriz-metaloproteinasas (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13). Algunos ejemplos no limitativos de inhibidores de MMP útiles en la presente divulgación son AG-3340, RO 32-3555, y RS 13-0830.

Los inhibidores de autofagia incluyen, pero no se limitan a, cloroquina, 3-metiladenina, hidroxicloroquina (Plaquenil™), bafilomicina A1, 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribósido (AICAR), ácido okadaico, toxinas de algas supresoras de la autofagia que inhiben las proteínas fosfatasa de tipo 2A o tipo 1, análogos de cAMP, y fármacos que elevan los niveles de cAMP tales como adenosina, LY204002, N6-mercaptopurina ribósido, y vinblastina. Además, también pueden usarse ARNs o antisentido que inhibe la expresión de proteínas incluyendo, pero sin limitarse a ATG5 (que están implicados en la autofagia).

También en el presente documento se proporcionan compuestos para su uso en un método de, y una composición farmacéutica para, tratar una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo farmacéuticamente aceptables, y una cantidad de uno o más segundo(s) agente(s) terapéutico(s) útil para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Los ejemplos de segundos agentes terapéuticos para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a, agentes antitrombóticos, por ejemplo, prostaciclina y salicilatos, agentes trombolíticos, por ejemplo, estreptocinasa, urocinasa, activador de plasminógeno tisular (TPA) y complejo activador de estreptocinasa-plasminógeno anisoilado (APSAC), agentes antiplaquetarios, por ejemplo, ácido acetilsalicílico (ASA) y clopidrogel, agentes vasodilatadores, por ejemplo, nitratos, fármacos bloqueadores de los canales de calcio, agentes antiproliferativos, por ejemplo, colchicina y agentes alquilantes, agentes intercalantes, factores moduladores del crecimiento tales como interleucinas, factor beta de transformación del crecimiento y congéneres de factor de crecimiento derivado de plaquetas, anticuerpos monoclonales dirigidos contra factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, tanto esteroideos como no esteroideos, y otros agentes que pueden modular el tono de los vasos, función, arteriosclerosis, y la respuesta de curación a lesión del vaso u órgano tras la intervención. En una realización, puede usarse un recubrimiento para realizar la administración terapéutica focalmente dentro de la pared del vaso. En una realización, también pueden incluirse antibióticos en combinaciones o recubrimientos proporcionados en el presente documento. En una realización, mediante la incorporación de un agente activo en un polímero que puede hincharse, el agente activo liberarse tras la hinchazón del polímero.

En una realización, los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse o administrarse junto con barreras tisulares líquidas o sólidas también conocidas como lubricantes. Los ejemplos de barreras tisulares incluyen, pero no se limitan a, polisacáridos, poliglicanos, Septrafilm, Interceed, y ácido hialurónico.

En una realización, los medicamentos que pueden administrarse junto con los compuestos descritos en el presente documento incluyen fármacos adecuados que pueden administrarse mediante inhalación, por ejemplo, analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones anginales, por ejemplo, diltiazem; antialérgenos, por ejemplo, cromoglicato, ketotifeno o nedocromil; agentes antiinfecciosos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomina, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamida; antihistaminas, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona, flunisolida, budesonida, tixedano, triamcinolonacetona o fluticasona; antitusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilfrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, orciprenalina o (-)-4-amino-3,5-dicloro- α -[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]-amino]metil]bencenometanol; diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos por ejemplo, ipratropio, atropina o oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas por ejemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; y proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagón. En una realización, resultará evidente a un experto en la técnica que, cuando sea apropiado, los medicamentos pueden usarse en forma de sales (por ejemplo, como de metales alcalinos o sales de amina o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, ésteres alquílicos inferiores) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

Otros agentes terapéuticos a modo de ejemplo útiles para una terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a, agentes tal como se describe en el presente documento, radioterapia, antagonistas hormonales, hormonas y sus factores de liberación, fármacos tiroideos y antitiroideos, estrógenos y progestinas, andrógenos, hormona adrenocorticotrópica; esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y acciones de hormonas adrenocorticales, insulina, agentes hipoglicémicos orales, y la farmacología del páncreas endocrino, agentes que afectan la calcificación y recambio óseo: calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina, vitaminas tales como vitaminas solubles en agua, complejo de vitamina B, ácido ascórbico, vitaminas solubles en grasas, vitaminas A, K, y E, factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas, agonistas y antagonistas de receptor muscarínico; agentes anticolinesterasa; agentes que actúan en la unión neuromuscular y/o ganglios autónomos; catecolaminas, fármacos simpatomiméticos, y agonistas o antagonistas del receptor adrenérgico; y agonistas y antagonistas del receptor 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

En una realización, los agentes terapéuticos también pueden incluir uno o más agentes para el dolor y la inflamación, tal como, por ejemplo, histamina y antagonistas de histamina, bradiginina y antagonistas de bradiginina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), sustancias lipídicas que se generan mediante biotransformación de los productos de la hidrólisis selectiva de fosfolípidos de la membrana, eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, aspirina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes analgésicos-antipiréticos, agentes que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa inducible, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 inducible, autacoides, hormonas paracrinas, somatostatina, gastrina, citocinas que median interacciones implicadas en las respuestas inmunitarias humorales y celulares, autacoides derivados de lípidos, eicosanoides, agonistas β -adrenérgicos, ipratropio, glucocorticoides, metilxantinas, bloqueadores de los canales de sodio, agonistas del receptor opioide, bloqueadores de los canales de calcio, estabilizadores de la membrana, e inhibidores de leucotrieno.

En una realización, los agentes terapéuticos adicionales contemplados en el presente documento incluyen diuréticos, vasopresina, agentes que afectan a la conservación renal de agua, renina, angiotensina, agentes útiles en el tratamiento de isquemia de miocardio, agentes antihipertensivos, angiotensina que convierte inhibidores enzimáticos, antagonistas de receptor β -adrenérgico, agentes para el tratamiento de hipercolesterolemia, y agentes para el tratamiento de dislipidemia.

En una realización, otros agentes terapéuticos contemplados en el presente documento incluyen fármacos usados para el control de la acidez gástrica, agentes para el tratamiento de úlceras pépticas, agentes para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes procinéticos, antieméticos, agentes usados en el síndrome de colon irritable, agentes usados para la diarrea, agentes usados para el estreñimiento, agentes usados para la enfermedad de colon inflamado, agentes usados para la enfermedad biliar, agentes usados para la enfermedad pancreática, agentes terapéuticos usados para tratar infecciones protozoarias, fármacos usados para tratar la malaria, amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, tripanosomiasis y/o leishmaniasis y/o fármacos usados en la quimioterapia de helmintiasis. En una realización, otros agentes terapéuticos incluyen agentes antimicrobianos, sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazolquinolonas, y agentes para infecciones de las vías urinarias, penicilinas, cefalosporinas, y otros, antibióticos betalactámicos, un agente que comprende un aminoglicósido, inhibidores de la síntesis de proteínas, fármacos usados en la quimioterapia de tuberculosis, enfermedad del complejo de *Mycobacterium avium*, y lepra, agentes antifúngicos, y agentes antivirales incluyendo agentes no retrovirales y agentes antirretrovirales.

En una realización, los ejemplos de anticuerpos terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto proporcionado en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos anti-receptor tirosina cinasa (cetuximab, panitumumab, trastuzumab), anticuerpos anti-CD20 (Rituximab, tositumomab) y otros anticuerpos tales como alemtuzumab, bevacizumab, y gemtuzumab.

En otras realizaciones, se contemplan agentes terapéuticos usados para inmunomodulación, tal como agentes inmunomoduladores, inmunosupresores, tolerógenos e inmunoestimulantes, mediante los métodos proporcionados en el presente documento. En realizaciones adicionales, se contemplan agentes terapéuticos que actúan en la sangre y los órganos formados de sangre, agentes hematopoyéticos, factores de crecimiento, minerales, vitaminas, fármacos anticoagulantes, trombolíticos, y antiplaquetarios mediante los métodos proporcionados en el presente documento.

En una realización, para tratar el carcinoma renal, se puede combinar un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento, o una forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sales, hidratos, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, isómeros, profármacos y derivados isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables) del mismo, o composiciones farmacéuticas tal como se da a conocer en el presente documento, con sorafenib y/o avastin. Para tratar un trastorno endométrico, se puede combinar un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento con doxorubicina, taxotero (taxol) y/o cisplatino (carboplatino). Para tratar cáncer de ovario, se puede combinar un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento con cisplatino (carboplatino), taxotero, doxorubicina, topotecán y/o tamoxifeno. Para tratar cáncer de mama, se puede combinar un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento con taxotero (Taxol®), gemcitabina (capecitabina), tamoxifeno, letrozol, Tarceva®, lapatinib, PD0325901, Avastin®, Herceptin®, OSI-906 y/o OSI-930.

Para tratar cáncer de pulmón, se puede combinar un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento con taxotero (taxol), gemcitabina, cisplatino, pemetrexed, Tarceva®, PD0325901 y/o Avastin®.

5 En una realización, pueden encontrarse agentes terapéuticos adicionales que pueden combinarse con un compuesto objeto en "The Pharmacological Basis of Therapeutics" de Goodman y Gilman, onceava edición; o en el Physician's Desk Reference.

10 En una realización, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en combinación con los agentes dados a conocer en el presente documento u otros agentes adecuados, dependiendo del estado que esté tratándose. Así, en algunas realizaciones los compuestos proporcionados en el presente documento se coadministrarán con otros agentes tal como se describe en el presente documento. Cuando se usan en terapia de combinación, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse con el segundo agente simultánea o separadamente. Esta administración en combinación puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación separadas, y 15 administración separada. En una realización, un compuesto descrito en el presente documento y cualquier agente adicional descrito en el presente documento puede formularse junto con en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Alternativamente, un compuesto proporcionado en el presente documento y cualquier agente adicional descrito en el presente documento puede administrarse simultáneamente, en el que el compuesto y el/los agente(s) están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto proporcionado en el presente documento puede administrarse antes, o después de, la administración de cualquier agente adicional descrito en el presente documento. En un protocolo de administración separada, un compuesto proporcionado en el presente documento y cualquier agente adicional descrito en el presente documento pueden administrarse con una separación de unos pocos minutos, o una separación de unas pocas horas, o una separación de unos pocos días.

25 Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos, polimorfos, y composiciones proporcionados en el presente documento y métodos de preparación de tales compuestos, polimorfos, y composiciones. Debe entenderse que el alcance de la presente divulgación no está limitado de ningún modo por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, las moléculas con un único centro quiral, a menos que se indique lo contrario, existen como mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centro quirales, a menos que se indique lo contrario, existen como mezcla racémica de diastereómeros. Pueden obtenerse enantiómeros/diastereómeros individuales mediante métodos conocidos para los expertos en la técnica.

35 Ejemplos

Ejemplos químicos

40 A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento tiene lugar a presión atmosférica, generalmente dentro de un intervalo de temperatura de desde -10°C hasta 200°C. Además, excepto que se especifique lo contrario, los tiempos y condiciones de reacción se pretende que sean aproximados, por ejemplo, que tienen lugar a presión aproximadamente atmosférica dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 110°C durante un periodo que es, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas; las reacciones que se dejan ejecutar durante la noche en algunas realizaciones pueden dar un tiempo promedio de aproximadamente 16 horas. Tal como se usa en el presente documento, el término "volumen" o "vol". hace referencia a 1 litro de disolvente por kilogramo de reactivo limitante.

50 El aislamiento y la purificación de las entidades químicas y productos intermedios descritos en el presente documento pueden efectuarse, opcionalmente, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina o cromatografía de capa gruesa, o una combinación de estos procedimientos. Se proporcionan ilustraciones específicas de procedimientos de aislamiento y separación adecuados con referencia a los ejemplos a continuación en el presente documento. Sin embargo, también pueden usarse otros procedimientos de aislamiento o separación equivalentes.

55 En algunas realizaciones, los isómeros (R) y (S) de los compuestos a modo de ejemplo no limitativos, si están presentes, pueden resolverse mediante métodos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo mediante formación de complejos o sales diastereoisomericos que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización; mediante la formación de derivados diastereoisomericos que pueden separarse, por ejemplo, mediante 60 cristalización, cromatografía de gases-líquidos o líquidos; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo oxidación o reducción enzimática, seguido por separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía de gases-líquidos o líquidos en un medio quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Alternativamente, puede sintetizarse un enantiómero específico mediante síntesis asimétrica usando reactivos 65 activos de manera óptica, sustratos, catalizadores o disolventes, o mediante la conversión de un enantiómero a los demás mediante transformación asimétrica.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ponerse en contacto opcionalmente con un ácido farmacéuticamente aceptable para formar las sales de adición de ácido correspondientes. También, los compuestos descritos en el presente documento pueden ponerse en contacto opcionalmente con una base farmacéuticamente aceptable para formar las sales de adición de base correspondientes.

En algunas realizaciones, los compuestos dados a conocer pueden sintetizarse generalmente mediante una combinación apropiada de métodos de síntesis bien conocidos en general. Las técnicas útiles en la síntesis de estas entidades químicas son tanto fácilmente evidentes como accesibles a los expertos en la técnica relevante, basándose en la presente divulgación. Muchos de los compuestos de partida opcionalmente sustituidos y otros reactantes están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI) o pueden prepararse fácilmente por los expertos en la técnica usando metodología de síntesis empleada frecuentemente.

Se ofrece el estudio a continuación para ilustrar determinados de los diversos métodos disponibles para su uso en la preparación de los compuestos dados a conocer y no se pretende que limite el alcance de las reacciones o secuencias de reacción que pueden usarse en la preparación de los compuestos proporcionados en el presente documento.

Los polimorfos producidos según los métodos proporcionados en el presente documento pueden caracterizarse mediante cualquier metodología conocida en la técnica. Por ejemplo, los polimorfos producidos según los métodos proporcionados en el presente documento pueden caracterizarse mediante difracción de rayos X de polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), adsorción de vapor dinámica (DVS), microscopía de platina caliente, microscopía óptica, análisis de Karl Fischer, punto de fusión, espectroscopía (por ejemplo, Raman, resonancia magnética nuclear en estado sólido (ssRMN), resonancia magnética nuclear en estado líquido (^1H - y ^{13}C -RMN) y FT-IR), estabilidad térmica, estabilidad de molienda, y solubilidad, entre otros.

XRPD

Los compuestos y polimorfos proporcionados en el presente documento pueden caracterizarse mediante patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD). Las intensidades relativas de los picos de XRPD pueden variar dependiendo de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento particular empleado, entre otros parámetros. Además, la variación del instrumento y otros factores pueden afectar a los valores de pico de 2θ . Por tanto, en determinadas realizaciones, las asignaciones de pico de XRPD pueden variar en más o menos aproximadamente $0,2$ grados theta o más, en el presente documento denominado " $(\pm 0,2^\circ)$ ".

Los patrones de XRPD para cada una de las formas A-J y la forma amorfa del compuesto de fórmula (I) se recogieron con un difractómetro CubiX XPert PRO MPD de PANalytical usando un haz incidente de radiación CU produjo usando una fuente de enfoque fino larga Optix. Se usó un espejo multicapa elípticamente graduado para enfocar los rayos X Cu $K\alpha$ mediante la muestra y en el detector. Se colocaron las muestras sobre ultra-micro portamuestras de retorno a cero de Si. Se realizó el análisis usando una anchura de 10 mm irradiada y se establecieron los siguientes parámetros en el hardware/software:

Tubo de rayos X:	Cu $K\alpha$, 45 kV, 40 mA
Detector:	X'Celerator
Rendijas:	Rendija primaria ASS: Fijada 1°
Rendija de divergencia(Prog):	Automática - 5 mm de longitud irradiada
Rendijas Soller:	0,02 radián
Rendija de dispersión (PASS):	Automática - 5 mm de longitud observada

Barrido

Intervalo de barrido:	3,0-45,0°
Modo de barrido:	Continuo
Tamaño de la etapa:	0,03°
Tiempo por etapa:	10 s
Longitud activa:	2,54°

45 DSC

Los compuestos y polimorfos proporcionados en el presente documento pueden caracterizarse mediante un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) característico. Para DSC, se conoce en la técnica que las temperaturas de pico observadas dependerán de la velocidad del cambio de temperatura, la técnica de preparación de la muestra, y el instrumento particular empleado, entre otros parámetros. Por tanto, los valores de pico en los termogramas de DSC notificados en el presente documento pueden variar en más o menos aproximadamente 2°C , más o menos aproximadamente 3°C , más o menos aproximadamente 4°C , más o menos aproximadamente 5°C , más o menos aproximadamente 6°C , hasta más o menos aproximadamente 7°C o más. Para algunas formas de polimorfo, se realizó el análisis de DSC en más de una muestra lo que ilustra la variabilidad conocida en la posición

de pico, por ejemplo, debido a los factores mencionados anteriormente. Las diferencias de posición de pico observadas mantienen las expectativas por los expertos en la técnica como indicadores de diferentes muestras de una única forma de polimorfo de un compuesto de fórmula (I).

5 Las impurezas en una muestra también pueden afectar a los picos observados en cualquier termograma dado de DSC. En algunas realizaciones, una o más entidades químicas que no son el polimorfo de un compuesto de fórmula (I) en una muestra que se analizan mediante DSC pueden dar como resultado uno o más picos a temperatura menor que el/los pico(s) asociado(s) con la temperatura de transición de un polimorfo dado tal como se da a conocer en el presente documento.

10 Se realizaron análisis de DSC usando un calorímetro de barrido diferencial 822e de Mettler. Se pesaron las muestras en una cubeta de aluminio, cubierta con una tapa perforada, y luego engarzada. Las condiciones de análisis general fueron de aproximadamente 30°C a aproximadamente 300°C-aproximadamente 350°C en rampa a aproximadamente 10°C/min. Se utilizaron varias velocidades de rampa adicionales como parte de la investigación en la forma de alta fusión B, incluyendo aproximadamente 2°C/min, aproximadamente 5°C/min y aproximadamente 20°C/min. Se analizaron las muestras a múltiples velocidades de rampa para medir transiciones térmicas y cinéticas observadas.

15 También se realizaron experimentos de soporte isotérmicos utilizando la DSC. Las muestras se pusieron en rampa a aproximadamente 10°C/min hasta temperatura (aproximadamente 100°C a aproximadamente 250°C) y se mantuvieron durante aproximadamente cinco minutos a temperatura antes de enfriar rápidamente hasta temperatura ambiente. En estos casos, se analizaron entonces las muestras mediante XRPD o se volvieron a analizar mediante análisis de DSC.

25 TGA

Una forma polimórfica proporcionada en el presente documento puede dar lugar a comportamiento térmico diferente al de un material amorfo u otra forma polimórfica. El comportamiento térmico puede medirse en el laboratorio mediante análisis termogravimétrico (TGA) que puede usarse para distinguir algunas formas polimórficas de otras. En una realización, un polimorfo tal como se da a conocer en el presente documento puede caracterizarse mediante análisis termogravimétrico.

30 Se realizaron análisis de TGA usando un analizador termo-gravimétrico 851e SDTA/TGA de Mettler. Se pesaron las muestras en un crisol de alúmina y se analizaron desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 230°C y a una velocidad de rampa de aproximadamente 10°C/min.

DVS

40 Los compuestos y polimorfos proporcionados en el presente documento pueden caracterizarse mediante análisis de adsorción de humedad. Se realizó este análisis usando un instrumento de adsorción de humedad IGAcorp de Hiden. Se llevaron a cabo experimentos de adsorción de humedad a aproximadamente 25°C realizando un barrido de adsorción desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 90% de HR en etapas de aproximadamente el 10% de HR y un barrido de desadsorción desde aproximadamente el 85% hasta aproximadamente el 0% de HR en etapas de aproximadamente el -10% de HR. Se realizó un segundo barrido de adsorción desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 40% de HR para determinar la captación de humedad desde un estado seco hasta la humedad de inicio. Se permitió que las muestras se equilibraran durante aproximadamente cuatro horas en cada punto o hasta que se alcanzó un peso asintótico. Después del barrido de adsorción isotérmico, se secaron las muestras durante aproximadamente una hora a temperatura elevada (aproximadamente 60°C) para obtener el peso seco. Se realizó el análisis de XRPD en el material tras la adsorción de humedad para determinar la forma sólida.

50 Microscopía óptica

Los compuestos y polimorfos proporcionados en el presente documento pueden caracterizarse mediante microscopía, tal como microscopía óptica. Se realizó análisis de microscopía óptica usando un microscopio polarizado DMRB de Leica. Se examinaron las muestras con microscopio de luz polarizada en combinación con una cámara digital (1600 x 1200 de resolución). Se dispersaron pequeñas cantidades de muestra en aceite mineral sobre un portaobjetos con cubreobjetos y se observaron con un aumento de 100x.

60 Análisis de Karl Fischer

Los compuestos y polimorfos proporcionados en el presente documento pueden caracterizarse mediante análisis de Karl Fischer para determinar el contenido en agua. Se realizó análisis de Karl Fischer usando un coulombímetro 756 KF de Metrohm. Se realizó valoración de Karl Fisher mediante la adición de material suficiente para obtener 50 µg de agua, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg de muestra, a Coulomat AD.

65 Espectroscopía Raman

Los compuestos y polimorfos proporcionados en el presente documento pueden caracterizarse mediante espectroscopía Raman. Se realizó análisis de espectroscopía Raman usando un instrumento RamanRXN1 de Kaiser con las muestras en un pocillo de vidrio. Se recogieron los espectros de Raman usando un macroscopio PhAT a una frecuencia de irradiación de aproximadamente 785 nm y aproximadamente 1,2 mm de tamaño de punto. Se analizaron las muestras usando de 12 a 16 acumulaciones con aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 12 segundo tiempo de exposición y se utilizó filtración de rayos cósmicos. Se procesaron los datos mediante sustracción de fondo de un pocillo vacío recogido con las mismas condiciones. Se realizó corrección y redondeo de línea base para obtener datos interpretables cuando fue necesario.

FT-IR

Los compuestos y polimorfos proporcionados en el presente documento pueden caracterizarse mediante espectroscopía de FT-IR. Se realizó espectroscopía de FT-IR usando o bien un espectrómetro de infrarrojos Nicolet Nexus 470 o bien Avatar 370 y el software OMNIC. Se analizaron las muestras usando un accesorio de reflejo total atenuado (ATR) de diamante. Se aplicó una muestra del compuesto a la superficie cristalina del diamante y se giró el tirador de ATR para aplicar la presión apropiada. Entonces se adquirió el espectro y se analizó usando el software OMNIC. Las preparaciones de muestras alternativas incluyen células de disolución, pastas, películas finas, y discos prensados, tales como los fabricados de KBr, tal como se conoce en la técnica.

RMN

Los compuestos y polimorfos proporcionados en el presente documento pueden caracterizarse mediante resonancia magnética nuclear (RMN). Se obtuvieron los espectros de RMN usando un instrumento AVANCE de 500 MHz de Bruker con un instrumento de sonda de 5 mm de BBO. Se disolvieron las muestras (aproximadamente de 2 a aproximadamente 10 mg) en DMSO-d6 con tetrametilsilano al 0,05% (TMS) para referencia interna. Se adquirieron los espectros ¹H-RMN a 500 MHz usando una sonda de gradiente Z de banda ancha de 5 mm (¹H-X). Se utilizó un pulso de 30 grados con una anchura de espectros de 20 ppm, velocidad de repetición de 1,0 s, y 32-64 transitorios en la adquisición de los espectros.

Cromatografía de líquidos de alto rendimiento

Los compuestos y polimorfos proporcionados en el presente documento pueden analizarse mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento usando un instrumento Agilent 1100. Los parámetros del instrumento para HPLC aquiral son tal como sigue a continuación:

Columna:	Sunfire C18 4,6 x 150 mm
Temperatura de la columna:	Ambiental
Temperatura del inyector automático:	Ambiental
Detección:	UV a 250 nm
Fase móvil A:	ácido trifluoroacético al 0,05% en agua
Fase móvil B:	ácido trifluoroacético al 0,05% en MeCN
Velocidad de flujo:	1,0 ml/minuto
Volumen de inyección:	10 µl
Tiempo de recogida de datos:	20 minutos
Tiempo de reequilibración:	5 minutos
Diluyente y lavado de agua:	MeOH

Condiciones de gradiente:

Tiempo (minutos)	%A	% B
0,0	90	10
3,5	90	10
10,0	10	90
15,0	10	90
18,0	90	10
20,0	90	10

Los compuestos y polimorfos proporcionados en el presente documento pueden analizarse mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento usando una columna de HPLC quiral para determinar % de valores de ee:

Columna:	Chiralpak IC, 4,6 mm 3 250 mm, 5 µm.
Temperatura de la columna:	Temperatura ambiente
Temperatura de la muestra:	Temperatura ambiente

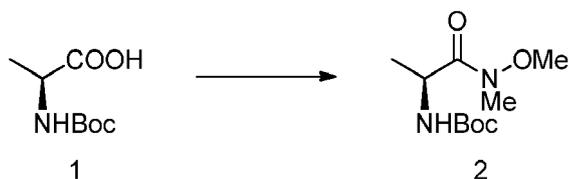
Detección:	UV a 254 nm
Fase móvil A:	Hexano al 60% (IPA:EtOH=2:3) al 40% con ácido acético al 0,2% y DEA al 0,1%
Isocrático:	100%A
Velocidad de flujo:	1 ml/min
Diluyente:	Metanol
Volumen de inyección:	10 µl
Tiempo de análisis:	25 min

Ejemplo 1

Síntesis de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

5

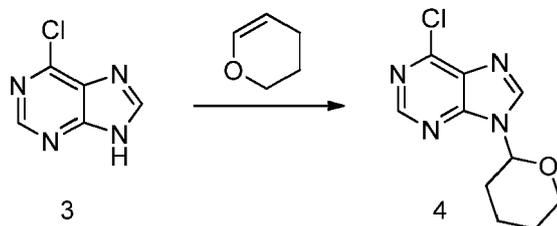
Ejemplo 1A



10 Se trató el compuesto 1 (6,00 kg) con 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (HOBt·H₂O), trietilamina, clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y EDCI en dimetilacetamida (DMA) a 10°C. Se monitorizó la reacción mediante RMN de protón y se consideró completa después de 2,6 horas, dando compuesto 2 como un sólido blanco con un rendimiento del 95%. No se detectó el enantiómero R mediante RMN de protón usando ácido (R)-(-)-alfa-acetilmandélico como reactivo de desplazamiento quiral.

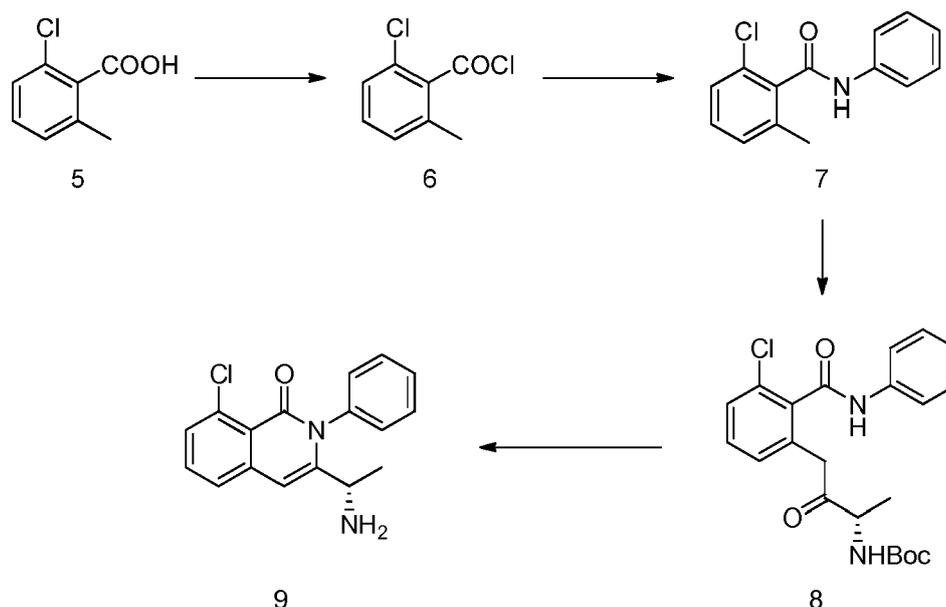
15

Ejemplo 1B



20 Se trató el compuesto 3 (4,60 kg) con ácido p-toluenosulfónico monohidratado y 3,4-dihidro-2H-pirano (DHP) en acetato de etilo a 75°C durante 2,6 horas. Se monitorizó la reacción mediante HPLC. Tras la finalización de la reacción, se obtuvo el compuesto 4 como un sólido amarillo con un rendimiento del 80% con pureza (AUC) de >99% mediante análisis por HPLC.

25 Ejemplo 1C



Se trató el compuesto 5 (3,30 kg) con cloruro de tionilo y una cantidad catalítica de DMF en cloruro de metileno a 25°C durante cinco horas. Se monitorizó la reacción mediante HPLC que indicó una conversión del 97,5% (AUC) en compuesto 6. Se trató el compuesto 6 *in situ* con anilina en cloruro de metileno a 25°C durante 15 horas. Se monitorizó la reacción mediante HPLC y dio compuesto 7 como un sólido marrón con un rendimiento del 81% con pureza (AUC) de >99% mediante análisis por HPLC.

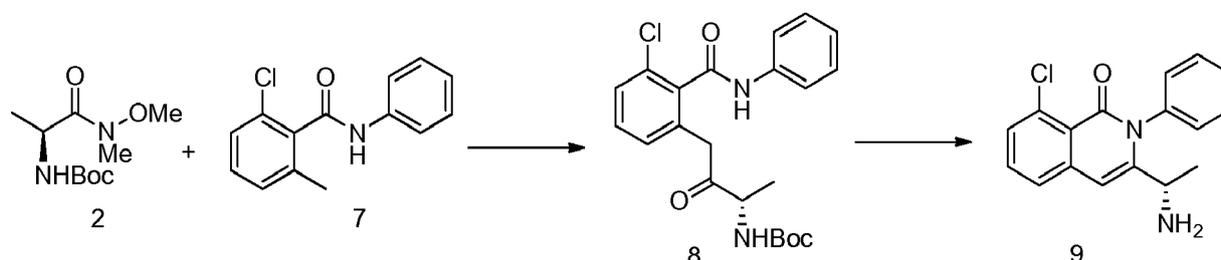
Se trató el compuesto 2 con reactivo de Grignard de isopropilo 2,0 M en THF a -20°C. Se añadió la disolución resultante a compuesto 7 (3,30 kg) pretratado con n-hexil-litio 2,3 M en tetrahidrofurano a -15°C. Se monitorizó la reacción mediante HPLC hasta que se observó una conversión del 99% (AUC) en compuesto 8. Se trató el compuesto 8 *in situ* con HCl concentrado en alcohol isopropílico a 70°C durante ocho horas. Se monitorizó la reacción mediante HPLC y dio compuesto 9 como un sólido marrón con un rendimiento del 85% con pureza (AUC) del 98% y ee (AUC) del 84% mediante análisis por HPLC.

Ejemplo ID

Se trató el compuesto 9 (3,40 kg) con ácido D-tartárico en metanol a 55°C durante 1-2 horas. Se filtró el lote y se trató con hidróxido de amonio en agua desionizada (DI) para dar compuesto 9 enriquecido enantioméricamente como un sólido de color tostado con un rendimiento del 71% con pureza (AUC) de >99% y ee (AUC) del 91% mediante análisis por HPLC.

Ejemplo 2

Síntesis de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 2A

Al compuesto 7 (20,1 g) se le cargaron 100 ml de THF anhidro. Se enfrió la disolución resultante hasta aproximadamente -10°C y se añadieron lentamente 80 ml de n-hexil-litio (2,3 M en hexanos, 2,26 equiv.) (por ejemplo, a lo largo de aproximadamente 20 min). Se agitó la disolución resultante a aproximadamente -10°C durante aproximadamente 20 min.

Al compuesto 2 (26,5 g; 1,39 equiv.) se le cargaron 120 ml de THF anhidro. Se enfrió la mezcla resultante hasta aproximadamente -10°C y se añadieron lentamente 60 ml de cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 1,47

equiv.) (por ejemplo, a lo largo de aproximadamente 15-20 min). Entonces se agitó la mezcla resultante a aproximadamente -10°C durante aproximadamente 20 min. Se añadió la mezcla preparada a partir del compuesto 2 a la disolución preparada a partir del compuesto 7 mientras se mantenía la temperatura interna entre aproximadamente -10 y aproximadamente 0°C. Después de completarse la adición (aproximadamente 5 min), se retiró el baño frío, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiental durante aproximadamente 1 h, entonces se enfrió.

Se preparó una disolución de 100 ml de anisol y 33 ml de ácido isobutírico (4,37 equiv.). Se enfrió la disolución de anisol hasta una temperatura interna de aproximadamente -3°C. Se añadió la mezcla de reacción anterior a la disolución de anisol de modo que la temperatura interna de la disolución de anisol se mantenía a por debajo de aproximadamente 5°C. Entonces se retiró el baño de hielo (después de aproximadamente 15 min, la temperatura interna era de aproximadamente 7°C). A la mezcla, se le añadieron rápidamente 100 ml de disolución acuosa de NaCl al 10% en peso (la temperatura interna aumentó desde aproximadamente 7°C hasta aproximadamente 15°C). Después de agitar durante aproximadamente 30 min, se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica con otros 100 ml de NaCl acuoso al 10% en peso. Se transfirió la fase orgánica a un matraz usando 25 ml de anisol para facilitar la transferencia. Entonces se concentró la disolución de anisol hasta 109 g. Entonces, se añadieron 100 ml de anisol.

A los aproximadamente 200 ml de disolución de anisol se le añadieron 50 ml de TFA (8 equiv.) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de aproximadamente 45-50°C. La disolución resultante se calentó hasta aproximadamente 45-50°C y se agitó durante aproximadamente 15 h, se enfrió entonces hasta 20-25°C. A esta disolución se le añadieron 300 ml de MTBE gota a gota y entonces se mantuvo la mezcla resultante a 20-25°C durante 1 h. Se filtró la mezcla, y se lavó la torta húmeda con aproximadamente 50 ml de MTBE. Se acondicionó la torta húmeda sobre el filtro durante aproximadamente 1 h bajo nitrógeno. Se mezcló periódicamente la torta húmeda y volvió a alisarse durante el acondicionamiento. Entonces se lavó la torta húmeda con 200 ml de MTBE. Se acondicionó adicionalmente la torta húmeda durante aproximadamente 2 h (se mezcló la torta húmeda y volvió a alisarse después de aproximadamente 1,5 h). Se secó la torta húmeda en un horno a vacío a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 18 h para dar compuesto 9•sal de TFA con una pureza (AUC) de aproximadamente el 97,3%, que tenía aproximadamente el 99,1% de enantiómero S (por ejemplo, pureza quiral de aproximadamente el 99,1%).

Se suspendió el compuesto 9•sal de TFA (3 g) en 30 ml de EtOAc a aproximadamente 20°C. A la suspensión de EtOAc se le añadieron 4,5 ml (2,2 eq.) de una disolución acuosa de hidróxido de amonio al 14% y la temperatura interna disminuyó hasta aproximadamente 17°C. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla bifásica. Se agitó la mezcla bifásica durante 30 min. Se detuvo el mezclado y se permitió que se separaran las fases. Se retiró la fase acuosa. A la fase orgánica (combinada con 5 ml de EtOAc) se le añadieron 10 ml de NaCl acuoso al 10%. Se agitó la mezcla bifásica durante aproximadamente 30 min. Se retiró la fase acuosa. Se concentró la fase orgánica hasta 9 g. A esta mezcla de EtOAc se le añadieron 20 ml de i-PrOAc. Se concentró la mezcla resultante hasta 14,8 g. Con agitación, se añadieron 10 ml de n-heptano gota a gota. Se agitó la suspensión durante aproximadamente 30 min, entonces se añadieron 10 ml adicionales de n-heptano. Se agitó la suspensión resultante durante 1 h. Se filtró la suspensión y se lavó la torta húmeda con heptano adicional. Se acondicionó la torta húmeda durante 20 min bajo nitrógeno, entonces se secó en un horno a vacío a aproximadamente 40°C para dar base libre de compuesto 9 con una pureza (AUC) de aproximadamente el 99,3%, que tenía aproximadamente el 99,2% de enantiómero S (por ejemplo, pureza quiral de aproximadamente el 99,2%).

Ejemplo 2B

Se preparó una mezcla de compuesto 7 (100 g, 0,407 mol, 1 p) y THF (500 ml, 5 vol.) y se enfrió hasta aproximadamente 3°C. Se cargó n-hexil-litio (2,3 M en hexanos, 400 ml, 0,920 mol, 2,26 equiv.) a lo largo de aproximadamente 110 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de aproximadamente 6°C. Se agitó la disolución resultante a 0 ± 5°C durante aproximadamente 30 minutos. Simultáneamente, se preparó una mezcla de compuesto 2 (126 g, 0,541 mol, 1,33 equiv.) y THF (575 ml, 5,8 vol.). Se cargó la suspensión espesa resultante con cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 290 ml, 0,574 mol, 1,41 equiv.) a lo largo de aproximadamente 85 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de aproximadamente 5°C. Se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 35 minutos a 0 ± 5°C. Se transfirió la mezcla de sal de magnesio del compuesto 2 a la mezcla de sal de litio del compuesto 7 a lo largo de aproximadamente 1 hora mientras se mantenía una temperatura de 0 ± 5°C. Se agitó la disolución durante aproximadamente 6 minutos tras la finalización de la transferencia.

Se añadió la disolución a una disolución con agitación a aproximadamente -5°C de ácido isobutírico (165 ml, 1,78 mol, 4,37 equiv.) en anisol (500 ml, 5 vol.) a lo largo de aproximadamente 20 minutos, tiempo durante el cual la temperatura no excedía aproximadamente 6°C. Se agitó la disolución resultante durante aproximadamente 40 minutos mientras se calentaba hasta aproximadamente 14°C. Entonces, se añadió rápidamente una disolución de cloruro de sodio al 10% (500 ml, 5 vol.) a la reacción. La temperatura se elevó hasta aproximadamente 21°C. Después de agitar la mezcla durante aproximadamente 6 minutos, se paró la agitación y se retiró la fase acuosa inferior (aproximadamente 700 ml). Se añadió una segunda porción de disolución de cloruro de sodio al 10% (500 ml, 5 vol.) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Entonces, se paró la agitación y se retiró la fase acuosa

inferior. Se redujo el volumen de la fase orgánica mediante destilación a vacío hasta aproximadamente 750 ml (7,5 vol.).

Se añadió ácido trifluoroacético (250 ml, 3,26 mol, 8,0 equiv.) y se agitó la mezcla resultante a aproximadamente 45°C durante aproximadamente 15 horas. Se enfrió la mezcla hasta aproximadamente 35°C y se añadió MTBE (1,5 l, 15 vol.) a lo largo de aproximadamente 70 minutos. Tras la finalización de la adición, se agitó la mezcla durante aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 25-30°C. Se recogieron los sólidos mediante filtración a vacío y se acondicionó bajo N₂ durante aproximadamente 20 horas para dar compuesto 9 · sal de TFA con una pureza (AUC) de aproximadamente el 97,5%, que tenía una pureza quiral de aproximadamente el 99,3%.

Se suspendió compuesto 9 · sal de TFA (100 g) en EtOAc (1 l, 10 vol.) y amoniaco acuoso al 14% (250 ml, 2,5 vol.). Se agitó la mezcla durante aproximadamente 30 minutos, entonces se retiró la fase acuosa inferior. Se añadió una segunda porción de amoniaco acuoso al 14% (250 ml, 2,5 vol.) a la fase orgánica. Se agitó la mezcla durante 30 minutos, entonces se retiró la fase acuosa inferior. Se añadió acetato de isopropilo (300 ml, 3 vol.), y se destiló la mezcla a vacío hasta 500 ml (5 vol.) mientras se añadía periódicamente acetato de isopropilo adicional (1 l, 10 vol.).

Entonces, después de destilar a vacío hasta un volumen de 600 ml (6 vol.), se añadieron heptanos (1,5 l, 15 vol.) a lo largo de aproximadamente 110 minutos mientras se mantenía una temperatura de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 30°C. Se agitó la suspensión espesa resultante durante aproximadamente 1 hora, entonces se recogió el sólido mediante filtración a vacío. Se lavó la torta con heptanos (330 ml, 3,3 vol.) y se acondicionó durante aproximadamente 1 hora. Se secó el sólido en un horno a vacío a aproximadamente 45°C durante aproximadamente 20 horas para dar base libre de compuesto 9 con una pureza (AUC) de aproximadamente el 99,23%, que tiene una pureza quiral de aproximadamente el 99,4%.

Ejemplo 3

Resolución quiral de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 9)

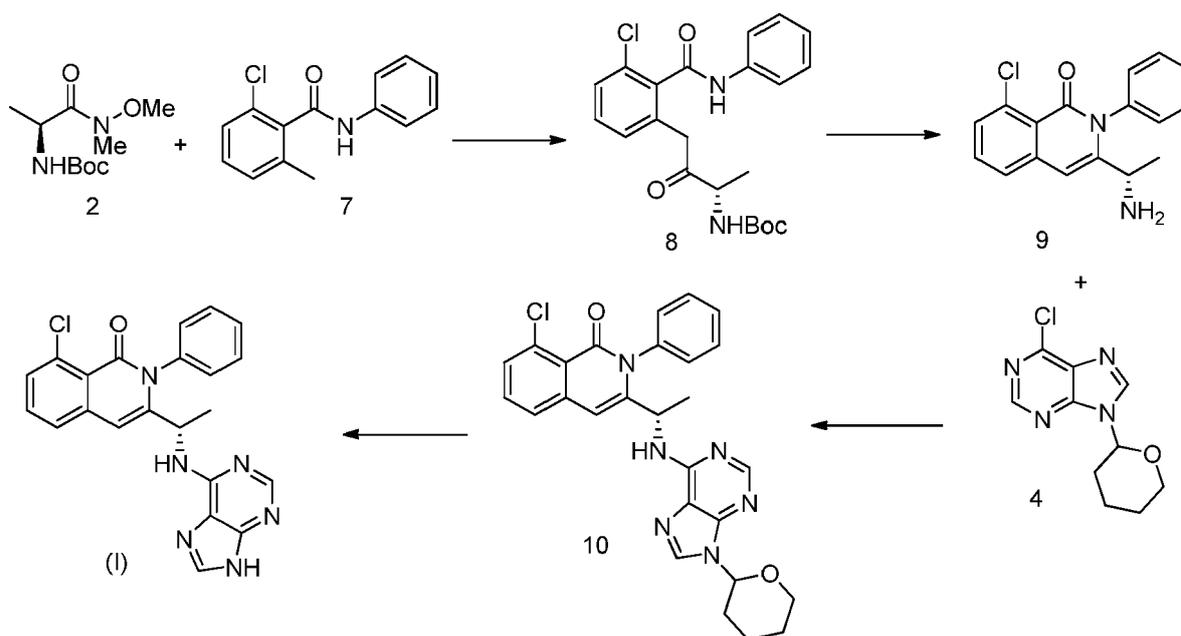
En algunos casos, (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 9) obtenida mediante síntesis contenía una cantidad minoritaria del isómero (R) correspondiente. Se utilizaron procedimientos de resolución quiral para mejorar la pureza enantiomérica de determinadas muestras de (S)-3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona.

En un experimento, se trató el compuesto 9 (3,40 kg) con ácido D-tartárico en metanol a aproximadamente 55°C durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas. Se filtró la mezcla y se trató con hidróxido de amonio en agua desionizada (DI) para dar compuesto 9 con una pureza mayor de aproximadamente el 99% (AUC), que tenía una pureza quiral de aproximadamente el 91% (AUC).

En otro procedimiento, se agitaron MeOH (10 vol.) y compuesto 9 (1 equiv.) a 55 ± 5°C. Se cargó ácido D-tartárico (0,95 equiv.). Se mantuvo la mezcla a 55 ± 5°C durante aproximadamente 30 min y entonces se enfrió hasta de aproximadamente 20 a aproximadamente 25°C a lo largo de aproximadamente 3 h. Se mantuvo la mezcla durante aproximadamente 30 min y entonces se filtró. Se lavó la torta de filtración con MeOH (2,5 vol.) y entonces se acondicionó. Se devolvió la torta al reactor y se cargó agua (16 vol.). Se agitó la mezcla a 25 ± 5°C. Se cargó entonces NH₄OH a lo largo de aproximadamente 1 h ajustando el pH a de aproximadamente 8 a aproximadamente 9. Entonces se filtró la mezcla y se lavó la torta con agua (4 vol.) y luego heptanos (4 vol.). Se acondicionó la torta y entonces se secó a vacío a 45-50°C para dar base libre de compuesto 9 con una pureza quiral de aproximadamente el 99,0%.

Ejemplo 4

Síntesis de (S)-3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona



Se preparó una mezcla de compuesto 7 (1 equiv.) y THF anhidro (5 vol.). Por separado, se preparó una mezcla de compuesto 2 (1,3 equiv.) y THF anhidro (5 vol.). Se agitaron ambas mezclas durante aproximadamente 15 min a de aproximadamente 20 a aproximadamente 25°C y se enfrió entonces hasta $-25 \pm 15^\circ\text{C}$. Se añadió n-hexil-litio (2,05 equiv.) a la mezcla de compuesto 7, manteniendo la temperatura a $> 5^\circ\text{C}$. Se añadió i-PrMgCl (1,33 equiv.) a la mezcla de compuesto 2, manteniendo la temperatura a $> 5^\circ\text{C}$. Se transfirió la mezcla de compuesto 2 a la mezcla de compuesto 7 en condiciones anhidras a $0 \pm 5^\circ\text{C}$. Se calentó la mezcla resultante hasta $20 \pm 2^\circ\text{C}$ y se mantuvo durante aproximadamente 1 h. Entonces, se enfrió la reacción hasta $-5 \pm 5^\circ\text{C}$, y se añadió HCl 6 N (3,5 equiv.) para extinguir la reacción, manteniendo la temperatura a por debajo de aproximadamente 25°C . Se drenó la fase orgánica, y se destiló la fase orgánica a presión reducida hasta que el volumen fue de 2-3 volúmenes. Se añadió IPA (3 vol.) y se continuó la destilación a vacío hasta que el volumen fue de 2-3 volúmenes. Se añadió IPA (8 vol.) y se ajustó la temperatura de la mezcla a de aproximadamente 60°C a aproximadamente 75°C . Se añadió HCl conc. (1,5 vol.) y se mantuvo la mezcla posteriormente durante 4 horas. Se destiló la mezcla a presión reducida hasta que el volumen fue de 2,5-3,5 volúmenes. Se ajustó la temperatura de la mezcla a $30 \pm 10^\circ\text{C}$. Se añadieron respectivamente agua DI (3 vol.) y DCM (7 vol.) a la mezcla. Entonces, se añadió NH_4OH a la mezcla, ajustando el pH a de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 9. Se ajustó la temperatura a de aproximadamente 20 a aproximadamente 25°C . Se separaron las fases y se lavó la fase acuosa con DCM (0,3 vol.). Se destilaron las fases de DCM combinadas hasta que el volumen fue de 2 volúmenes. Se añadió i-PrOAc (3 vol.) y se continuó la destilación a vacío hasta que el volumen fue de 3 volúmenes. Se ajustó la temperatura a de aproximadamente 15 a aproximadamente 30°C . Se cargó heptano (12 vol.) a la fase orgánica, y se mantuvo la mezcla durante 30 min. Se filtró la mezcla y se lavó la torta de filtro con heptano (3 vol.). Se secó la torta a vacío a aproximadamente 45°C para dar compuesto 9.

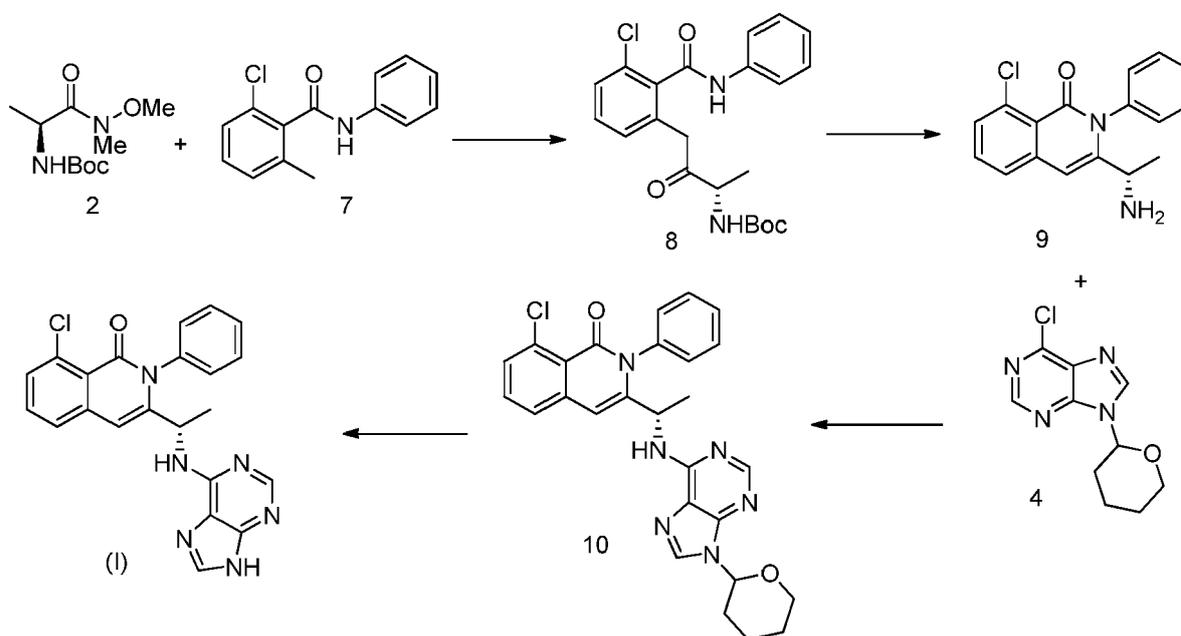
Entonces, se combinaron MeOH (10 vol.) y compuesto 9 (1 equiv.) y se agitaron mientras se ajustaba la temperatura a $55 \pm 5^\circ\text{C}$. Se cargó ácido D-tartárico (0,95 equiv.). Se mantuvo la mezcla a $55 \pm 5^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 30 min y entonces se enfrió hasta de aproximadamente 20 a aproximadamente 25°C a lo largo de aproximadamente 3 h. Se mantuvo la mezcla durante 30 min y entonces se filtró. Se lavó la torta de filtración con MeOH (2,5 vol.) y entonces se acondicionó. Se añadió agua (16 vol.) a la torta y se agitó la mezcla a $25 \pm 5^\circ\text{C}$. Se cargó NH_4OH a lo largo de 1 h ajustando el pH a de aproximadamente 8 a aproximadamente 9. Entonces se filtró la mezcla y se lavó la torta resultante con agua (4 vol.) y luego heptanos (4 vol.). Se acondicionó la torta y entonces se secó a vacío a 45 - 50°C para dar compuesto 9.

A una mezcla de i-PrOH (4 vol.) y compuesto 9 (1 equiv.) se le añadieron compuesto 4 (1,8 equiv.), Et_3N (2,5 equiv.) e i-PrOH (4 vol.). Se agitó la mezcla y se ajustó la temperatura a $82 \pm 5^\circ\text{C}$. Se mantuvo la mezcla durante 24 h. Entonces se enfrió la mezcla hasta de aproximadamente 20 a aproximadamente 25°C a lo largo de aproximadamente 2 h. Se filtró la mezcla y se lavó la torta con i-PrOH (2 vol.), agua DI (25 vol.) y n-heptano (2 vol.) respectivamente. Se acondicionó la torta y entonces se secó a vacío a $50 \pm 5^\circ\text{C}$ para dar compuesto 10. A una mezcla de EtOH (2,5 vol.) y compuesto 10 (1 equiv.) se le añadieron EtOH (2,5 vol.) y agua DI (2 vol.). Se agitó la mezcla a de aproximadamente 20 a aproximadamente 25°C . Se añadió HCl conc. (3,5 equiv.) y se ajustó la temperatura a $35 \pm 5^\circ\text{C}$. Se mantuvo la mezcla durante aproximadamente 1,5 h. Se enfrió la mezcla hasta $25 \pm 5^\circ\text{C}$ y entonces se refinó por filtración en un recipiente libre de material particulado. Se añadió NH_4OH , ajustando el pH a de aproximadamente 8 a aproximadamente 9. Se añadieron simientes de cristal de la forma C de un compuesto de

fórmula (I) (0,3% en peso) a la mezcla que se mantuvo durante 30 minutos. Se añadió agua DI (13 vol.) a lo largo de aproximadamente 2 h. Se mantuvo la mezcla durante 1 h y entonces se filtró. Se lavó la torta resultante con agua DI (4 vol.) y *n*-heptano (2 vol.) respectivamente. Se acondicionó la torta durante aproximadamente 24 h y entonces se añadió DCM (5 vol.). Se agitó esta mezcla durante aproximadamente 12 h a de aproximadamente 20 a aproximadamente 25°C. Se filtró la mezcla y se lavó la torta con DCM (1 vol.). Se acondicionó la torta durante aproximadamente 6 h. Entonces se secó la torta a vacío a $50 \pm 5^\circ\text{C}$. A la torta se le añadió agua DI (10 vol.) e *i*-PrOH (0,8 vol.) y se agitó la mezcla a $25 \pm 5^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 6 h. Una muestra de XRPD confirmó que el compuesto de fórmula (I) era la forma C. Se filtró la mezcla y se lavó la torta con agua DI (5 vol.) seguido por *n*-heptano (3 vol.). Se acondicionó la torta y entonces se secó a vacío a $50 \pm 5^\circ\text{C}$ para dar un compuesto de fórmula (I) como la forma C de polimorfo.

Ejemplo 5

Síntesis de (S)-3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 5A

Se trató el compuesto 9 (2,39 kg) con compuesto 4 y trietilamina en alcohol isopropílico a 80°C durante 24 horas. Se monitorizó la reacción mediante HPLC hasta la finalización, dando 8-cloro-2-fenil-3-((1S)-1-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)isoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 10) como un sólido de color tostado con un rendimiento del 94% con una pureza (AUC) del 98% mediante análisis por HPLC.

Se trató 8-cloro-2-fenil-3-((1S)-1-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)isoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 10) (3,63 kg) con HCl en etanol a 30°C durante 2,3 horas. Se monitorizó la reacción mediante HPLC hasta la finalización, y dio un compuesto de fórmula (I) como un sólido de color tostado con un rendimiento del 92% con una pureza (AUC) de $>99\%$ y ee del 90,9% (AUC) mediante análisis por HPLC.

Ejemplo 5B

Se disolvieron 3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 9) (0,72 mmol), 6-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina (compuesto 4) (344 mg, 1,44 mmol) y DIPEA (279 mg, 2,16 mmol) en *n*-BuOH (20 ml) y se agitó la mezcla resultante a reflujo durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con del 30% al 50% de Hex/EA) para dar el producto, 8-cloro-2-fenil-3-((1S)-1-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)isoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 10), como un sólido blanco (rendimiento del 60%).

Se disolvió 8-cloro-2-fenil-3-((1S)-1-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)isoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 10) (0,42 mmol) en HCl/EtOH (3 M, 5 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa de NaHCO_3 saturada y se ajustó el pH a aproximadamente 7-8. Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (50 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío, y se recrystalizó el residuo en acetato de etilo y hexanos (1:1). Se recogió el sólido mediante filtración y se secó a vacío para dar el producto (S)-3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-

1(2H)-ona (fórmula (I)) (rendimiento del 90%) como un sólido blanco como la forma A de polimorfo.

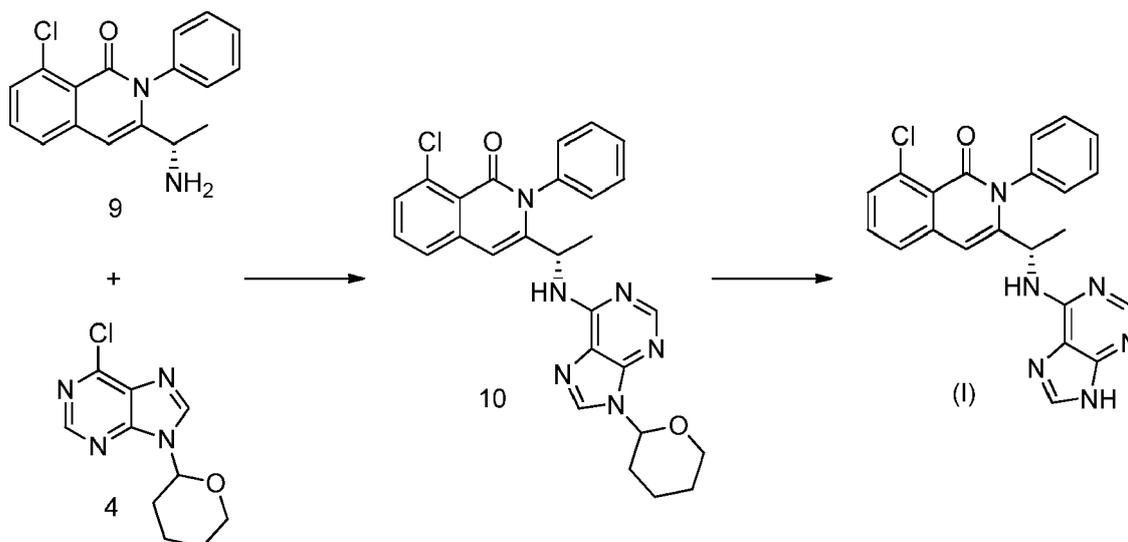
Ejemplo 5C

- 5 Se combinaron 3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 9) y 6-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina (compuesto 4) en presencia de trietilamina y alcohol isopropílico. Se calentó la disolución de reacción a 82°C durante 24 horas para dar compuesto 10. Se trató el compuesto intermedio 10 con HCl concentrado y etanol en condiciones acuosas a 35°C para eliminar el grupo tetrahidropirano para dar (S)-3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona. El aislamiento/purificación en condiciones acuosas da la forma C de polimorfo.

10

Ejemplo 6

Síntesis de (S)-3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona



15

- Se cargaron 3-(1-aminoetil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 9) (150 g; ee del 90%) y 6-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina (compuesto 4) (216 g, 1,8 equiv.) en un matraz de fondo redondo seguido por adición de IPA (1,2 l; 8 vol.) y trietilamina (175 ml; 2,5 equiv.). Se agitó la suspensión espesa resultante a reflujo durante un día. Se añadió heptano (1,5 l; 10 vol.) gota a gota a lo largo de dos horas. Entonces se enfrió el lote hasta 0-5°C, se mantuvo durante una hora y se filtró. Se lavó la torta con heptano (450 ml; 3 vol.) y se devolvió al reactor. Se añadieron IPA (300 ml; 2 vol.) y agua (2,25 l; 15 vol.) y se agitó la suspensión espesa resultante a 20-25°C durante tres horas y media, entonces se filtró. Se lavó la torta con agua (1,5 l; 10 vol.) y heptano (450 ml; 3 vol.) y entonces se secó a vacío a 48°C durante dos días y medio para dar 227 g (90,1%) del producto intermedio (compuesto 10) como un sólido blanquecino con una pureza (AUC) de >99% y ee de >94% (HPLC quiral). Se determinó el ee mediante la conversión de una muestra de la torta en el producto final y analizándolo con HPLC quiral.

20

25

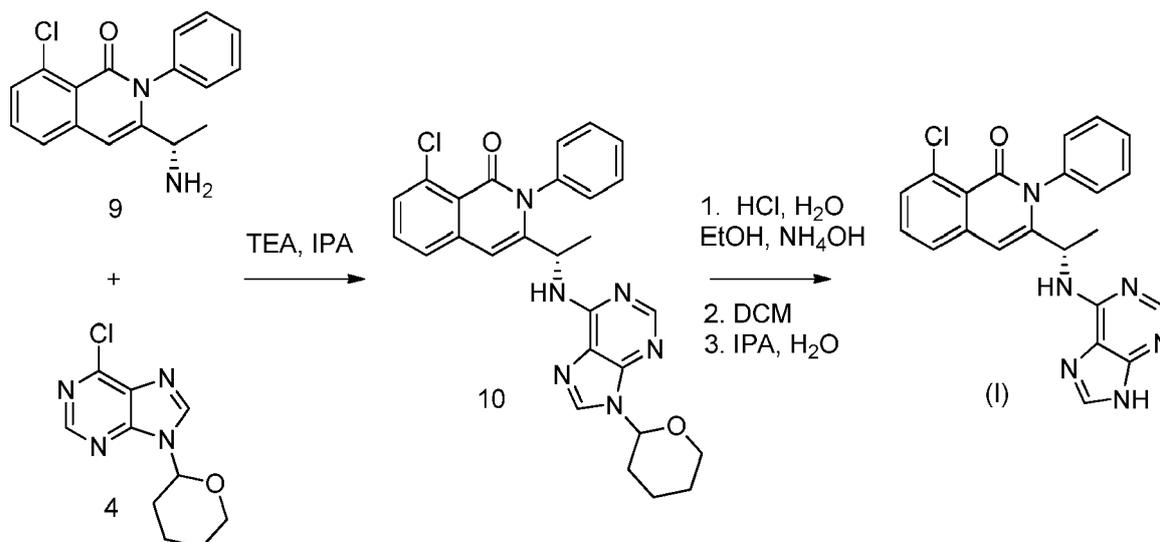
- Se suspendió el producto intermedio (compuesto 10) (200 g) en una mezcla de etanol (900 ml; 4,5 vol.) / agua (300 ml; 1,5 vol.) a 22°C seguido por la adición de HCl conc. (300 ml; 1,5 vol.) y mantenimiento durante una hora y media a 25-35°C. La adición de HCl dio como resultado la disolución completa de todos los sólidos produciendo una disolución marrón oscuro. Se añadió hidróxido de amonio (260 ml) ajustando el pH a 8-9. Entonces se añadieron semillas de producto de la forma C de polimorfo (0,5 g) (también pueden usarse semillas de forma A) y el lote que se mantuvo durante diez minutos seguido por adición de agua (3 l; 15 vol.) a lo largo de dos horas dio como resultado cristalización del producto. Se mantuvo el lote durante 3,5 horas a 20-25°C y entonces se filtró. Se lavó la torta con agua (1 l; 5 vol.) seguido por heptano (800 ml; 4 vol.) y se secó a vacío a 52°C durante 23 horas para dar 155,5 g (93,5%) de producto con una pureza (AUC) del 99,6% y ee (HPLC quiral) del 93,8%.

35

Ejemplo 7

40

Síntesis de (S)-3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona



5 Se preparó una mezcla de isopropanol (20,20 kg, 8 vol.), compuesto 9 (3,17 kg, 9,04 mol, 1 eq.), compuesto 4 (4,61 kg, 16,27 mol, 1,8 eq.) y trietilamina (2,62 kg, 20,02 mol, 2,4 eq.) y se calentó hasta una temperatura interna de $82 \pm 5^\circ\text{C}$. Se agitó la mezcla a esta temperatura durante aproximadamente 24 h adicionales. Se ajustó la temperatura hasta $20 \pm 5^\circ\text{C}$ lentamente a lo largo de un periodo de aproximadamente 2 h y se aislaron los sólidos por medio de filtración a vacío a través de un filtro de mesa de propileno de 24" equipado con un papel Sharkskin. Se enjuagó la torta de filtro secuencialmente con IPA (5,15 kg, 3 vol.), agua purificada (80,80 kg, 25 vol.) y n-heptano (4,30 kg, 2 vol.). Se secó adicionalmente la torta durante aproximadamente 4 días a vacío a $50 \pm 5^\circ\text{C}$ para dar compuesto 10.

15 A una mezcla de etanol (17,7 kg, 5 vol.) y compuesto 10 (4,45 kg, 8,88 mol, 1,0 eq.) se le añadió agua purificada (8,94 kg, 2 vol.). A esta mezcla se le añadió lentamente HCl concentrado (3,10 kg, 3,5 eq.) mientras se mantenía la temperatura por debajo de aproximadamente 35°C . Se agitó la mezcla a $30 \pm 5^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 1,5 h y el análisis por HPLC indicó la presencia del compuesto de fórmula (I) con una pureza (AUC) del 99,8% con respecto al compuesto 10.

20 Entonces, se enfrió la mezcla de compuesto de fórmula (I) hasta $25 \pm 5^\circ\text{C}$. Se ajustó el pH de la mezcla a aproximadamente 8 usando hidróxido de amonio prefiltrado (1,90 kg). Después de agitar durante aproximadamente 15 min, se añadieron simientes de cristal de la forma C (13,88 g). Después de agitar durante aproximadamente 15 min, se cargó agua purificada (58,0 kg, 13 vol.) a lo largo de un periodo de aproximadamente 2 h. Después de agitar la mezcla durante 15 h a $25 \pm 5^\circ\text{C}$, se aislaron los sólidos por medio de filtración a vacío a través de un filtro de mesa de polipropileno de 24" equipado con una tela de PTFE sobre papel Sharkskin. Se enjuagó la torta de filtro con agua purificada (18,55 kg, 4 vol.) seguido por n-heptano prefiltrado (6,10 kg, 2 vol.). Después de acondicionar la torta de filtro durante aproximadamente 24 h, el análisis por HPLC de la torta de filtro indicó la presencia del compuesto de fórmula (I) con una pureza de aproximadamente el 99,2% (AUC).

30 A la torta de filtro se le añadió diclorometano (29,9 kg, 5 vol.) y se agitó la suspensión espesa a $25 \pm 5^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 24 h. Se aislaron los sólidos por medio de filtración a vacío a través de un filtro de mesa de polipropileno de 24" equipado con una tela de PTFE sobre papel Sharkskin, y se enjuagó la torta de filtro con DCM (6,10 kg, 1 vol.). Después de acondicionar la torta de filtro durante aproximadamente 22 h, se secó la torta de filtro durante aproximadamente 2 días a vacío a $50 \pm 5^\circ\text{C}$ para dar el compuesto de fórmula (I) con una pureza (AUC) del 99,6%. El compuesto de fórmula (I) concordaba con una referencia de forma A mediante XRPD.

35 A este sólido se le añadió agua purificada (44,6 kg, 10 vol.) y 2-propanol prefiltrado (3,0 kg, 0,8 vol.). Después de agitar durante aproximadamente 6 h, se analizó una muestra de los sólidos en la suspensión espesa mediante XRPD y concordaba con una referencia de forma C. Se aislaron los sólidos por medio de filtración a vacío a través de un filtro de mesa de polipropileno de 24" equipado con una tela de PTFE sobre papel Sharkskin, y se enjuagó la torta de filtro con agua purificada (22,35 kg, 5 vol.) seguido por n-heptano prefiltrado (9,15 kg, 3 vol.). Después de acondicionar la torta de filtro durante aproximadamente 18 h, se secó la torta de filtro a vacío durante aproximadamente 5 días a $50 \pm 5^\circ\text{C}$.

45 Este procedimiento dio un compuesto de fórmula (I) con una pureza (AUC) de aproximadamente el 99,6%, y una pureza quiral de más de aproximadamente el 99% (AUC). Una XRPD del sólido concordaba con un patrón de referencia de la forma C. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) e IR del producto conformes con el patrón de referencia.

Ejemplo 8

Datos analíticos de (S)-3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

- 5 Se proporcionan en el presente documento los datos analíticos de diversas muestras purificadas de (S)-3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona, el compuesto de fórmula (I). Se obtuvo la confirmación de la estructura del compuesto de fórmula (I) por medio de espectros de difracción de rayos X de monocristal, FT-IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN.
- 10 Se generó una estructura de monocristal de un solvato de terc-butil-metil éter de (S)-3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (por ejemplo, la forma G de polimorfo) y se recogieron datos de rayos X de monocristal. Se muestra la estructura en la figura 26, que confirmó además la estequiometría absoluta como enantiómero S.
- 15 Se obtuvieron espectros de FT-IR de la forma C de (S)-3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona, y se muestran en la figura 27.
- Se obtuvieron espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de una muestra de la forma C de (S)-3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona, y se proporcionan en la figura 28 y la figura 29, respectivamente.

20

Ejemplo 9

Métodos generales para la preparación de las formas A, B, C, D, E, F, G, H, I, J de polimorfo del compuesto de fórmula (I)

25

Método general A: Cristalización con un único disolvente con enfriamiento rápido o enfriamiento lento

- Se pone una muestra de un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, forma A o forma C) en un vial equipado con barra de agitación se disuelve con una cantidad mínima de disolvente (tal como de aproximadamente 0,2 ml a aproximadamente 0,3 ml) a una temperatura elevada. Se refina la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 μm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se pone el vial en un refrigerador (por ejemplo, aproximadamente 4°C) durante la noche en un procedimiento de enfriamiento rápido, o se enfría hasta temperatura ambiental a una velocidad de aproximadamente 20°C/h y se permite que se equilibre sin agitación a temperatura ambiental durante la noche en un procedimiento de enfriamiento lento. Opcionalmente, puede rayarse una muestra sin sólidos con un instrumento conocido en la técnica (por ejemplo, una espátula) para iniciar la cristalización. Puede permitirse que la disolución se equilibre durante un periodo de tiempo, tal como aproximadamente 8 horas. Para una muestra de enfriamiento lento, si el rayado no proporciona sólidos después de aproximadamente 8 horas, entonces puede añadirse una barra de agitación y entonces se agita la muestra durante la noche. Puede evaporarse una muestra sin precipitación hasta sequedad bajo una corriente de gas suave, tal como argón, nitrógeno, aire ambiental, etc. Los sólidos precipitados pueden recuperarse mediante filtración a vacío, filtración centrífuga, o decantarse según proceda para dar la forma tal como se indica más adelante.

40

Método general B: Cristalización con multidisolvente con enfriamiento rápido o enfriamiento lento

- 45 Pueden realizarse cristalizaciones con disolvente multidisolvente (por ejemplo, binario). Los disolventes primarios incluyen, pero no se limitan a, etanol, alcohol isopropílico, metanol, tetrahidrofurano, acetona, metil etil cetona, dioxano, NMP, DME y DMF. Los antidisolventes incluyen, pero no se limitan a, MTBE, DCM, tolueno, heptano y agua.
- 50 Se pone una muestra de un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, forma A o forma C) en un vial equipado con barra de agitación y se disuelve con una cantidad mínima de disolvente (tal como de aproximadamente 0,2 ml a aproximadamente 0,3 ml) a una temperatura elevada. Se refina la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 μm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añade el antidisolvente hasta que se observa turbidez. Después de la filtración en caliente, se pone el vial en un refrigerador (por ejemplo, aproximadamente 4°C) durante la noche en un procedimiento de enfriamiento rápido, o se enfría hasta temperatura ambiental a una velocidad de aproximadamente 20°C/h y se permite que se equilibre sin agitación a temperatura ambiental durante la noche en un procedimiento de enfriamiento lento. Opcionalmente, puede rayarse una muestra sin sólidos con un instrumento conocido en la técnica (por ejemplo, una espátula) para iniciar la cristalización. Puede permitirse que la disolución se equilibre durante un periodo de tiempo, tal como aproximadamente 8 horas. Para una muestra de enfriamiento lento, si el rayado no proporciona sólidos después de aproximadamente 8 horas, entonces puede añadirse una barra de agitación y entonces se agita la muestra durante la noche. Puede evaporarse una muestra sin precipitación hasta sequedad bajo una corriente de gas suave, tal como argón, nitrógeno, aire ambiental, etc. Los sólidos precipitados pueden recuperarse mediante filtración a vacío, filtración centrífuga, o decantarse según proceda para dar la forma tal como se indica más adelante.

55

60

65

Método general C: Procedimientos de suspensión espesa para dar formas de polimorfo de fórmula (I)

Se pone una mezcla de una o más formas (por ejemplo, forma A o forma C) del compuesto de fórmula (I) en un vial equipado con una barra de agitación. Se añade una cantidad mínima de disolvente (por ejemplo, un único disolvente o una mezcla/disolución de dos o más disolventes) al vial para formar una suspensión espesa heterogénea. Opcionalmente, puede sellarse el vial para evitar la evaporación. Se agita la suspensión espesa durante un periodo de tiempo que oscila entre menos de aproximadamente una hora, y aproximadamente 6 horas, y aproximadamente 12 horas, y aproximadamente 24 horas, y aproximadamente 2 días, y aproximadamente 4 días, y aproximadamente 1 semana, y aproximadamente 1,5 semanas, y aproximadamente 2 semanas o más tiempo. Pueden tomarse alícuotas durante el periodo de agitación para evaluar la forma de los sólidos usando, por ejemplo, análisis por XRPD. Opcionalmente, puede(n) añadirse disolvente(s) adicional(es) durante el periodo de agitación. Opcionalmente, pueden añadirse simientes de una forma de polimorfo dada del compuesto de fórmula (I). En algunos casos, entonces se agita la suspensión espesa durante un periodo de tiempo adicional, que oscila tal como se mencionó anteriormente. Pueden recuperarse los sólidos recuperados mediante filtración a vacío, filtración centrífuga, o decantarse según proceda para dar la forma tal como se indica más adelante.

Ejemplo 10

Preparación de las formas A, B, C, D, E, F, G, H, I, J de polimorfo del compuesto de fórmula (I)

Forma A

Cristalizaciones con un único disolvente para dar la forma A de fórmula (I)

1. Procedimiento de enfriamiento rápido a partir de MeCN: Se pusieron aproximadamente 23 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 20 ml equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de acetonitrilo (7,4 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se puso el vial en un refrigerador (4°C) durante la noche. Una vez a 4°C, se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Se recogieron los cristales mediante decantación del líquido y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma A de polimorfo.

2. Procedimiento de enfriamiento lento a partir de MeCN: Se pusieron aproximadamente 24 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 20 ml equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de acetonitrilo (8 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se enfrió el vial hasta temperatura ambiental a una velocidad de 20°C/h y se permitió que se equilibrase sin agitación a temperatura ambiental durante la noche. Después del equilibrio mantenido a temperatura ambiental, se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Se recogieron los cristales mediante decantación de los líquidos y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma A de polimorfo.

3. Procedimiento de enfriamiento lento a partir de *n*-butanol: Se pusieron aproximadamente 23 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de *n*-butanol (0,6 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se enfriaron los viales hasta temperatura ambiental a una velocidad de 20°C/h y se permitió que se equilibrasen sin agitación a temperatura ambiental durante la noche. Después del equilibrio mantenido a temperatura ambiental, se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Para inducir adicionalmente la cristalización, se añadió una barra de agitación al vial y se agitaron los contenidos durante la noche. Se recogieron los cristales resultantes mediante filtración y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma A de polimorfo.

Cristalizaciones con disolvente binario para dar la forma A de fórmula (I)

1. Procedimiento de enfriamiento rápido a partir de acetona/DCM: Se pusieron aproximadamente 23,5 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de acetona (2,6 ml) para disolver solo los sólidos a 50°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió DCM (5,0 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se pusieron los viales en un refrigerador (4°C) durante la noche. Una vez a 4°C, se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas.

Se recogieron los cristales mediante filtración y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma A de polimorfo.

5 2. Procedimiento de enfriamiento rápido a partir de MEK/DCM: Se pusieron aproximadamente 23 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de MEK (2,2 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió DCM (5,0 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se puso el vial en un refrigerador (4°C) durante la noche. Una vez a 4°C, se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Se recogieron los cristales mediante filtración y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma A de polimorfo.

15 3. Procedimiento de enfriamiento rápido a partir de DMF/DCM: Se pusieron aproximadamente 24 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de DCM (0,2 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió DCM (7,0 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se puso el vial en un refrigerador (4°C) durante la noche. Una vez a 4°C, se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Se recogieron los cristales mediante filtración y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma A de polimorfo.

20 4. Procedimiento de enfriamiento rápido a partir de dioxano/DCM: Se pusieron aproximadamente 24,4 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de dioxano (0,8 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió DCM (7,0 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se puso el vial en un refrigerador (4°C) durante la noche. Una vez a 4°C, se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Se recogieron los cristales mediante filtración y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma A de polimorfo.

30 5. Procedimiento de enfriamiento lento a partir de acetona/DCM: Se pusieron aproximadamente 22 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de acetona (2,5 ml) para disolver solo los sólidos a 50°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió DCM (5,0 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se enfrió el vial hasta temperatura ambiental a una velocidad de 20°C/h y se permitió que se equilibrase sin agitación a temperatura ambiental durante la noche. Después del equilibrio mantenido a temperatura ambiental, se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Para inducir adicionalmente la cristalización, se añadió una barra de agitación al vial y se agitaron los contenidos durante la noche. Se recogieron los cristales resultantes mediante filtración y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma A de polimorfo.

40 6. Procedimiento de enfriamiento lento a partir de MEK/DCM: Se pusieron aproximadamente 23,4 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de MEK (2,2 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió DCM (5,0 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se enfrió el vial hasta temperatura ambiental a una velocidad de 20°C/h y se permitió que se equilibrase sin agitación a temperatura ambiental durante la noche. Después del equilibrio mantenido a temperatura ambiental, se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Se recogieron los cristales resultantes mediante filtración y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma A de polimorfo.

50 7. Procedimiento de enfriamiento lento a partir de dioxano/DCM: Se pusieron aproximadamente 24 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de dioxano (0,8 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por

filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 μm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió DCM (7,0 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se enfrió el vial hasta temperatura ambiental a una velocidad de 20°C/h y se permitió que se equilibrase sin agitación a temperatura ambiental durante la noche. Después del equilibrio mantenido a temperatura ambiental, se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Para inducir adicionalmente la cristalización, se añadió una barra de agitación al vial y se agitaron los contenidos durante la noche. Se recogieron los cristales resultantes mediante filtración y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma A de polimorfo.

8. Procedimiento de enfriamiento lento a partir de DMF/DCM: Se pusieron aproximadamente 23,5 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de DMF (0,2 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 μm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió DCM (7,0 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se enfrió el vial hasta temperatura ambiental a una velocidad de 20°C/h y se permitió que se equilibrase sin agitación a temperatura ambiental durante la noche. Después del equilibrio mantenido a temperatura ambiental, se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Para inducir adicionalmente la cristalización, se añadió una barra de agitación al vial y se agitaron los contenidos durante la noche. Para inducir adicionalmente la cristalización, se concentraron los contenidos del vial bajo una corriente suave de nitrógeno hasta casi sequedad. Se recogieron los cristales resultantes mediante filtración y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma A de polimorfo.

Procedimiento de suspensión espesa para dar la forma A de fórmula (I)

1. Procedimiento a partir de CH_2Cl_2 y a partir de IPA: Se suspendió la forma C (1 g) en cinco volúmenes de diclorometano. Después de mantenimiento durante 15 horas, filtración y secado, se aisló la forma A con un rendimiento del 82%. Se realizó la ampliación a escala sobre una escala de 20 g con una torta húmeda con agua de la forma C para dar la forma A con un rendimiento del 92%. El secado a 70°C durante seis días no indicó degradación en la pureza química o quiral. La suspensión de la forma C seca en alcohol isopropílico usando un método similar también dio la forma A.

2. Procedimiento para experimento de suspensión espesa competitiva (usando las formas A, B y C): Se realizaron suspensiones espesas competitivas cargando aproximadamente una mezcla 50/50 de formas A y C (11,2 mg de la forma A y 11,7 mg de la forma C) en un vial de vidrio de 1 dracma equipado con una barra de agitación de vidrio. Al vial se le añadieron 600 μl de MeCN. Se envolvió el tapón del vial con Parafilm para evitar la evaporación. Se agitó la suspensión espesa durante 1 día y se tomó una alícuota. Se permitió que los contenidos del vial se agitasen durante una semana adicional y se tomó otra alícuota. Se filtraron con centrifuga ambas alícuotas durante cinco minutos a 8000 RPM. Se realizó análisis por XRPD en los sólidos de cada alícuota para mostrar que la fórmula (I) se había convertido en la forma A en ambos puntos de tiempo. Después de que se tomara la alícuota de una semana, se añadieron 300 μl de acetonitrilo adicional a la suspensión espesa restante y se permitió que se equilibrase durante un día. Entonces se sembró la suspensión espesa con aproximadamente 3,2 mg de la forma B y se permitió que se equilibrase durante tres días adicionales. Se aislaron los sólidos mediante filtración centrífuga (5 minutos a 8000 RPM) y se secaron durante la noche a vacío. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma A de polimorfo.

3. Procedimiento para experimento de suspensión espesa competitiva (usando las formas A, C, D, y E): Se realizaron suspensiones espesas competitivas cargando una mezcla aproximadamente igual de cada forma (7,8 mg de la forma A, 7,7 mg de la forma C, 7,7 mg de la forma D y 8,2 mg de la forma E) en un vial de vidrio de 1 dracma equipado con una barra de agitación de vidrio. Al vial se le añadió 1 ml de 2-propanol. Se envolvió el tapón del vial con Parafilm para evitar la evaporación. Se mezcló la suspensión espesa durante 1 día y se tomó una alícuota. Se permitió que los contenidos del vial se agitasen durante una semana adicional y se tomó otra alícuota. Se filtraron con centrifuga ambas alícuotas durante cinco minutos a 8000 RPM. Se realizó análisis por XRPD en los sólidos de cada alícuota para mostrar que la fórmula (I) se había convertido en la forma A en ambos puntos de tiempo. Después de que se tomara la alícuota de una semana, se aislaron los sólidos restantes mediante filtración centrífuga (5 minutos a 8000 RPM) y se secaron durante la noche a vacío. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma A de polimorfo.

Forma B

En una bandeja para un instrumento de análisis termogravimétrico (TGA) se cargaron 15-20 mg de la forma A de fórmula (I). También puede usarse la forma C en este procedimiento. Se calentó rápidamente la muestra cristalina hasta 250°C y se mantuvo a esta temperatura dentro del instrumento TGA durante 5 minutos. Después de completarse el mantenimiento, se enfrió rápidamente la muestra hasta temperatura ambiente tan rápido como fue

posible. Se evaluaron la cristalinidad y forma de la muestra resultante mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma B de polimorfo.

Forma C

5

Cristalizaciones con disolvente binario para dar la forma C de la fórmula (I)

Usando el método general B del ejemplo 9, se realizaron los siguientes experimentos detallados en las tablas 1 y 2 para dar la forma C de fórmula (I). Los experimentos de la tabla 1 se realizaron usando el procedimiento de enfriamiento rápido, mientras que los experimentos de la tabla 2 se realizaron usando el procedimiento de enfriamiento lento.

10

Tabla 1: Procedimiento de enfriamiento rápido

Fórmula (I) (mg)	Disolvente primario (ml)	Antidisolvente de agua (ml)	Temp. (°C)	Precipitación/aislamiento (scr = rayar)	Forma
24,3	EtOH (0,9)	3,00	70	ppt/filtro	C
24,3	IPA (0,6)	2,00	70	ppt/filtro	C
24,2	THF (1,5)	6,50	60	ppt/filtro	C
23,4	Acetona (2,5)	5,00	50	scr/ppt/filtro	C
23,5	Dioxano (0,8)	3,00	70	ppt/filtro	C
24,2	NMP (0,2)	0,90	70	ppt/filtro	C
24,2	DME (2,5)	5,00	70	scr/ppt/filtro	C
23,7	DMF (0,2)	0,57	70	ppt/filtro	C

15

Tabla 2: Procedimiento de enfriamiento lento

Fórmula (I) (mg)	Disolvente primario (ml)	Antidisolvente de agua (ml)	Temp. (°C)	Precipitación/Aislamiento (scr = rascar)	Forma
23,1	EtOH (0,9)	2,60	70	ppt/filtro	C
23,4	IPA (0,6)	2,00	70	ppt/filtro	C
23,7	THF (1,5)	6,00	60	scr/filtro	C
23,7	Acetona (2,5)	5,00	50	scr/filtro	C
24,5	Dioxano (0,8)	2,70	70	ppt/filtro	C
23,1	NMP (0,4)	1,42	70	ppt/filtro	C
23,4	DME (2,5)	5,00	70	scr/filtro	C
25,3	DMF (0,2)	0,41	70	ppt/filtro	C

Procedimientos de suspensión espesa para dar la forma C de la fórmula (I)

20

1. Procedimiento para experimento de suspensión espesa competitiva (usando las formas A, C, D y E): Se realizaron suspensiones espesas competitivas cargando una mezcla aproximadamente igual de cada forma (7,9 mg de la forma A, 7,8 mg de la forma C, 7,8 mg de la forma D y 8,1 mg de la forma E) en un vial de vidrio de 1 dracma equipado con una barra de agitación de vidrio. Al vial se le añadió 1 ml de agua. Se envolvió el tapón del vial con Parafilm para evitar la evaporación. Se mezcló la suspensión espesa durante 1 día y se tomó una alícuota. Se permitió que los contenidos del vial se agitasen durante una semana adicional y se tomó otra alícuota. Se filtraron con centrifuga ambas alícuotas durante cinco minutos a 8000 RPM. Se realizó análisis por XRPD en los sólidos para mostrar que la fórmula (I) se había convertido en la forma C en ambos puntos de tiempo. Después de que se tomara la alícuota de una semana, se aislaron los sólidos restantes mediante filtración centrífuga (5 minutos a 8000 RPM) y se secaron durante la noche a vacío. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma C de polimorfo.

25

30

2. Procedimiento para experimento de suspensión espesa competitiva (usando las formas B y C): Se pesaron aproximadamente 4,9 mg de la forma C en un vial de 1 dracma equipado con una barra de agitación magnética. A este vial se le añadieron 0,3 ml de agua para formar una suspensión espesa que se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 24 horas a temperatura ambiental. Se añadió una cantidad igual (aproximadamente 5,4 mg) de la forma B al vial y se permitió que la suspensión espesa se equilibrase durante cuatro días a temperatura ambiental. Se aislaron los sólidos resultantes mediante filtración centrífuga (5 minutos a 8000 RPM) y se secaron durante la noche a vacío. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma C de polimorfo.

35

40

3. Procedimiento para experimento de suspensión espesa competitiva (usando las formas A, B y C): Se realizaron suspensiones espesas competitivas cargando aproximadamente una mezcla 50/50 de las formas A y C (10,6 mg de la forma A y 12 mg de la forma C) en un vial de vidrio de 1 dracma equipado con una barra de agitación de vidrio. Al vial se le añadieron 600 µl de una disolución de agua y etanol 50/50 v/v. Se envolvió el tapón del vial con Parafilm

45

para evitar la evaporación. Se mezcló la suspensión espesa durante 1 día y se tomó una alícuota. Se permitió que los contenidos del vial se agitasen durante una semana adicional, y se tomó otra alícuota. Se filtraron con centrifuga ambas alícuotas durante cinco minutos a 8000 RPM. Se realizó análisis por XRPD en los sólidos para mostrar que toda la fórmula (I) se había convertido en la forma C en ambos puntos de tiempo. Después de que se tomara la alícuota de una semana, se añadieron 300 µl adicionales de una disolución de agua y etanol 50/50 v/v a la suspensión espesa restante y se permitió que se equilibrase durante un día. Entonces se sembraron las suspensiones espesas con aproximadamente 3,6 mg de la forma B y se permitió que se equilibrase durante tres días adicionales antes del aislamiento mediante filtración centrífuga (5 minutos a 8000 RPM). Se secaron los sólidos durante la noche a vacío a temperatura ambiental. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma C de polimorfo.

4. Se cargó un matraz de fondo redondo de 22 l con la forma A de (S)-3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (1,20 kg) en 1,2 l de alcohol isopropílico y 12 l de agua DI, y se agitó a $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Después de agitar durante 3 horas, el análisis de una muestra mediante XRPD mostró que la muestra era la forma C. Se filtró la mezcla a través de un embudo Buchner equipado con un papel de filtro Sharkskin, que entonces se enjuagó con agua DI (6 l) y heptanos (3,6 l). Se acondicionó la torta durante 1 hora, y se secó a 50°C en un horno a vacío hasta peso constante para dar un compuesto de fórmula (I) como forma C (1,18 kg) con un rendimiento del 98%. Se prepararon muestras adicionales de la forma C partiendo de la forma A de (S)-3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona usando las siguientes variaciones de condiciones de reacción para este procedimiento tal como se muestra en la tabla 3:

Tabla 3:

	Condiciones	Pureza (AUC)	Rendimiento
1	Resuspender en EtOH (16 vol.) a 70°C	99,34%	40%
2	Recristalizar en el EtOH/agua (9/1 vol.) desde 65 hasta 21°C	99,63%	42,6%
3	Recristalizar en el EtOH/agua (7/1 vol.) desde 65 hasta 21°C	99,64%	52%
4	Recristalizar en el EtOH/agua (7/4 vol.) desde 82 hasta 21°C	99,54%	77%
5	Recristalizar en el EtOH/agua (9/7 vol.) desde 82 hasta 21°C	99,40%	77,4%
6	Recristalizar en el EtOH/agua (7/10 vol.) desde 82 hasta 21°C	99,07%	90,4%

25 Forma D

Cristalizaciones con un único disolvente para dar la forma D de fórmula (I)

1. Procedimiento de enfriamiento rápido a partir de tetrahidrofurano (THF): Se pusieron aproximadamente 23 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de THF (1,2 ml) para disolver solo los sólidos a 60°C . Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de $0,45 \mu\text{m}$ en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se pusieron los viales en un refrigerador (4°C) durante la noche. Una vez a 4°C , se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Se recogieron los cristales mediante decantación de los líquidos y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma D de polimorfo.

2. Procedimiento de enfriamiento rápido a partir de 2-butanona (MEK): Se pusieron aproximadamente 23 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de MEK (2,0 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C . Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de $0,45 \mu\text{m}$ en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se pusieron los viales en un refrigerador (4°C) durante la noche. Una vez a 4°C , se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Se recogieron los cristales mediante decantación de los líquidos y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma D de polimorfo.

3. Procedimiento de enfriamiento rápido a partir de dioxano: Se pusieron aproximadamente 25 mg de la forma A en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de THF (1,5 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C . Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de $0,45 \mu\text{m}$ en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se puso el vial en un refrigerador (4°C) durante la noche. Una vez a 4°C , se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Para inducir adicionalmente la cristalización, los contenidos del vial se evaporaron hasta casi sequedad bajo una corriente suave de nitrógeno. Se recogieron los cristales mediante decantación de cualquiera de los líquidos restantes y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma D de

polimorfo.

4. Procedimiento de enfriamiento rápido a partir de N,N-dimetilformamida (DMF): Se pusieron aproximadamente 23,5 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de DMF (0,3 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se puso el vial en un refrigerador (4°C) durante la noche. Una vez a 4°C, se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Para inducir adicionalmente la cristalización, los contenidos del vial se evaporaron hasta casi sequedad bajo una corriente suave de nitrógeno. Se recogieron los cristales mediante decantación de cualquiera de los líquidos restantes y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma D de polimorfo.

5. Procedimiento de enfriamiento lento a partir de tetrahidrofurano (THF): Se pusieron aproximadamente 25 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de THF (1,1 ml) para disolver solo los sólidos a 60°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se enfrió el vial hasta temperatura ambiental a una velocidad de 20°C/h y se permitió que se equilibrase sin agitación a temperatura ambiental durante la noche. Después del equilibrio mantenido a temperatura ambiental, se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Se recogieron los cristales mediante decantación de los líquidos y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma D de polimorfo.

6. Procedimiento de enfriamiento lento a partir de 2-butanona (MEK): Se pusieron aproximadamente 24,5 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de MEK (4 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se enfriaron los viales hasta temperatura ambiental a una velocidad de 20°C/h y se permitió que se equilibrase sin agitación a temperatura ambiental durante la noche. Después del equilibrio mantenido a temperatura ambiental, se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Se recogieron los cristales mediante decantación de los líquidos y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma D de polimorfo.

7. Procedimiento de enfriamiento lento a partir de dioxano: Se pusieron aproximadamente 24 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de dioxano (1,1 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se enfrió el vial hasta temperatura ambiental a una velocidad de 20°C/h y se permitió que se equilibrase sin agitación a temperatura ambiental durante la noche. Después del equilibrio mantenido a temperatura ambiental, se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Se recogieron los cristales mediante decantación de los líquidos y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma D de polimorfo.

50 *Cristalizaciones con disolvente binario para dar la forma D de fórmula (I)*

Usando el método general B del ejemplo 9, se realizaron los siguientes experimentos detallados en las tablas 4 y 5 para dar la forma C de fórmula (I). Los experimentos de la tabla 4 se realizaron usando el procedimiento de enfriamiento rápido, mientras que los experimentos de la tabla 5 se realizaron usando el procedimiento de enfriamiento lento.

Tabla 4. Procedimiento de enfriamiento rápido

Fórmula (mg)	(I) Disolvente primario (ml)	Antidisolvente (ml)	Temp. (°C)	Precipitación/aislamiento (scr = rayar; evp = evaporación)	Forma
24,7	THF (1,5)	MTBE (3,0)	60	filtro	D
22,5	Dioxano (0,65)	MTBE (1,5)	70	filtro	D
24,2	DMF (0,2)	MTBE (1,6)	70	scr/filtro	D
23,5	THF (1,5)	DCM (6,0)	60	scr/evp/decantar	D
23,6	IPA (0,6)	Tolueno (6,5)	70	scr/evp/decantar	D

23,7	THF (1,5)	Tolueno (5,0)	60	scr/filtro	D
23,9	DMF (0,2)	Tolueno (3,0)	70	scr/filtro	D

Tabla 5. Procedimiento de enfriamiento lento

Fórmula (I) (mg)	Disolvente primario (ml)	Antidisolvente (ml)	Temp. (°C)	Precipitación/aislamiento (scr = rascar; evp = evaporación)	Forma
22,9	MEK (2,2)	MTBE (2,0)	70	filtro	D
25,3	DMF (0,2)	MTBE (1,4)	70	decantar	D
24,1	THF (1,5)	DCM (6,0)	60	scr/agitar/evp/decantar	D
23,3	DME (2,6)	DCM (5,0)	70	scr/agitar/evp/filtro	D
24,1	IPA (0,7)	Tolueno (6,0)	70	scr/agitar/evp/decantar	D
24,4	NNP (0,2)	Tolueno (7,0)	60	filtro	D
24	DME (2,5)	Tolueno (5,0)	70	scr/agitar/filtro	D

5 Procedimientos de suspensión espesa para dar la forma D de fórmula (I)

1. Se pesaron aproximadamente 122 mg de fórmula (I), forma A, en un vial de 8 ml equipado con una barra de agitación magnética. Al vial se le añadieron 3,0 ml de 2-butanona (MEK) para formar una suspensión espesa. Se calentaron los contenidos del vial hasta 50°C, y se mantuvieron durante aproximadamente 1,5 horas. Después del mantenimiento, se enfriaron lentamente los contenidos del vial a una velocidad de 20°C/h hasta temperatura ambiente. Entonces se permitió que se agitase la mezcla durante la noche. Se aisló el producto mediante filtración a vacío, y se secó durante la noche a vacío. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma D de polimorfo.

2. Procedimiento para experimento de suspensión espesa competitiva (usando las formas A, B y C): Se realizaron suspensiones espesas competitivas cargando una mezcla aproximadamente 50/50 de formas A y C (10,3 mg de la forma A y 11,7 mg de la forma C) en un vial de vidrio de 1 dracma equipado con una barra de agitación de vidrio. Al vial se le añadieron 600 µl de MEK. Se envolvió el tapón del vial con Parafilm para evitar la evaporación. Se mezcló la suspensión espesa durante 1 día y se tomó una alícuota. Se permitió que los contenidos del vial se agitasen durante una semana adicional, y se tomó otra alícuota. Se filtraron con centrifuga ambas alícuotas durante cinco minutos a 8000 RPM. Se realizó análisis por XRPD en los sólidos para mostrar que la fórmula (I) se había convertido en la forma D en ambos puntos de tiempo. Después de que se tomara la alícuota de una semana, se añadieron 300 µl adicionales de MEK a la suspensión espesa restante y se permitió que se equilibrase durante un día. Entonces se sembraron las suspensiones espesas con aproximadamente 4,5 mg de la forma B y se permitió que se equilibrase durante tres días adicionales antes del aislamiento mediante filtración centrífuga (5 minutos a 8000 RPM). Se secaron los sólidos durante la noche a vacío a temperatura ambiental. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma D de polimorfo.

3. Procedimiento para experimento de suspensión espesa competitiva (usando las formas B y D): Se pesaron aproximadamente 6 mg de forma D de fórmula (I) en un vial de 1 dracma equipado con barra de agitación magnética. A este vial se le añadieron 0,3 ml de MEK para formar una suspensión espesa y se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 24 horas a temperatura ambiental. Se añadió una cantidad igual (aproximadamente 6 mg) de la forma B al vial y se permitió que se equilibrase durante cuatro días a temperatura ambiental. Se aislaron los sólidos resultantes mediante filtración centrífuga (5 minutos a 8000 RPM) y se secó durante la noche a vacío. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma D de polimorfo.

Formas A, C, y D

40 Procedimientos de suspensión espesa para dar las formas A, C y D de fórmula (I)

Usando el método general C del ejemplo 9, se realizaron los siguientes experimentos detallados en la tabla 6 para dar la forma de polimorfo del compuesto de fórmula (I) tal como se indica.

45 Tabla 6:

	Fórmula (I) (mg)	Forma inicial	Disolvente	Cantidad (ml)	Temp. (°C)	Tiempo	Observación/ aislamiento	Forma final
1	15,4	Forma A	agua	0,75	TA	14 días	filtro	C
2	26,0	Forma A	EtOH	0,75	TA	14 días	filtro	A
3	19,5	Forma A	MEK	0,75	TA	14 días	filtro	D
4	15,9	Forma A	t-AmOH	0,50	TA	14 días	filtro, no se obtuvieron sólidos	n/a

5	19,5	Forma A	MeCN	0,75	TA	14 días	filtro	A
6	17,6	Forma A	EtOAc	0,75	TA	14 días	filtro	Amorfo
7	16,0	Forma C	agua	0,6	TA	14 días	filtro	C
8	15,6	Forma C	EtOH	0,6	TA	14 días	filtro, no se obtuvieron sólidos	n/a
9	15,1	Forma C	MEK	0,6	TA	14 días	filtro	D
10	17,4	Forma C	EtOAc	0,6	TA	14 días	filtro	Amorfo
11	14,0	Forma C	MeCN	0,6	TA	14 días	filtro	A
12	10,9	Forma D	agua	0,6	TA	14 días	filtro	C
13	3,5+3,7	Forma D	EtOH	0,3	TA	14 días	filtro, no se obtuvieron sólidos	n/a
14	6,7	Forma D	MeCN	0,3	TA	14 días	filtro	A
15	9,2	Forma E	agua	0,5	TA	17 días	filtro	C
16	10,5	Forma E	MEK	0,5	TA	17 días	filtro	D
17	8	Forma E	MeCN	0,5	TA	17 días	filtro	A

Forma E

Cristalización con un único disolvente para dar la forma E de fórmula (I)

5 Procedimiento de enfriamiento lento a partir de metanol: Se pusieron aproximadamente 23,5 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de metanol (0,53 ml) para disolver solo los sólidos a 60°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se enfriaron los viales hasta temperatura ambiental a una velocidad de 20°C/h y se permitió que se equilibrase sin agitación a temperatura ambiental durante la noche. Después del equilibrio mantenido a temperatura ambiental, se recogieron los cristales mediante decantación de los líquidos y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma E de polimorfo.

Cristalizaciones con disolvente binario para dar la forma E de fórmula (I)

1. Procedimiento de enfriamiento rápido a partir de metanol/agua: Se pusieron aproximadamente 23,4 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de metanol (0,6 ml) para disolver solo los sólidos a 60°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió agua (0,85 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se puso el vial en un refrigerador (4°C) durante la noche. Se recogieron los cristales mediante filtración y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma E de polimorfo.

2. Procedimiento de enfriamiento lento a partir de metanol/agua: Se pusieron aproximadamente 23 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de metanol (0,6 ml) para disolver solo los sólidos a 60°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió agua (0,83 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se enfrió el vial hasta temperatura ambiental a una velocidad de 20°C/h y se permitió que se equilibrase sin agitación a temperatura ambiental durante la noche. Se recogieron los cristales resultantes mediante filtración y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma E de polimorfo.

Procedimientos de suspensión espesa para dar la forma E de fórmula (I)

1. Se pesaron aproximadamente 127 mg de fórmula (I), forma A, en un vial de 8 ml equipado con una barra de agitación magnética. Al vial se le añadieron 3,0 ml de metanol para formar una suspensión espesa. Se calentaron los contenidos del vial hasta 50°C, y se mantuvieron durante aproximadamente 1,5 horas. Después del mantenimiento, se enfriaron lentamente los contenidos del vial a una velocidad de 20°C/h hasta temperatura ambiente. Entonces se permitió que se agitase la mezcla durante la noche. Se aisló el producto mediante filtración a vacío, y se secó durante la noche a vacío. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma E de polimorfo.

2. Se pesaron aproximadamente 5,6 mg de forma E de fórmula (I) en un vial de 1 dracma equipado con una barra de agitación magnética. A este vial se le añadieron 0,3 ml de metanol para formar una suspensión espesa y se permitió

que la suspensión espesa se equilibrase durante aproximadamente 24 horas a temperatura ambiental. Se añadió una cantidad igual (aproximadamente 5,7 mg) de la forma B al vial y se permitió que se equilibrase durante cuatro días a temperatura ambiental. Se aislaron los sólidos resultantes mediante filtración centrífuga (5 minutos a 8000 RPM) y se secaron durante la noche a vacío. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma E de polimorfo.

Forma F

Cristalizaciones con disolvente binario para dar la forma F de fórmula (I)

1. Procedimiento de enfriamiento rápido a partir de NMP/MTBE: Se pusieron aproximadamente 23 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de NMP (0,2 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió MTBE (1,0 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se puso el vial en un refrigerador (4°C) durante la noche. Se recogieron los cristales mediante filtración y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma F de polimorfo.

2. Procedimiento de enfriamiento lento a partir de NMP/MTBE: Se pusieron aproximadamente 23 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de NMP (0,2 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió MTBE (1,0 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se enfrió el vial hasta temperatura ambiental a una velocidad de 20°C/h y se permitió que se equilibrase sin agitación a temperatura ambiental durante la noche. Se recogieron los cristales resultantes mediante filtración y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma F de polimorfo.

Forma G

Cristalizaciones con disolvente binario para dar la forma G de fórmula (I)

1. Procedimiento de enfriamiento rápido a partir de etanol/MTBE: Se pusieron aproximadamente 24,3 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de etanol (0,78 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió MTBE (7,0 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se puso el vial en un refrigerador (4°C) durante la noche. Una vez a 4°C, se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Se recogieron los cristales mediante decantación de cualquiera de los líquidos y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma G de polimorfo.

2. Procedimiento de enfriamiento rápido con IPA/MTBE: Se pusieron aproximadamente 23,7 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de IPA (0,60 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió MTBE (6,0 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se puso el vial en un refrigerador (4°C) durante la noche. Una vez a 4°C, se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Se recogieron los cristales mediante filtración a vacío y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma G de polimorfo.

3. Procedimiento de enfriamiento rápido con metanol/MTBE: Se pusieron aproximadamente 24 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de metanol (0,6 ml) para disolver solo los sólidos a 60°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió MTBE (6,0 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se pusieron los viales en un refrigerador (4°C) durante la noche. Una vez a 4°C, se rayaron los contenidos del vial periódicamente con una espátula para inducir la cristalización, y entonces se permitió que se equilibrase durante aproximadamente 8 horas. Se recogieron los cristales mediante decantación de cualquiera de los líquidos y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma G de polimorfo.

Forma H*Cristalización con disolvente binario para dar la forma H de fórmula (I)*

5 Procedimiento de enfriamiento lento a partir de dioxano/MTBE: Se pusieron aproximadamente 23,2 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de dioxano (0,6 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió MTBE (1,0 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se enfrió el vial hasta temperatura ambiental a una velocidad de 20°C/h y se permitió que se equilibrase sin agitación a temperatura ambiental durante la noche. Se recogieron los cristales resultantes mediante filtración y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma H de polimorfo.

Forma I*Cristalizaciones con disolvente binario para dar la forma I de fórmula (I)*

20 1. Procedimiento de enfriamiento lento a partir de acetona/tolueno: Se pusieron aproximadamente 23,3 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de acetona (2,5 ml) para disolver solo los sólidos a 50°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió tolueno (5,0 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se enfrió el vial hasta temperatura ambiental a una velocidad de 20°C/h y se permitió que se equilibrase sin agitación a temperatura ambiental durante la noche. Se recogieron los cristales resultantes mediante filtración y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma I de polimorfo.

30 2. Procedimiento de enfriamiento lento con MEK/tolueno: Se pusieron aproximadamente 24,1 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de MEK (2,1 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió tolueno (6,0 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se enfrió el vial hasta temperatura ambiental a una velocidad de 20°C/h y se permitió que se equilibrase sin agitación a temperatura ambiental durante la noche. Se recogieron los cristales resultantes mediante filtración y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma I de polimorfo.

40 3. Procedimiento de enfriamiento lento con dioxano/tolueno: Se pusieron aproximadamente 24,5 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de dioxano (0,8 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió tolueno (1,0 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se enfriaron los viales hasta temperatura ambiental a una velocidad de 20°C/h y se permitió que se equilibrase sin agitación a temperatura ambiental durante la noche. Se recogieron los cristales resultantes mediante filtración y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma I de polimorfo.

Forma J*Cristalizaciones con disolvente binario para dar la forma J de fórmula (I)*

55 Procedimiento de enfriamiento lento con DMF/tolueno: Se pusieron aproximadamente 24,2 mg de la forma A de fórmula (I) en un vial de vidrio de 2 dracmas equipado con una barra de agitación. Al vial se le añadió una cantidad mínima de DMF (0,2 ml) para disolver solo los sólidos a 70°C. Se refinó la disolución resultante por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en un vial precalentado limpio. Después de la filtración en caliente, se añadió tolueno (2,0 ml) por partes. Después de la adición de antidisolvente, se enfriaron los viales hasta temperatura ambiental a una velocidad de 20°C/h y se permitió que se equilibrase sin agitación a temperatura ambiental durante la noche. Se recogieron los cristales resultantes mediante filtración y se secaron a vacío (30 pulgadas de Hg) a temperatura ambiental durante la noche. Se evaluó la cristalinidad y forma de los sólidos secados mediante XRPD que indicó que el material cristalino era la forma J de polimorfo.

65 Ejemplo 11

Preparación de compuesto amorfo de fórmula (I)

A la forma A de polimorfo del compuesto de fórmula (I) (2,0 g) se le añadieron 50 ml de t-butanol y 25 ml de agua. Se calentó la mezcla con agitación hasta 40°C durante 0,5 horas. Después de la sonicación durante aproximadamente 20 minutos, se añadieron 25 ml de t-butanol. Entonces se enfrió la mezcla hasta TA para dar una disolución homogénea. Después de la filtración, se liofilizó la disolución resultante durante 2 días y resultó un sólido esponjoso. Se confirmó la calidad de amorfo del sólido mediante análisis por XRPD (véase la figura 11), DSC y TGA.

Ejemplo 12

Estudios de XRPD

Usando el instrumento de XRPD y los parámetros descritos a continuación, se observaron los siguientes picos de XRPD para las formas A, B, C, D, E, F, G, H, I y J de polimorfo de fórmula (I). Las trazas de XRPD para estas diez formas de polimorfo se proporcionan en las figuras 1-10, respectivamente. En la tabla 7, las unidades de posición de picos son °2θ. En una realización, una forma de polimorfo dada puede caracterizarse como que tiene al menos uno de los cinco picos de XRPD proporcionados en el conjunto 1 en la tabla 7. En otra realización, la forma proporcionada puede caracterizarse como que tiene al menos uno de los cinco picos de XRPD proporcionados en el conjunto 1 en combinación con al menos uno de los picos de XRPD proporcionados en el conjunto 2 en la tabla 7. En algunas realizaciones, uno o más valores de posición de picos pueden definirse como modificados por el término "aproximadamente" tal como se describe en el presente documento. En otras realizaciones, cualquier posición de pico proporcionada es con $\pm 0,2$ 2θ (por ejemplo, $9,6 \pm 0,2$ 2θ).

Tabla 7.

Forma	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Conjunto 1 de picos de XRPD (°2θ)	9,6	7,9	6,6	9,2	6,7	9,6	6,7	8,7	9,7	9,1
	12,2	13,4	10,4	11,4	9,3	14,0	9,5	9,2	11,4	16,4
	15,6	14,0	12,5	17,4	12,7	17,3	10,6	14,1	14,2	17,3
	18,3	15,0	13,3	18,3	13,9	19,2	19,0	17,3	19,3	17,9
	19,2	23,4	24,3	22,9	24,4	24,6	19,6	18,5	24,5	18,3
Conjunto 2 de picos de XRPD (°2Th)	9,1	9,5	8,8	9,8	12,4	12,4	13,4	7,1	9,2	9,4
	9,4	12,7	9,9	12,2	13,3	16,1	15,0	10,6	14,7	10,1
	12,4	13,6	13,4	15,8	14,3	16,6	15,8	11,3	15,5	10,7
	14,8	14,2	15,5	16,2	15,5	17,1	17,8	11,6	16,7	14,0
	16,3	15,7	16,9	16,8	17,4	20,8	20,7	16,2	17,3	14,3
	17,7	19,0	19,8	18,9	18,5	21,5	21,2	18,3	18,4	15,5
	21,1	22,3	21,3	19,9	22,0	22,0	22,8	18,8	21,4	16,9
	21,9	24,2	23,6	20,0	23,9	24,3	23,8	20,3	22,9	19,9
	24,0	24,8	25,3	24,9	24,1	25,2	24,3	21,7	29,1	24,0
26,9	26,9	27,9	29,3	26,4	25,4	25,6	24,7	34,1	24,7	

Ejemplo 13

Estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Usando el instrumento de DSC y los parámetros descritos a continuación, se observaron los siguientes picos de DSC para el compuesto de formas A, B, C, D, E, F, G, H, I y J de polimorfo de fórmula (I). Los termogramas de DSC para estas nueve formas de polimorfo se proporcionan en las figuras 12-24, respectivamente, y las posiciones de pico se proporcionan en la tabla 8. Se proporcionan datos de DSC adicionales para las formas A, B, C, D, E, F, G, H, I y J de polimorfo en la tabla 9 a continuación. A menos que se marque con un ^ que indica un pico exotérmico, todos los picos son endotérmicos.

Tabla 8.

Forma	Figura	Picos de DSC (°C)
A	12	239,280
A	21	238, 280
B	13	281
C	14	208, 254 [^] , 283
C	23 superior	aproximadamente 208, aproximadamente 245 [^] , 281
C	23 inferior	206, 251 [^] , 283
D	15	260, 283
E	16	131, 263, 267 [^] , 282

F	17	181, 260, 266 [^] , 282
F	24	181, 260, 266 [^] , 282
G	18	162, 241 [^] , 281
H	19	128, 258, 282
I	20	208, 263
J	21	121, 185, 259, 282

Tal como se observa en las figuras 12-23, los termogramas de DSC para las formas A, B, C, D, E, F, G, H y J de polimorfo tienen cada una un pico endotérmico en el intervalo de aproximadamente 280°C a aproximadamente 282°C. Este pico representa que tras el calentamiento, la forma dada recrystaliza en la forma B (véase el ejemplo 10 donde el calentamiento de la forma A o la forma C hasta aproximadamente 250°C, luego enfriamiento proporciona la forma B) que tiene entonces su pico endotérmico característico en el intervalo de aproximadamente 280°C a aproximadamente 282°C.

Ejemplo 14

Estudios de análisis termogravimétrico (TGA)

Usando el instrumento de TGA y los parámetros descritos a continuación, se observaron los siguientes picos de TGA resumidos en la tabla 9 para las formas C-J de polimorfo de fórmula (I). Los picos corresponden a cuando se observa una pérdida de peso (% en peso) a la temperatura dada a medida que se calienta la muestra.

Ejemplo 15

Resumen de la preparación y análisis de las formas A-J de polimorfo de fórmula (I)

La tabla 9 resume técnicas de preparación a modo de ejemplo no limitativas para las formas A-J de polimorfo de fórmula (I) y datos analíticos representativos tal como se describe a continuación y en otras partes.

Tabla 9.

Forma	Detalles de polimorfo	Condiciones generales	Perfiles de enfriamiento	Raman	DSC	Pérdida de % en peso en TGA (temp. °C)	API: Razón molar de disolvente
A	anhidrato	material de partida, suspensiones espesas en IPA, EtOH y MeCN, cristalizaciones con DCM como antidisolvente	enfriamiento rápido y lento	Forma A	236, 280	0	n/a
B	anhidrato	mantenimiento de isoterma de la forma A a 250°C durante 5 minutos	n/a	sin espectro	281	n/a	n/a
C	hidrato con canales	suspensiones espesas en agua, o agua como antidisolvente	enfriamiento rápido y lento	Forma C, generalmente	204, 242 [^] , 280	1,7% (80°C), 0,2% (190°C)	n/a
D	anhidrato	cristalizaciones en MEK, observadas también para formaciones de sal en MEK	enfriamiento rápido y lento	Forma D, generalmente	260, 283	0,2% (150°C)	n/a
E	anhidrato	cristalizaciones en el MeOH sin antidisolventes	enfriamiento lento solo	Forma E libre	131, 263, 267 [^] , 282	0,7% (80°C), 1,3% (130°C)	1,0:0,06 API: MeOH
F	solvato de	Cristalizaciones	enfriamiento	Forma F libre	181, 260,	15,8%	1,0:0,73

	NMP	en NMP con MTBE como antisolvente	rápido y lento		266 [^] , 282	(150°C), 2,8% (180°C)	API:NMP
G	solvato de MTBE	Cristalizaciones en EtOH, IPA, y MeOH con MTBE como antisolvente	enfriamiento rápido solo	Forma G libre	162, 241 [^] , 281	18,5% (160°C)	1,0:0,87 API:MTBE
H	solvato de MTBE con canales	Cristalización en dioxano con MTBE como antisolvente solo	enfriamiento lento solo	de acuerdo con Forma D	128, 258, 281	7,5% (130°C)	1,0:0,34 API: MTBE
I	solvato de hemitolueno	cristalizaciones con tolueno como antisolvente	enfriamiento rápido y lento	de acuerdo con la forma D	208, 263	10,5% (130°C), 0,8% (200°C)	1,9:0,5 API:Tolueno
J	solvato de hemitolueno	cristalización en DMF con tolueno como antisolvente	enfriamiento lento solo	de acuerdo con la forma D	121, 185, 259, 282	10,8% (100°C)	1,0:0,5 API:Tolueno

Ejemplo 16

Estudios de estabilidad

5 Se sometieron la forma A y forma C de polimorfos a estudios de estabilidad en los que varias muestras de cada forma dada se envasaron y se sometieron a las condiciones de temperatura y humedad dadas tal como se describe en la tabla 10. En cada punto de tiempo, se abrió una muestra para este estudio y se evaluó la pureza mediante HPLC, Karl Fischer para el contenido en humedad y XRPD para confirmar la forma de polimorfo. En todos los estudios detallados en la tabla 10 en cada punto de tiempo de evaluación, no se observó indicación de inestabilidad de la forma polimórfica.

Tabla 10.

Forma	Envasado	Condiciones de almacenamiento	Puntos de tiempo de evaluación
A	Bolsas de LDPE dobles atadas por torsión para cerrar dentro de un bidón de cartón	40°C ± 2°C/ 75% de HR ± 5% de HR	1, 2, 3, 6 y 12 meses
C	Primario: Bolsas de LDPE dobles atadas por torsión para cerrar Secundario: Bolsa de polietileno/lámina atadas por torsión para cerrar Exterior: Bidón de HDPE	Estudio 1: 5°C ± 3°C/ 60% de HR ± 5% de HR Estudio 2: 25°C ± 2°C/ 60% de HR ± 5% de HR Estudio 3: 40°C ± 2°C/ 75% de HR ± 5% de HR	Para ambos estudios 1 y 2: 1, 3, 6, y 9 meses Para estudio 3: 2 semanas, 1, mes, 3 meses y 6 meses
C	Primario: Bolsas de LDPE dobles atadas por torsión para cerrar Secundario: bolsa de polietileno/Mylar® atada por torsión para cerrar Exterior: Bidón de HDPE	Estudio 1: 5°C ± 3°C/ 60% de HR ± 5% de HR Estudio 2: 25°C ± 2°C/ 60% de HR ± 5% de HR Estudio 3: 40°C ± 2°C/ 75% de HR ± 5% de HR	Para los 3 estudios: 1, 3 y 6 meses
C	Primario: Bolsas de LDPE dobles atadas por torsión para cerrar Secundario: Bolsa de polietileno/lámina para cerrar Exterior: Bidón de HDPE	Estudio 1: 5°C ± 3°C/60% de HR ± 5% de HR Estudio 2: 25°C ± 2°C/ 60% de HR ± 5% de HR Estudio 3: 40°C ± 2°C/ 75% de HR ± 5% de HR	Para los 3 estudios: 1, 3 y 6 meses

Ejemplo 17

Análisis de sorción de vapor dinámico

20 Se realizó un análisis de sorción de vapor dinámico (DVS) sobre las formas A, B, C, D y E de polimorfo usando el instrumento de DVS y los parámetros tal como se describe a continuación. Se observó que la forma A era

ligeramente higroscópica y mostró una captación de humedad del 0,7% en peso a HR del 60% y una captación de humedad del 2,6% en peso al 90% de HR. Se observó histéresis indicativa de formación de hemihidrato. Se observó que la forma B era ligeramente higroscópica y mostró una captación de humedad del 1,0% en peso a HR del 60% y una captación de humedad del 1,7% en peso a HR del 90%. Se observó que la forma C era moderadamente higroscópica, mostrando una captación de humedad del 4,2% a HR del 60% y una captación de humedad del 4,9% a HR del 90% (véase la figura 30). Se observó que la forma D era ligeramente higroscópica y mostró una captación de humedad del 0,4% en peso a HR del 60% y una captación de humedad del 1,7% en peso a HR del 90%. Se observó que la forma E era ligeramente higroscópica y mostró una captación de humedad del 1,9% en peso a HR del 60% y una captación de humedad del 2,2% en peso a HR del 90%. Se mantuvieron ambas formas A y C en las cámaras de humedad a HR del 9% y HR del 95% y no mostraron cambios en la forma después de 1 semana.

Ejemplo 18

Estabilidad térmica

Se mantuvieron las formas A, B, C, D y E a 60°C durante 10 días seguido por análisis mediante XRPD. En cada caso, se cargaron viales de 8 ml con aproximadamente 20 mg de material, con la excepción de la forma B para la que se cargaron 10 mg de material. Se equilibraron las muestras en un horno durante 10 días. No se observaron cambios de forma de polimorfo mediante XRPD. Se observó que todas las formas eran estables.

Ejemplo 19

Estabilidad frente a la trituración

Se sometieron las formas A, C, D y E a experimentos de trituración realizados usando un mortero y mano de almirez a mano. Se trituraron ligeramente las muestras durante 2 minutos, entonces se analizaron mediante XRPD. Entonces se devolvió el material al mortero y la mano de almirez y se trituraron durante 3 minutos adicionales, para un total de 5 minutos de trituración, y se volvieron a analizarse mediante XRPD. Se observó que la forma A permanecía constante después de tanto 2 como 5 minutos de trituración. Se observó que la forma C permanecía constante después de tanto 2 como 5 minutos de trituración.

Ejemplo 20

Resumen de los ejemplos 17-19

La tabla 11 resume datos analíticos representativos no limitativos para las formas A-E de polimorfo de fórmula (I) tal como se describe a continuación y en otras partes.

Tabla 11.

Forma	RMN	DVS	Estabilidad térmica(60°C)	Trituración (mortero y mano de almirez)	Solubilidad (mg/ml)
A	constante	0,7% al 60% de HR 2,6% al 90% de HR	estable después de 1 semana	Forma A restante después de 5 min.	0,030 (H ₂ O) 21,800 (SGF)
B	constante	1,0% al 60% de HR 1,7% al 90% de HR	estable después de 1 semana	n/a	n/a
C	constante; 1,9% de agua mediante KF	4,2% al 60% de HR 4,9% al 90% de HR	estable después de 1 semana	Forma C restante después de 5 min, v. baja intensidad	0,001 (H ₂ O) 9,133 (SGF)
D	constante	0,4% al 60% de HR 1,7% al 90% de HR	estable después de 1 semana	amorfo después de 2 min.	n/a
E	MeOH al 0,5% en peso	1,9% al 60% de HR 2,2% al 90% de HR	estable después de 1 semana	amorfo después de 5 min.	n/a

Ejemplo 21

Examen de sal

Se formaron las sales de un compuesto de fórmula (I) con ácido L-tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido D-glucurónico, ácido etano-1,2-disulfónico (EDSA), ácido 2-naftalenosulfónico (NSA), ácido clorhídrico (HCl) (mono y bis), ácido bromhídrico (HBr), ácido cítrico, ácido naftalen-1,5-disulfónico (NDSA), ácido DL-mandélico, ácido fumárico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico (MSA), ácido bencenosulfónico (BSA), ácido etanosulfónico (ESA), ácido L-málico, ácido fosfórico y ácido aminoetanosulfónico (taurina). Se sometieron a prueba diversas sales y la base libre frente a diversos disolventes para la formación de sólidos cristalinos, tal como se

muestra en la figura 25. Las tablas 12 y 13 resumen datos representativos para sales a modo de ejemplo de un compuesto de fórmula (I). Se observó que un compuesto de fórmula (I) formaba monosales semicristalinas a cristalinas con ácido etano-1,2-disulfónico (EDSA), ácido 2-naftalenosulfónico (NSA), ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (HBr), ácido cítrico y monosal amorfa con ácido naftalen-1,5-disulfónico (NDSA) y una bis-sal amorfa con HCl a partir de diversos disolventes.

5

Tabla 12:

Contraíón	Disolvente	Forma mediante XRPD	API: CI (razón por RMN o IC)	DSC (°C)	TGA (% de pérdida de peso)
Forma A libre	n/a	Forma A libre	constante	236, 242, 280	0
EDSA	acetona	semicrist.	1,0:1,1	63, 210, 260, 284	1,1, 1,1
	MEK	semicrist.	1,0:1,1	57, 209, 259, 283	1,0
NSA	acetona	cristalina	1,0:1,1	252	0
	acetona	cristalina	1,0:1,06	n/a	n/a
HCl	MEK	cristalina	1,0:1,2 (solvato de MEK)	163, 177, 213	5,7, 10,0
Bis HCl	IPA/IPAc	amorfa	1,0:1,8	182, 215	0,5, 12,8, 6,0
NDSA	MEK	amorfa	1,0:0,92	96, 216, 273	6,1

10

Tabla 13:

Contraíón	Solubilidad en agua (mg/ml) (pH)	Sorción de humedad (% en peso de agua)	Comentarios
Forma A libre	0,03 (3,29)	60% de HR:0,7 90% de HR:2,6	Forma B altamente fundida
EDSA	9,4 (1,43)	60% de HR: 7,5 90% de HR: 28,1	Forma material pegajoso/oleoso en agua
NSA	0,05 (3,01)	60% de HR: 0,3 90% de HR:0,7	n/a
HCl	n/a	n/a	Solvato de MEK
Bis HCL	11,8 (1,80)	60% de HR:9,9 90% de HR: 12,3	n/a
NDSA	0,3 (1,68)	n/a	n/a
n/a- no analizado CI- contraíón IC-Cromatografía iónica			

Ejemplo 22

15 Formulaciones y formas de dosificación

Ejemplo 22A: Formulaciones de cápsula para el polimorfo de la forma C de fórmula (I)

Se prepararon cápsulas que contenían un compuesto de polimorfo de la forma C de fórmula (I) (API) según los siguientes procedimientos. Las cápsulas incluían una cápsula de gelatina dura llena de una carga de polvo de combinación seca formulada del polimorfo de la forma C de fórmula (I) y uno o más excipientes. En algunos ejemplos, los componentes de cápsula incluyeron el polimorfo de la forma C de fórmula (I) (de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30% p/p); una carga/deslizante tal como celulosa microcristalina silicificada (de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 99% p/p); un disgregante tal como crospovidona (del 0% a aproximadamente el 7% p/p); y un lubricante tal como estearato de magnesio (del 0% a aproximadamente el 2% p/p).

Otros excipientes que pueden usarse en las formulaciones de cápsulas a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, cargas tales como lactosa, manitol, almidón, sorbitol, sacarosa, fosfato de dicalcio y celulosa microcristalina; disgregantes tales como croscarmelosa sódica y glicolato de almidón-sodio; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal, dióxido de silicio, silicato de magnesio y talco; lubricantes tales como estearilfumarato de sodio y ácido esteárico; y surfactantes tales como laurilsulfato de sodio, dodecilsulfato de sodio, Tween® 80 y Lutrol®. La elección y el porcentaje de la carga/deslizante pueden basarse en la fluidez de la combinación. La elección y el porcentaje del disgregante pueden basarse en el perfil de liberación de la cápsula en ácido clorhídrico 0,1 N sin surfactantes.

35

Para un formulación dada, parte de la carga/deslizante y el disgregante se hicieron pasar cada uno por separado a través de un tamiz de malla n.º 30. Se combinaron el polimorfo de la forma C de fórmula (I) y parte de la carga/deslizante y se hicieron pasar a través de un tamiz de malla n.º 30. Se hizo pasar el lubricante a través de un tamiz de malla n.º 40. Cada componente, excepto el lubricante, se pesó y se transfirió por separado a una mezcladora en V de Patterson Kelley y se combinó durante de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 minutos después de cada adición. Entonces, se molió la mezcla a través de un instrumento Quadro® Comil® usando un tamiz de malla de 0,039R a una velocidad de aproximadamente 40 rpm. Finalmente, se añadió el lubricante y se combinó la mezcla durante aproximadamente 5 minutos. Entonces se usó la mezcla para llenar las cápsulas apropiadas usando una máquina de encapsulación IN-CAP.

Se proporciona un ejemplo no limitativo de la preparación de formulación y cápsula en la tabla 14. Se preparó una formulación de baja concentración para las cápsulas de 1 mg/5 mg, y se preparó una formulación de alta concentración para las concentraciones de 25 mg/100 mg. Las concentraciones de 1 mg y 25 mg fueron en cápsulas de gelatina dura de tamaño 2, blancas opacas, mientras que la concentración de 5 mg fue en cápsulas de gelatina dura de tamaño 2, naranjas suecas opacas, y la concentración de 100 mg fue en cápsulas de gelatina dura de tamaño 0, blancas opacas.

Tabla 14: Formulaciones de cápsula

Componentes (%p/p)	Cápsulas de 1 mg y 5 mg	Cápsulas 25 mg y 100 mg	Categoría
Polimorfo de la forma C de fórmula (I)	2,3	25,0	API
Celulosa microcristalina silicificada (SMCC), NF	91,7	68,5	Carga/deslizante
Crospovidona, EP,USP/NF,JP	5,0	5,0	Disgregante
Estearato de magnesio, NF,BP,JP	1,0	1,5	Lubricante
Cápsula de gelatina dura	2 blanca (1 mg) 2 naranja sueca (5 mg)	2 blanca (25 mg) 0 blanca (100 mg)	Encapsulación

Ejemplo 22B: Formulaciones de cápsulas a gran escala para el polimorfo de la forma C de fórmula (I)

Se evaluaron las formulaciones para determinar su capacidad de fabricación, escalabilidad a equipos de encapsulación automatizados, uniformidad de contenido, disolución y estabilidad. Para evaluar los factores mencionados anteriormente, se fabricaron lotes a gran escala para todas las concentraciones. Para la combinación de 1/5 mg, se fabricaron aproximadamente 2 kg de formulación de API tal como se indica en el ejemplo 22A, permitiendo la producción de aproximadamente 9000 cápsulas de cada concentración. Para la combinación de 25/100 mg, se fabricaron aproximadamente 2,5 kg de formulación de API tal como se indica en el ejemplo 22A, permitiendo la producción de aproximadamente 6000 cápsulas de cada concentración. A continuación, las tablas 15 y 16 resumen los resultados de varios ensayos de estas formulaciones.

Tabla 15: Características de la formulación de 1/5 mg

Ensayo	Cápsulas de 1 mg	Cápsulas de 5 mg
Uniformidad de combinación antes de la trituración conjunta	2,4% p/p, 5% de RSD	
Uniformidad de combinación después de trituración conjunta	2,2% p/p, 4% de RSD	
Uniformidad de combinación después de la lubricación	2,3% p/p, 4% de RSD	
Densidad aparente y relativa (g/cc)	0,58	0,68
Contenido en humedad (% p/p)	4,71	4,55
Ensayo de cápsulas (% de LC)	102,0	98,0
Pureza (% de a/a)	99,67	99,72
Prom. de uniformidad de contenido (% de LC) e intervalo	104,8 6,8, 102,4-106,6	97,7 6, 93,2 - 99,4
Disolución (%de LC)	15 min - 88 30 min - 92 45 min - 96 60 min - 98 Inf. - 103	15 min - 83 30 min - 91 45 min - 94 60 min - 95 Inf. - 99

Tabla 16: Características de la formulación de 25/100 mg

Ensayo	Cápsulas de 25 mg	Cápsulas de 100 mg
Uniformidad de combinación antes de la lubricación	26,5% p/p, 2,2% de RSD	
Uniformidad de combinación después de la lubricación	24,7% p/p, 0,4% de RSD	
Densidad aparente y relativa (g/cc)	0,40	0,61
Contenido en humedad (% p/p)	4,36	4,28
Ensayo de cápsulas (% de LC)	100,2	97,9
Pureza (% de a/a)	99,6	99,6
Prom. de uniformidad de contenido (% de LC) e intervalo	100,5 11, 94,7 - 107,7	98,2 7, 94,0 - 102,7
Disolución (% de LC)	15 min - 79 30 min - 83 45 min - 84 60 min - 86 Inf. - 102	15 min - 86 30 min - 87 45 min - 90 60 min - 91 Inf. - 102

5 Se evaluó la estabilidad de las cápsulas en un cierre de envase a largo plazo y condiciones aceleradas. Las condiciones de cierre de envase usadas fueron (i) botella de 60 cc de polietileno de alta densidad (HDPE), de boca ancha, redonda, blanca; y (ii) tapón de plástico blanco de 33 mm a prueba de niños con un revestimiento de sello interno de lámina de inducción de calor. Se sometieron los envases que contenían las cápsulas a las siguientes condiciones: (1) $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$; (2) $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$; (3) $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 60% de HR $\pm 5\%$ de HR; (4) $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 75% de HR $\pm 5\%$ de HR; (5) $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 60% de HR $\pm 5\%$ de HR, botella abierta; (6) $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 75% de HR $\pm 5\%$ de HR, botella abierta; y (7) $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 65% de HR $\pm 5\%$ de HR. Se analizaron muestras de las formulaciones de cápsula a determinados intervalos de tiempo. El API permanecía estable a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 60% de HR $\pm 5\%$ de HR y $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 45% de HR $\pm 5\%$ de HR durante al menos 6 meses. El API permanecía estable durante al menos 6 meses a $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ cuando se almacenaban en botellas de HDPE selladas por inducción. El API era estable durante al menos 6 meses a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 60% de HR $\pm 5\%$ de HR y $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 75% de HR $\pm 5\%$ de HR en botellas de HDPE abiertas.

La fabricación, el envasado, el etiquetado, el almacenamiento y las pruebas de las cápsulas se realizaron según buenas prácticas de fabricación (cGMP) actuales. Se envasaron las cápsulas en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE). Otros recipientes de envasado adecuados incluyen, pero no se limitan a, botellas de vidrio, botellas/bidones de polietileno de baja densidad, bidones de fibra, bidones de HDPE y envases de blíster que pueden incluir materiales como lámina de aluminio, Aclar® y/o películas de PVC/PVdC/PE.

El análisis de Karl Fischer del API en las cápsulas indicó un contenido en agua de entre aproximadamente el 4% p/p y aproximadamente el 5% p/p (por ejemplo, aproximadamente el 4,2%, aproximadamente el 4,3%, aproximadamente el 4,5%, aproximadamente el 4,7%, aproximadamente el 4,9%, aproximadamente el 5,0%).

Se muestra un perfil de disolución de cápsulas representativo para las cápsulas de 1, 5, 25 y 100 mg en la figura 31. La disolución de las cápsulas concordaba con la de una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata. A los 60 min, se había disuelto más de aproximadamente el 90% del API. Las condiciones de disolución fueron aparato II (paletas) de la USP, HCl 0,1 N a 37°C , 500 ml (para 1, 5, 25 mg) o 900 ml (para 100 mg), velocidad de paletas de 50 RPM.

Ejemplo 23

35 Evaluación de la actividad biológica

Se usó un kit de ensayo de PI3-cinasa HTRF® (n.º de cat. 33-016) adquirido de Millipore Corporation para examinar los compuestos dados a conocer en el presente documento. Este ensayo usó unión de alta afinidad, específica del dominio de homología a pleckstrina (PH) de GRP1 a PIP3, el producto de una PI3 cinasa de clase 1A o 1B que actúa sobre su sustrato fisiológico, PIP2. Durante la fase de detección del ensayo, se generó un complejo entre el dominio PH etiquetado con GST y PIP3 de cadena corta biotinilado. El PIP3 biotinilado y el dominio PH etiquetado con GST reclutaron fluoróforos (estreptavidina-alofocianina y anti-GST marcado con europio respectivamente) para formar la arquitectura de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET), generando una señal de FRET con resolución temporal estable. Se alteró el complejo de FRET de manera competitiva mediante PIP3 no biotinilado, un producto formado en el ensayo de PI3 cinasa.

Se sometió a ensayo la actividad PI3 cinasa α , β , γ y δ usando el kit de ensayo de PI3 cinasa HTRF® (n.º de catálogo 33-016) adquirido de Millipore Corporation. Se obtuvieron PI3K α (n.º de catálogo 14-602-K), PI3K β (n.º de catálogo 14-603-K), PI3K γ (n.º de catálogo 14-558-K) y PI3K δ (n.º de catálogo 14-604-K) recombinantes purificados

de Millipore Corporation. Se usó enzima PI3K recombinante purificada para catalizar la fosforilación de 4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol (PIP2 a 10 μ M) para dar 3,4,5-trisfosfato de fosfatidilinositol (PIP3) en presencia de ATP 10 μ M. Se llevó a cabo el ensayo en formato de 384 pocillos y se detectó usando el lector EnVision Xcite Multilabel de Perkin Elmer. Se convirtieron las razones de emisión en inhibiciones en porcentaje y se importaron al software GraphPad Prism®. Se calculó la concentración necesaria para conseguir la inhibición de actividad enzimática en un 50% (CI₅₀) usando concentraciones que oscilaban entre 20 μ M y 0,1 nM (curva de 12 puntos). Se determinaron los valores de CI₅₀ usando un modelo de regresión no lineal disponible en GraphPad Prism® 5.

Ejemplo 24

Estabilidad química

Se determina la estabilidad química de uno o más compuestos objeto según procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Lo siguiente detalla un procedimiento a modo de ejemplo para determinar la estabilidad química de un compuesto objeto. El tampón por defecto usado para el ensayo de estabilidad química es solución salina tamponada con fosfato (PBS) a pH 7,4; pueden usarse otros tampones adecuados. Se añade un compuesto objeto de una disolución madre 100 μ M a una alícuota de PBS (por duplicado) para dar un volumen de ensayo final de 400 μ l, que contiene compuesto de prueba 5 μ M y DMSO al 1% (para la determinación de la semivida se prepara un volumen de muestra total de 700 μ l). Se incuban las reacciones, con agitación, durante 24 horas a 37°C; para la determinación de la semivida se incuban las muestras durante 0, 2, 4, 6 y 24 horas. Se detienen las reacciones añadiendo inmediatamente 100 μ l de la mezcla de incubación a 100 μ l de acetonitrilo y agitando con vórtex durante 5 minutos. Entonces se almacenan las muestras a -20°C hasta el análisis mediante HPLC-EM/EM. Opcionalmente, se somete a prueba un compuesto de control o un compuesto de referencia tal como clorambucilo (5 μ M) simultáneamente con un compuesto objeto de interés, ya que este compuesto se hidroliza en gran medida a lo largo del transcurso de 24 horas. Se analizan las muestras por medio de (RP)HPLC-EM/EM usando monitorización de reacción seleccionada (SRM). Las condiciones de HPLC consisten en una bomba de LC binaria con inyector automático, un modo mixto, C12, columna de 2 x 20 mm y un programa de gradiente. Se registraron las áreas de pico correspondientes a los analitos mediante HPLC-EM/EM. La razón del compuesto original que permanecía después de 24 horas en relación con la cantidad restante a tiempo cero, expresada como porcentaje, se notificó como estabilidad química. En el caso de la determinación de la semivida, la semivida se estima a partir de la pendiente del intervalo lineal inicial de la curva logarítmica de compuesto restante (%) frente al tiempo, suponiendo una cinética de primer orden.

Ejemplo 25

Ensayos de expresión e inhibición de p110 α /p85 α , p110 β /p85 α , p110 δ /p85 α y p110 γ

Las PI3-K de clase I o bien pueden adquirirse (p110 α /p85 α , p110 β /p85 α , p110 δ /p85 α de Upstate, y p110 γ de Sigma) o bien expresarse tal como se describió previamente (Knight *et al.*, 2004). Se miden los valores de CI₅₀ usando o bien un ensayo de CCF convencional para actividad de cinasa de lípidos (descrito a continuación) o bien un ensayo de captura de membrana de alto rendimiento. Se realizan reacciones de cinasas preparando una mezcla de reacción que contenía cinasa, inhibidor (concentración final de DMSO del 2%), tampón (HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM) y fosfatidilinositol recién sonicado (100 μ g/ml). Se inician las reacciones mediante la adición de ATP que contiene 10 μ Ci de γ -32P-ATP hasta una concentración final de 10 ó 100 μ M y se permitió que continuase durante 5 minutos a temperatura ambiente. Para análisis de CCF, se terminaron entonces las reacciones mediante la adición de 105 μ l de HCl 1 N seguido por 160 μ l de CHCl₃:MeOH (1:1). Se agita con vórtex la mezcla bifásica, se centrifuga brevemente, y se transfiere la fase orgánica a un tubo nuevo usando una punta de pipeta de carga de gel recubierta previamente con CHCl₃. Se coloca este extracto sobre placas de CCF y se desarrolla durante 3 - 4 horas en una disolución 65:35 de n-propanol: ácido acético 1 M. Entonces se secan las placas de CCF, se exponen a una pantalla de Sistema de detección y cuantificación de la radiactividad (Storm, Amersham) y se cuantifica. Para cada compuesto, se mide la actividad cinasa a 10 - 12 concentraciones de inhibidor que representan diluciones de dos veces a partir de la concentración más alta sometida a prueba (normalmente, 200 μ M). Para compuestos que muestran actividad significativa, se repiten las determinaciones de CI₅₀ de dos a cuatro veces, y el valor notificado es el promedio de estas mediciones independientes.

Están disponibles otros kits o sistemas comerciales para someter a ensayo las actividades de PI3-K. Pueden usarse los kits o sistemas disponibles comercialmente para examinar inhibidores y/o agonistas de PI3-K incluyendo, pero sin limitarse a, PI 3-cinasa α , β , δ y γ . Un sistema a modo de ejemplo es el ensayo HTRF® de PI 3-cinasa (humana) de Upstate. Puede llevarse a cabo el ensayo según los procedimientos sugeridos por el fabricante. En resumen, el ensayo es un ensayo de FRET con resolución temporal que mide indirectamente el producto PIP3 formado por la actividad de una PI3-K. Se realiza la reacción de cinasa en una placa de microtitulación (por ejemplo, una placa de microtitulación de 384 pocillos). El volumen de reacción total es de aproximadamente 20 μ l por pocillo. En la primera etapa, cada pocillo recibe 2 μ l de compuesto de prueba en dimetilsulfóxido al 20% dando como resultado una concentración final de DMSO del 2%. A continuación, se añaden aproximadamente 14,5 μ l de una mezcla de cinasa/PIP2 (diluida en el 1X tampón de reacción) por pocillo para una concentración final de 0,25-0,3 μ g/ml de

5 cinasa y PIP2 10 μ M. Se sella la placa y se incuba durante 15 minutos a temperatura ambiente. Para comenzar la reacción, se añaden 3,5 μ l de ATP (diluido en 1X tampón de reacción) por pocillo para una concentración final de ATP 10 μ M. Se sella la placa y se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente. Se detiene la reacción añadiendo 5 μ l de disolución de parada por pocillo y entonces se añaden 5 μ l de mezcla de detección por pocillo. Se sella la placa, se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente, y entonces se lee en un lector de placas apropiado. Se analizan los datos y se generan las CI_{50} usando GraphPad Prism® 5.

Ejemplo 26

10 Ensayo de activación y proliferación de células B

15 La capacidad de uno o más compuestos objeto para inhibir la activación y proliferación de células B se determina según procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, se establece un ensayo de proliferación celular *in vitro* que mide la actividad metabólica de células vivas. El ensayo se realiza en una placa de microtitulación de 96 pocillos usando reducción de AlamarBlue®. Se purifican células B esplénicas de Balb/c sobre un gradiente de Ficoll-Paque™ PLUS seguido por separación celular magnética usando un kit de aislamiento de células B MACS (Miletenyi). Se siembran en placa las células en 90 μ l a 50.000 células/pocillo en medio de células B (RPMI + FBS al 10%+ pen./estrep. + bME 50 μ M + HEPES 5 mM). Se diluye un compuesto dado a conocer en el presente documento en medio de células B y se añade en un volumen de 10 μ l. Se incuban las placas durante 72 horas a 20 37°C y el 5% de CO₂. Se añade un volumen de 15 μ l de reactivo AlamarBlue® a cada pocillo y se incuban las placas durante 5 horas a 37°C y el 5% de CO₂. Se lee la fluorescencia de AlamarBlue® a 560Ex/590Em, y se calculan los valores de CI_{50} o EC_{50} usando GraphPad Prism® 5.

Ejemplo 27

25 Ensayo de proliferación de líneas de células tumorales

30 La capacidad de uno o más compuestos objeto para inhibir la proliferación de líneas de células tumorales puede determinarse según procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede realizarse un ensayo de proliferación celular *in vitro* para medir la actividad metabólica de células vivas. Se realiza el ensayo en una placa de microtitulación de 96 pocillos usando reducción de AlamarBlue®. Se obtienen líneas de células tumorales humanas de la ATCC (por ejemplo, MCF7, U-87 MG, MDA-MB-468, PC-3), se hacen crecer hasta la confluencia en frascos T75, se tripsinizan con tripsina al 0,25%, se lavan una vez con medio de células tumorales (DMEM + FBS al 10%) y se siembran en placa en 90 μ l a 5.000 células/pocillo en medio de células tumorales. Se diluye un compuesto dado a conocer en el presente documento en medio de células tumorales y se añaden en un volumen de 10 μ l. Se incuban las placas durante 72 horas a 37°C y el 5% de CO₂. Se añade un volumen de 10 μ l de reactivo AlamarBlue® a cada pocillo y se incuban las placas durante 3 horas a 37°C y el 5% de CO₂. Se lee la fluorescencia de AlamarBlue® a 560Ex/590Em, y se calculan los valores de CI_{50} usando GraphPad Prism® 5.

40 Ejemplo 28

Actividad antitumoral *in vivo*

45 Los compuestos descritos en el presente documento pueden evaluarse en un panel de modelos de tumor humano y murino.

Modelos de tumor que no responde a paclitaxel

50 1. Modelo de carcinoma de ovarios derivado clínicamente.

Se establece este modelo de tumor a partir de una biopsia de tumor de una paciente con cáncer de ovarios. Se toma la biopsia de tumor de la paciente. Se administran los compuestos descritos en el presente documento a ratones desnudos que portan tumores estadificados usando un programa de cada 2 días x 5.

55 2. Xenoinjerto de carcinoma de ovarios humano A2780Tax (tubulina mutada).

A2780Tax es un modelo de carcinoma de ovarios humano resistente a paclitaxel. Se deriva de la línea A2780 original sensible mediante coincubación de células con paclitaxel y verapamilo, un agente de reversión de MDR. Se ha mostrado que su mecanismo de resistencia no está relacionado con MDR y se atribuye a una mutación en el gen que codifica para la proteína beta-tubulina. Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a ratones que portan tumores estadificados en un programa de cada 2 días x 5.

3. Xenoinjerto de carcinoma de colon humano HCT116/VM46 (resistente a múltiples fármacos).

65 HCT116/VM46 es un carcinoma de colon resistente a MDR desarrollado a partir de la línea original HCT116

sensible. HCT116/VM46 *in vivo*, hecho crecer en ratones desnudos, ha demostrado de manera sistemática alta resistencia a paclitaxel. Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a ratones que portan tumores estadificados en un programa de cada 2 días x 5.

5 4. Modelo de sarcoma murino M5076

M5076 es un fibrosarcoma de ratón que no responde inherentemente a paclitaxel *in vivo*. Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a ratones que portan tumores estadificados en un programa de cada 2 días x 5.

10 Pueden usarse uno o más compuestos tal como se da a conocer en el presente documento en combinación con otros agentes terapéuticos *in vivo* en los xenoinjertos de carcinoma de colon humanos resistente a múltiples fármacos HCT/VM46 o cualquier otro modelo conocido en la técnica incluyendo los descritos en el presente documento.

15 Ejemplo 29

Ensayo de estabilidad de microsomas

20 La estabilidad de uno o más compuestos objeto se determina según procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, se establece la estabilidad de uno o más compuestos objeto mediante un ensayo *in vitro*. Por ejemplo, se establece un ensayo de estabilidad de microsomas *in vitro* que mide la estabilidad de uno o más compuestos objeto cuando reacciona con microsomas de ratón, rata o humanos del hígado. Se realiza la reacción de microsomas con compuestos en un tubo Eppendorf de 1,5 ml. Cada tubo contiene 0,1 µl de NADPH 10,0 mg/ml; 25 75 µl de microsomas de hígado de ratón, rata o humanos 20,0 mg/ml; 0,4 µl de tampón fosfato 0,2 M y 425 µl de ddH₂O. El tubo de control negativo (sin NADPH) contiene 75 µl de microsomas de hígado de ratón, rata o humanos 20,0 mg/ml; 0,4 ml de tampón fosfato 0,2 M y 525 µl de ddH₂O. Se inicia la reacción añadiendo 1,0 µl de compuesto sometido a prueba 10,0 mM. Se incuban los tubos de reacción a 37°C. Se recogen 100 µl de muestra en un tubo Eppendorf nuevo que contiene 300 µl de metanol frío a los 0, 5, 10, 15, 30 y 60 minutos de reacción. Se centrifugan las muestras a 15.000 rpm para eliminar la proteína. Se transfiere el sobrenadante de muestra centrifugada a un nuevo tubo. Se mide la concentración de compuesto estable después de la reacción con microsoma en el sobrenadante mediante cromatografía de líquidos/espectrometría de masas (CLEM).

35 Ejemplo 30

Ensayo de estabilidad en plasma

40 Se determina la estabilidad de uno o más compuestos objeto en plasma según procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Rapid Commun. Mass Spectrom., 10: 1019-1026. El siguiente procedimiento es un ensayo de HPLCEM/EM que usa plasma humano; otras especies incluyendo mono, perro, rata, y ratón también están disponibles. Se descongela plasma humano congelado, heparinizado en un baño de agua fría y se centrifuga durante 10 minutos a 2000 rpm a 4°C antes de su uso. Se añade un compuesto objeto a partir de una disolución madre de 400 µM a una alícuota de plasma precalentado para dar un volumen de ensayo final de 400 µl (u 800 µl para la determinación de la semivida), que contiene compuesto de prueba 5 µM y DMSO al 0,5%. Se incuban las reacciones, con agitación, durante 0 minutos y 60 minutos a 37°C, o durante 0, 15, 30, 45 y 60 minutos a 45 37°C para la determinación de la semivida. Se detienen las reacciones transfiriendo 50 µl de la mezcla de incubación a 200 µl de acetonitrilo enfriado con hielo y se mezclan mediante agitación durante 5 minutos. Se centrifugan las muestras a 6000 x g durante 15 minutos a 4°C y se retiran 120 µl de sobrenadante a tubos limpios. Entonces se evaporan las muestras hasta sequedad y se someten a análisis mediante HPLC-EM/EM.

50 En una realización, uno o más compuestos de control o referencia (5 µM) se someten a prueba simultáneamente con los compuestos de prueba: un compuesto, propoxicaína, con baja estabilidad en plasma y otro compuesto, propantelina, con estabilidad en plasma intermedia.

55 Se reconstituyen las muestras en acetonitrilo/metanol/agua (1/1/2, v/v/v) y se analizan por medio de (RP)HPCL-EM/EM usando monitorización de reacción seleccionada (SRM). Las condiciones HPLC consisten en una bomba de LC binaria con inyector automático, un modo mixto, C12, columna de 2 x 20 mm y un programa de gradiente. Se registraron las áreas de pico correspondientes a los analitos mediante HPCL-EM/EM. La razón del compuesto original restante después de 60 minutos en relación con la cantidad restante a tiempo cero, expresada como porcentaje, se notificó como estabilidad en plasma. En el caso de la determinación de la semivida, la semivida se estima a partir de la pendiente del intervalo lineal inicial de la curva logarítmica de compuesto restante (%) frente al tiempo, suponiendo una cinética de primer orden.

65 Ejemplo 31

Señalización de cinasa en sangre

Se mide señalización de PI3K/ Akt / mTor en células sanguíneas usando el método Phosflow (Methods Enzymol. (2007) 434:131-54). Este método es por naturaleza un ensayo de una única célula de modo que puede detectarse la heterogeneidad celular en vez de promedios de población. Esto permite la distinción simultánea de estados de señalización en diferentes poblaciones definidas por otros marcadores. Phosflow también es altamente cuantitativo. Para someter a prueba los efectos de uno o más compuestos dados a conocer en el presente documento, se estimulan esplenocitos no fraccionados, o células mononucleares de sangre periférica con anti-CD3 para iniciar la señalización de receptores de células T. Entonces se fijan las células y se tiñen para detectar marcadores de superficie y fosfoproteínas intracelulares. Los inhibidores dados a conocer en el presente documento inhiben la fosforilación mediada por anti-CD3 de Akt -S473 y S6, mientras que rapamicina inhibe la fosforilación de S6 y potencia la fosforilación de Akt en las condiciones sometidas a prueba.

De manera similar, se incuban alícuotas de sangre completa durante 15 minutos con vehículo (por ejemplo, DMSO al 0,1%) o inhibidores de cinasa a diversas concentraciones, antes de la adición de estímulos para reticular el receptor de células T (TCR) (anti-CD3 con anticuerpo secundario) o el receptor de células B (BCR) usando anticuerpo de cadena ligera anti-kappa (fragmentos Fab'2). Después aproximadamente 5 y 15 minutos, se fijan las muestras (por ejemplo, con paraformaldehído al 4% frío) y se usan para Phosflow. Se usa tinción de superficie para distinguir células T y B usando anticuerpos dirigidos a marcadores de superficie de células que se conocen en la técnica. El nivel de fosforilación de sustratos de cinasa tales como Akt y S6 se mide entonces incubando las células fijadas con anticuerpos marcados específicos para las isoformas fosforiladas de estas proteínas. Entonces se analiza la población de células mediante citometría de flujo.

Ejemplo 32

Ensayo de formación de colonias

Se siembran en placa células de médula ósea murinas recién transformadas con un retrovirus p190 BCR-Abl (en el presente documento definidas como células transducidas con p190) en presencia de diversas combinaciones de fármacos en medios de metilcelulosa M3630 durante aproximadamente 7 días con IL-7 humana recombinante en suero a aproximadamente el 30%, y se recuenta el número de colonias formadas mediante examen visual bajo un microscopio.

Alternativamente, se obtienen células mononucleares de sangre periférica humanas de pacientes positivos (Ph+) y negativos (Ph-) para cromosoma Philadelphia tras diagnóstico inicial o recaída. Se aíslan células vivas y se enriquecen en progenitores de células B CD19+ CD34+. Después de cultivo líquido durante la noche, se siembran en placa las células en el methocult GF+ H4435, Stem Cell Technologies) complementado con citocinas (IL-3, IL-6, IL-7, G-CSF, GM-CSF, CF, ligando Flt3 y eritropoyetina) y diversas concentraciones de agentes quimioterápicos conocidos en combinación con cualquiera de los compuestos de la presente divulgación. Se cuentan las colonias mediante microscopio 12-14 días más tarde. Este método puede usarse para someter a prueba las evidencias de actividad aditiva o sinérgica.

Ejemplo 33

Efecto in vivo de inhibidores de cinasa en células leucémicas

Se irradian letalmente ratones receptores hembra a partir de una fuente de rayos γ en dos dosis con 4 h de diferencia aproximadamente, con aproximadamente 5Gy cada una. Aproximadamente 1 h después de la segunda dosis de radiación, se les inyecta i.v. a los ratones aproximadamente 1×10^6 células leucémicas (por ejemplo, células murinas o humanas Ph+, o células de médula ósea transducidas con p190). Estas células se administran junto con una dosis radioprotectora de aproximadamente 5×10^6 células de médula ósea normales de ratones donantes de 3-5 semanas de edad. A los receptores se les da antibióticos en el agua y se monitorizan diariamente. Los ratones que se ponen enfermos después de aproximadamente 14 días se sacrifican y se recogen los órganos linfoides para su análisis. El tratamiento con inhibidor de cinasa comienza aproximadamente 10 días después de la inyección de células leucémicas y continúa diariamente que los ratones se ponen enfermos o un máximo de aproximadamente 35 días tras el trasplante. Los inhibidores se administran mediante lavado oral.

Se recogen células de sangre periférica aproximadamente el día 10 (antes del tratamiento) y tras el sacrificio (después del tratamiento), se ponen en contacto anticuerpos anti-hCD4 marcados y se cuentan mediante citometría de flujo. Este método puede usarse para demostrar que el efecto sinérgico de uno o más compuestos dados a conocer en el presente documento en combinación con agentes quimioterápicos conocidos puede reducir los recuentos de células sanguíneas leucémicas en comparación con el tratamiento con agentes quimioterápicos conocidos (por ejemplo, Gleevec®) solo en las condiciones sometidas a prueba.

Ejemplo 34

Tratamiento de ratones de modelo de enfermedad de lupus

Ratones que carecen del receptor inhibidor $Fc\gamma RIIb$ que se opone a la señalización de PI3K en células B desarrollan lupus con alta penetración. Los ratones deficientes en $Fc\gamma RIIb$ (R2KO, Jackson Labs) se consideran un modelo válido de la enfermedad humana dado que algunos pacientes con lupus muestran expresión o función disminuida de $Fc\gamma RIIb$ (S. Bolland y J.V. Ravtech 2000. *Impunity* 12:277-285).

Los ratones R2KO desarrollan enfermedad de tipo lupus con anticuerpos anti-nucleares, glomerulonefritis y proteinuria en el plazo de aproximadamente 4-6 meses de edad. Para estos experimentos, se usa el análogo de rapamicina RAD001 (disponible de LC Laboratories) como compuesto de referencia, y se administra por vía oral. Se ha mostrado que este compuesto mejora los síntomas de lupus en el modelo B6.Sle1z.Sle3z (T. Wu *et al.* *J. Clin Invest.* 117:2186-2196).

Se tratan ratones de modelo de enfermedad de lupus tales como R2KO, BXSB o MLR/1pr a aproximadamente 2 meses de edad, aproximadamente durante dos meses aproximadamente. A los ratones se les administran dosis de: vehículo, RAD001 a aproximadamente 10 mg/kg, o compuestos dados a conocer en el presente documento a de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg. Se obtienen muestras de sangre y orina a aproximadamente a lo largo del periodo de pruebas, y se someten a prueba para detectar anticuerpos antinucleares (en diluciones de suero) o concentración proteína (en orina). También se somete a prueba el suero para detectar anticuerpos anti-ADNmc y anti-ADNbc mediante ELISA. Se sacrifican los animales el día 60 y se recogen los tejidos para medir peso del bazo y la enfermedad renal. Se evalúa la glomerulonefritis en secciones del riñón teñidas con H&E. Se estudian otros animales durante aproximadamente dos meses después de cesar el tratamiento, usando los mismos criterios de valoración.

Este modelo de la técnica establecido puede emplearse para demostrar que los inhibidores de cinasa dados a conocer en el presente documento pueden suprimir o retrasar la aparición de síntomas de lupus en ratones de modelo de enfermedad de lupus.

Ejemplo 35

Ensayo de trasplante de médula ósea murina

Se irradian letalmente ratones receptores hembra a partir de una fuente de rayos γ . Aproximadamente 1 h después de la dosis de radiación, se les inyecta a los ratones aproximadamente 1×10^6 células leucémicas de cultivos transducidos con p190 de pases tempranos (por ejemplo, tal como se describe en *Cancer Genet Cytogenet.* Agosto de 2005; 161(1):51-6). Estas células se administran junto con una dosis radioprotectora de aproximadamente 5×10^6 células de médula ósea normales de ratones donantes de 3-5 semanas de edad. A los receptores se les administran antibióticos en el agua y se monitorizan diariamente. Los ratones que se ponen enfermos después de aproximadamente 14 días se sacrifican y se recogen los órganos linfáticos para citometría de flujo y/o enriquecimiento magnético. El tratamiento comienza aproximadamente el día 10 y continúa diariamente hasta que los ratones se ponen enfermos, o después de un máximo de aproximadamente 35 días tras el trasplante. Los fármacos se administran mediante sonda oral (p.o.). En un experimento piloto se identifica una dosis de producto quimioterápico que no es curativa pero retrasa la aparición de leucemia en aproximadamente una semana o menos; los controles están tratados con vehículo o tratados con agente quimioterápico, que se mostró previamente que retrasa pero no cura la leucemogénesis en este modelo (por ejemplo, imatinib a aproximadamente 70 mg/kg dos veces al día). Para la primera fase se usan células p190 que expresan eGFP, y el análisis *postmortem* se limita a la enumeración del porcentaje de células leucémicas en médula ósea, bazo y ganglio linfático (LN) mediante citometría de flujo. En la segunda fase, se usan células p190 que expresan una forma sin cola de CD4 humana y el análisis *postmortem* incluye clasificación magnética de células hCD4+ del bazo seguido por análisis de inmunotransferencia de criterios de valoración claves: p Akt -T308 y S473; pS6 y p4EBP-1. Como controles para detección de inmunotransferencia, se incuban células clasificadas en presencia o ausencia de inhibidores de cinasa de los presentes inhibidores de la divulgación antes de la lisis. Opcionalmente, se usa "Phosflow" para detectar p Akt -S473 y pS6-S235/236 en células separadas por hCD4 sin clasificación anterior. Estos estudios de señalización son particularmente útiles si, por ejemplo, ratones tratados con fármacos no han desarrollado leucemia clínica en el punto de tiempo de 35 días. Se generan gráficos de Kaplan-Meier de supervivencia y se realiza el análisis estadístico según métodos conocidos en la técnica. Los resultados de las células p190 se analizan separados así como de manera acumulada.

Se obtienen muestras de sangre periférica (100-200 μ l) semanalmente a partir de todos los ratones, partiendo del día 10 inmediatamente antes de comenzar el tratamiento. Se usa plasma para medir concentraciones de fármacos, y se analizan células para detectar marcadores de leucemia (eGFP o hCD4) y biomarcadores de señalización tal como se describe en el presente documento.

Este ensayo general conocido en la técnica puede usarse para demostrar que pueden usarse dosis terapéuticas eficaces de los compuestos dados a conocer en el presente documento para la inhibición de la proliferación de

células leucémicas.

Ejemplo 36

5 Ensayo de angiogénesis de tapones de Matrigel

Se inyecta Matrigel que contiene compuesto de pruebas por vía subcutánea o por vía intraocular, cuando solidifica para formar un tapón. Se recupera el tapón después de 7-21 días en el animal y se examina histológicamente para determinar la extensión en la que los vasos sanguíneos han entrado en el mismo. La angiogénesis se mide mediante cuantificación de los vasos en secciones histológicas. Alternativamente, la medición de fluorescencia de volumen de plasma se realiza usando dextrano 150 marcado con isotiocianato de fluoresceína (FITC). Se espera que los resultados indiquen uno o más compuestos dados a conocer en el presente documento que inhiben la angiogénesis y se espera por tanto que sean útiles en el tratamiento de trastornos oculares relacionados con angiogénesis aberrante y/o permeabilidad vascular.

15 Ejemplo 37

Ensayo de angiogénesis en córnea

20 Se realiza una cavidad en la córnea, y un tapón que contiene una formulación que induce angiogénesis (por ejemplo, VEGF, FGF o células tumorales), cuando se introduce en esta cavidad, provoca el crecimiento hacia dentro de nuevos vasos a partir de la vasculatura límbica periférica. Se usan materiales de liberación lenta tales como Elvax® (copolímero de etileno-vinilo) o Hydron para introducir sustancias que inducen angiogénesis en la cavidad de la córnea. Alternativamente, se usa un material de esponja.

25 El efecto de inhibidores supuestos en la reacción angiogénica inducida localmente (por ejemplo, implante de esponja) en la córnea (por ejemplo, mediante FGF, VEGF o células tumorales). Se administra el compuesto de prueba por vía oral, sistémicamente, o directamente al ojo. La administración sistémica es mediante inyección en bolo o, más eficazmente, mediante el uso de un método de liberación sostenida tal como implantación de bombas osmóticas cargadas con el inhibidor de prueba. La administración al ojo es mediante cualquiera de los métodos descritos en el presente documento incluyendo, pero no sin limitarse a gotas oftálmicas, administración tópica de una crema, emulsión o gel, inyección intravítrea.

35 La respuesta vascular se monitoriza mediante observación directa a lo largo del transcurso del experimento usando un estereomicroscopio en ratones. La visualización definitiva de la vasculatura de la córnea se logra mediante la administración de dextrano de alto peso molecular marcado con fluorocromo. La cuantificación se realiza midiendo el área de la penetración de vasos, el progreso de los vasos hacia el estímulo angiogénico a lo largo del tiempo, o en el caso de fluorescencia, análisis de histograma o recuento de píxeles por encima de un umbral específico (fondo).

40 Los resultados pueden indicar uno o más compuestos dados a conocer en el presente documento que inhiben la angiogénesis y por tanto pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos oculares relacionados con angiogénesis aberrante y/o permeabilidad vascular.

45 Ejemplo 38

Ensayo de angiogénesis en placas de microtitulación

50 Se prepara la placa de ensayo colocando un tapón de colágeno en el fondo de cada pocillo con 5-10 esferoides celulares por tapón de colágeno, conteniendo cada esferoide 400-500 células. Cada tapón de colágeno se cubre con 1100 μ l de medio de almacenamiento por pocillo y se almacena para uso futuro (1-3 días a 37°C, el 5% de CO₂). Se sella la placa con sellante. Se disuelven los compuestos de prueba en 200 μ l de medio de ensayo incluyendo al menos un pocillo un control positivo para VEGF y al menos un pocillo sin VEGF o compuesto de prueba como control negativo. Se retira la placa de ensayo de la incubadora y se pipetea cuidadosamente el medio de almacenamiento. El medio de ensayo que contiene los compuestos de prueba se pipetea sobre el tapón de colágeno. Se pone el tapón en una incubadora humidificada durante (37°C, el 5% de CO₂) 24-48 horas. La angiogénesis se cuantifica mediante recuento del número de brotes, midiendo la longitud de brote promedio, o determinando la longitud de brote acumulada. El ensayo puede conservarse para su análisis posterior retirando el medio de ensayo, añadiendo 1 ml de paraformaldehído al 10% en Hanks BSS por pocillo, y almacenando a 4°C. Se espera que los resultados identifiquen compuestos que inhiben la angiogénesis en diversos tipos de células sometidas a prueba, incluyendo células de origen ocular.

Ejemplo 39

65 Uso en combinación de inhibidores de PI3K- δ y agentes que inhiben producción o actividad de IgE

Los compuestos tal como se dan a conocer en el presente documento pueden presentar eficacia sinérgica o aditiva

cuando se administran en combinación con agentes que inhiben producción o actividad de IgE. Los agentes que inhiben la producción IgE incluyen, por ejemplo, uno o más de TEI-9874, ácido 2-(4-(6-ciclohexiloxi-2-naftiloxi)fenilacetamida)benzoico, rapamicina, análogos de rapamicina (es decir, rapálogos), inhibidores de TORC1, inhibidores de TORC2, y cualquier otro compuesto que inhiba mTORC1 y mTORC2. Los agentes que inhiben la actividad de IgE incluyen, por ejemplo, anticuerpos anti-IgE tales como Omalizumab y TNX-901.

Uno o más de los compuestos objeto que pueden inhibir PI3K- δ pueden ser eficaces en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios (AIID), por ejemplo, artritis reumatoide. Si cualquiera de los compuestos provoca un nivel no deseado de producción de IgE, puede elegirse administrarlo en combinación con un agente que inhibe la producción de IgE o actividad de IgE. Adicionalmente, la administración de inhibidores de PI3K- δ o PI3K- δ/γ tal como se da a conocer en el presente documento en combinación con inhibidores de mTOR también puede presentar sinergia a través de la inhibición potenciada de la ruta de PI3K. Pueden usarse diversos modelos *in vivo* e *in vitro* para establecer el efecto de tal tratamiento de combinación en AIID incluyendo, pero sin limitarse a (a) ensayo de producción de anticuerpos frente a células B *in vitro*, (b) ensayo de TNP *in vivo* y (c) modelo de artritis inducida por colágeno de roedor.

(a) Ensayo de células B

Se sacrifican los ratones, y se retiran los bazos y se dispersan a través de malla de nailon para generar una suspensión de células individuales. Se lavan los esplenocitos (tras la retirada de los eritrocitos mediante choque osmótico) y se incuban con microperlas conjugadas con anticuerpo anti-CD43 y anti-Mac-1 (Miltenyi Biotec). Se separan las células unidas a perlas de las células no unidas usando un clasificador de células magnético. La columna magnetizada retiene las células no deseadas y las células B restantes se recogen en la fracción no retenida. Se estimulan células B purificadas con lipopolisacárido o un anticuerpo anti-CD40 e interleucina 4. Se tratan células B estimuladas con vehículo solo o con inhibidores de PI3K- δ tal como se da a conocer en el presente documento con y sin inhibidores de mTOR tales como rapamicina, rapálogos o inhibidores de mTORC1/C2. Se espera que los resultados muestren que en presencia de inhibidores mTOR (por ejemplo, rapamicina) solo, hay de poco a ningún efecto sustancial sobre la respuesta de IgG y IgE. Sin embargo, en presencia de inhibidores de PI3K- δ y mTOR, se espera que las células B presenten una respuesta de IgG disminuida en comparación con las células B tratadas con vehículo solo, y se espera que las células B presenten una respuesta de IgE disminuida en comparación con la respuesta de células B tratadas con inhibidores de PI3K- δ solo.

(b) Ensayo de TNP

Se inmuniza a los ratones con TNP-Ficoll o TNP-KHL y se tratan con: vehículo, un inhibidor de PI3K- δ , un inhibidor de mTOR, por ejemplo rapamicina, o un inhibidor de PI3K- δ en combinación con un inhibidor de mTOR tal como rapamicina. Se mide IgE de suero específico de antígeno mediante ELISA usando placas recubiertas con TNP-BSA y anticuerpos marcados específicos de isotipo. Se espera que los ratones tratados con un inhibidor de mTOR solo presenten poco o ningún efecto sustancial sobre la respuesta de IgG3 específica de antígeno y una elevación no significativa estadísticamente en respuesta de IgE en comparación con el control de vehículo. También se espera que los ratones tratados con tanto inhibidor de PI3K- δ como inhibidor de mTOR presenten una reducción en respuesta de IgG3 específica de antígeno en comparación con los ratones tratados con vehículo solo. Adicionalmente, los ratones tratados con tanto inhibidor de PI3K- δ como inhibidor de mTOR presentan una disminución en la respuesta de IgE en comparación con los ratones tratados con inhibidor de PI3K- δ solo.

(c) Modelo de artritis inducida por colágeno de rata

Se anestesia a ratas Lewis hembra y se les administran inyecciones de colágeno preparadas y administradas tal como se describió previamente el día 0. El día 6, se anestesia a los animales y se les administra una segunda inyección de colágeno. Se realizan mediciones con calibre de las articulaciones de los tobillos derecho e izquierdo normales (antes de la enfermedad) el día 9. Los días 10-11, normalmente se produce artritis y se aleatorizan ratas en grupos de tratamiento. La aleatorización se realiza tras establecerse de manera obvia la hinchazón de la articulación del tobillo y que existan buenas evidencias de enfermedad bilateral.

Después de que se seleccione un animal para su inclusión en el estudio, se inicia el tratamiento. Se les administra a los animales vehículo, inhibidor de PI3K- δ o inhibidor de PI3K- δ en combinación con rapamicina. Se administra la dosificación los días 1-6. Se pesan las ratas los días 1-7 tras el establecimiento de la artritis y se toman mediciones con calibre de los tobillos cada día. Se toman los pesos corporales finales el día 7 y se sacrifican los animales.

El tratamiento de combinación usando un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento y rapamicina puede proporcionar una mayor eficacia que el tratamiento con inhibidor de PI3K- δ solo.

Ejemplo 40

Modelo de hipersensibilidad de tipo retardado

Se indujo DTH sensibilizando 60 ratones macho BALB/c el día 0 y el día 1 con una disolución de 2,4-dinitrofluorobenceno (DNFB) al 0,05% en una mezcla de acetona/aceite de oliva 4:1. Se sujetó suavemente a los ratones mientras se aplicaban 20 µl de disolución en las almohadillas de las patas traseras de cada ratón. Se usaron las almohadillas de las patas traseras de los ratones dado que representan un sitio anatómico que puede aislarse e inmovilizarse fácilmente sin anestesia. El día 5, se les administró a los ratones una única dosis de vehículo, un compuesto dado a conocer en el presente documento a 10, 3, 1 ó 0,3 mg/kg, o dexametasona a una dosis de 5 mg/kg mediante sonda oral. Se anestesió a los ratones treinta minutos más tarde, y se aplicó una disolución de DNFB al 0,25% en una disolución de acetona/aceite de oliva 4:1 a la superficie de la oreja exterior e interior izquierda. Esta aplicación dio como resultado la inducción de hinchazón en la oreja izquierda y, en esas condiciones, todos los animales respondieron a este tratamiento con hinchazón de la oreja. Se aplicó una disolución de control de vehículo de acetona/aceite de oliva 4:1 a la oreja exterior e interior derecha. Veinticuatro horas más tarde, se anestesió a los ratones, y se tomaron mediciones de la oreja izquierda y derecha usando un micrómetro digital. La diferencia entre las dos orejas se registró como la cantidad de hinchazón inducida mediante la exposición a DNFB. Se compararon los grupos de tratamiento con fármaco con el control de vehículo para generar la reducción en porcentaje de la hinchazón de la oreja. Se usó rutinariamente dexametasona como control positivo dado que tiene amplia actividad antiinflamatoria.

Ejemplo 41

Modelo artrítico de rata con peptidoglicano-polisacárido

(a) Modelo de artritis sistémica

Todas las inyecciones se realizan con anestesia. Se anestesian 60 ratas Lewis hembra (150-170) mediante inhalación de isoflurano usando una máquina de anestesia animal pequeña. Se ponen los animales en la cámara de inducción hasta que se anestesian mediante la administración de isoflurano al 4-5% en O₂ y entonces se mantienen en ese estado usando un cono nasal sobre la mesa de procedimiento. El nivel de mantenimiento del isoflurano es al 1-2%. Se les inyecta a los animales por vía intraperitoneal (i.p.) una única inyección de PG-PS 10S grupo A purificado, cepa D58 (concentración de 25 µg/g de peso corporal) suspendido en solución salina al 0,85% estéril. Cada animal recibe un volumen total de 500 microlitros administrados en el cuadrante izquierdo inferior del abdomen usando una jeringa de 1 mililitro con una aguja de calibre 23. La colocación de la aguja es crítica para evitar la inyección del PG-PS 10S en o bien el estómago o bien el ciego. Los animales están bajo observación continua hasta que se recuperan completamente de la anestesia y se mueven alrededor de la jaula. Una respuesta aguda de un aumento brusco en la medición del tobillo, normalmente el 20% por encima de la medición inicial, puede alcanzar un máximo en los 3-5 días tras la inyección. El tratamiento con los compuestos de pruebas puede ser por vía oral, s.c., i.v. o i.p. Se les dosificó a las ratas no más de dos veces en un periodo de tiempo de 24 horas. El tratamiento puede comenzar en el día 0 o cualquier día después de ese hasta el día 30. Se pesan los animales en los días 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y comenzando de nuevo en el día 12 - 30 o hasta que se termina el estudio. Se mide el diámetro de la garra/el tobillo con un calibre digital en el lado izquierdo y derecho en el día 0 antes de la inyección y de nuevo en el día 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7. En el día 12, las mediciones comienzan de nuevo continúan hasta el día 30. En este momento, los animales pueden anestesiarse con isoflurano, tal como se describe a continuación, y pueden obtenerse muestras de sangre terminales mediante extracciones en la vena de la cola durante la evaluación del nivel en sangre del compuesto, la química clínica o los parámetros de hematología. Entonces se sacrifican los animales con sobredosis de dióxido de carbono. Puede realizarse una toracotomía como medio de verificación de la muerte.

(b) Modelo de artritis monoarticular

Todas las inyecciones se realizan con anestesia. Se anestesian 60 ratas Lewis hembra (150-170) mediante inhalación de isoflurano usando una máquina de anestesia animal pequeña. Se ponen los animales en la cámara de inducción hasta que se anestesian mediante la administración de isoflurano al 4-5% en O₂ y entonces se mantienen en ese estado usando un cono nasal sobre la mesa de procedimiento. El nivel de mantenimiento del isoflurano es al 1-2%. Se les inyecta a los animales por vía intraarticular (i.a.) una única inyección de PG-PS 10S grupo A purificado, cepa D58 (concentración de 500 µg/ml) suspendido en solución salina al 0,85% estéril. Cada animal recibe un volumen total de 500 microlitros administrados en el espacio articular tibiotalar usando una jeringa de 1 mililitro con una aguja de calibre 27. Los animales están bajo observación continua hasta que se recuperan completamente de la anestesia y se mueven alrededor de la jaula. Se incluyen en el estudio los animales que responden 2-5 días más tarde con un aumento brusco en la medición del tobillo, normalmente el 20% por encima de la medición inicial en la inyección i.a. inicial. El día 14, se anestesian de nuevo todos los animales que responden usando el procedimiento descrito anteriormente. Los animales reciben una inyección intravenosa (i.v.) de PG-PS (concentración de 250 µg/ml). Cada rata recibe un volumen total de 400 microlitros administrados lentamente en la vena de la cola lateral usando una jeringa de 1 mililitro con una aguja de calibre 27. Se miden mediciones del tobillo iniciales antes de la inyección i.v. y continúan a lo largo del transcurso de la inflamación o hasta el día 10. El tratamiento con los compuestos de pruebas puede ser por vía oral, s.c., i.v. o i.p. Se les dosificó a las ratas no más de dos veces en un periodo de tiempo de 24 horas. El tratamiento puede comenzar en el día 0 o cualquier día después de ese hasta el día 24. Se pesan los animales en los días 0, 1, 2, 3, 4, 5, y comenzando de nuevo en el día 14 - 24 o hasta que se

termina el estudio. Se mide el diámetro de la garra/el tobillo con un calibre digital en el lado izquierdo y derecho en el día 0 antes de la inyección y de nuevo en el día 1, 2, 3, 4, 5, y comenzando de nuevo en el día 14 - 24 o hasta que se termina el estudio. En este momento, los animales pueden anestesiarse con isoflurano, tal como se describió anteriormente, y pueden obtenerse muestras de sangre terminales mediante extracciones en la vena de la cola durante la evaluación del nivel en sangre del compuesto, la química clínica o los parámetros de hematología. Entonces se sacrifican los animales con sobredosis de dióxido de carbono. Puede realizarse una toracotomía como medio de verificación de la muerte.

Ejemplo 42

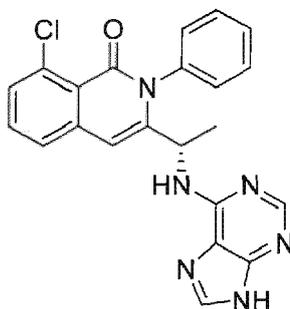
Datos de farmacocinética durante la dosificación individual y repetida

Se realizó un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado por, de dosis individual y repetida para evaluar la farmacocinética (PK) de un compuesto del polimorfo de la forma C de fórmula (I) cuando se administra por vía oral a sujetos masculinos y femeninos adultos sanos. Los sujetos recibieron una única dosis oral de un compuesto del polimorfo de la forma C de fórmula (I) en condiciones de ayuno a una dosis de 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg y 30 mg. Se recogieron muestras de sangre para el análisis de plasma antes de la dosis, y a las 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 16 y 24 horas. Dosis de 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg y 30 mg proporcionaron un intervalo de valor de C_{max} de más de 10 ng/ml a menos de 1.500 ng/ml, un intervalo de valor de AUC_{0-24} de más de 100 ng*h/ml a menos de 4.000 ng*h/ml y un intervalo de valor de semivida de más de 3 horas a menos de 10 horas, de una manera dependiente de la dosis.

La administración de una dosis oral repetida de un compuesto del polimorfo de la forma C de fórmula (I) se administró una vez al día (QD) por la mañana en los días 1 y 14 y dos veces al día (BID) en los días 2 hasta 13. La administración del compuesto se produjo después de un ayuno durante la noche en los días 1 y 14. Se recogieron muestras de sangre para el análisis de plasma en el día 14 tras la dosificación repetida de 1, 2, 5 y 10 mg. Se recogieron muestras de sangre en el día 14 antes de la dosificación y a las 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 16 y 24 horas después de la administración para determinar las concentraciones en plasma del compuesto del polimorfo de la forma C de fórmula (I). Dosis de 1 mg, 2 mg, 5 mg y 10 mg proporcionaron un intervalo de valor de C_{max} de más de 10 ng/ml a menos de 1.000 ng/ml de una manera dependiente de la dosis. Además dosis de 1 mg, 2 mg, 5 mg y 10 mg proporcionaron un intervalo de valor de $AUC_{tau,ss}$ de más de 100 ng*h/ml a menos de 2.500 ng*h/ml, de una manera dependiente de la dosis. Para los regímenes de BID, se obtuvo el AUC a lo largo de un intervalo de 24 horas multiplicando $AUC_{tau,ss}$ por 2.

REIVINDICACIONES

1. Polimorfo de un compuesto de fórmula (I):

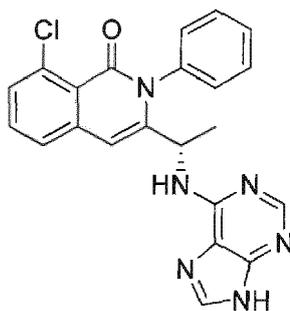


5

Fórmula (I);

en el que dicho polimorfo es la "forma C" de polimorfo, que tiene los siguientes picos de XRPD característicos: $2\theta = 10,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $13,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

- 10
2. Polimorfo según la reivindicación 1, en el que dicho polimorfo comprende además al menos un pico de XRPD característico seleccionado de $2\theta = 6,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $12,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$.
- 15
3. Polimorfo según la reivindicación 1, en el que dicho polimorfo tiene los siguientes picos de XRPD característicos: $2\theta = 6,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $10,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $12,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $13,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ en combinación con al menos un pico de XRPD seleccionado de $2\theta = 8,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $9,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $13,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $15,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $16,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $19,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $21,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $23,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $25,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $27,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$.
- 20
4. Polimorfo según la reivindicación 1, en el que dicho polimorfo tiene sustancialmente todos los picos en su espectro de XRPD tal como se muestra en la figura 3.
5. Polimorfo según la reivindicación 1, en el que dicho polimorfo tiene un pico endotérmico a aproximadamente 203°C .
- 25
6. Polimorfo según la reivindicación 1, en el que dicho polimorfo tiene un pico endotérmico a aproximadamente 206°C o aproximadamente 208°C .
7. Polimorfo según la reivindicación 1, en el que dicho polimorfo tiene un pico endotérmico en el intervalo de aproximadamente 203°C a aproximadamente 208°C , y al menos un pico seleccionado de un pico exotérmico en el intervalo de aproximadamente 251°C a aproximadamente 254°C y un pico endotérmico en el intervalo de aproximadamente 281°C a aproximadamente 283°C .
- 30
8. Polimorfo según la reivindicación 1, en el que dicho polimorfo tiene un pico endotérmico a aproximadamente 208°C , un pico exotérmico a aproximadamente 254°C y un pico endotérmico a aproximadamente 283°C .
- 35
9. Polimorfo según la reivindicación 1, en el que el polimorfo de la forma C es un hidrato con canales.
- 40
10. Método de preparación de un polimorfo de la forma C de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1:



Fórmula (I);

en el que el método comprende:

5 (i) exponer una composición que comprende uno o más polimorfos distintos a la forma C seleccionados de la forma A, la forma B, la forma D, la forma E, la forma F, la forma G, la forma H, la forma I, la forma J y una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I) o una sal, un solvato o hidrato del mismo a condiciones no anhidras durante un periodo de tiempo suficiente para convertir al menos aproximadamente el 50% de la cantidad total de polimorfo(s) distinto(s) a la forma C en la forma C de un compuesto de fórmula (I); y

10 (ii) recuperar dicho polimorfo de la forma C;

en el que:

15 la forma A de polimorfo tiene los siguientes picos de XRPD característicos: $2\theta = 9,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $12,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $18,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$;

la forma B de polimorfo tiene los siguientes picos de XRPD característicos: $2\theta = 7,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $13,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $23,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$;

20 la forma D de polimorfo tiene los siguientes picos de XRPD característicos: $2\theta = 11,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $17,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $22,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$;

la forma E de polimorfo tiene los siguientes picos de XRPD característicos: $2\theta = 6,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $9,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$;

25 la forma F de polimorfo tiene los siguientes picos de XRPD característicos: $2\theta = 9,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $17,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$;

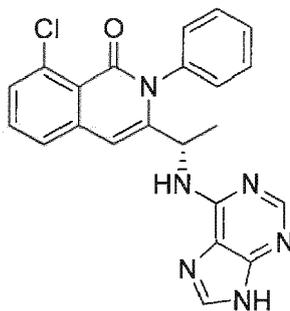
la forma G de polimorfo tiene los siguientes picos de XRPD característicos: $2\theta = 6,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $9,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $19,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$;

30 la forma H de polimorfo tiene los siguientes picos de XRPD característicos: $2\theta = 8,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $9,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $14,1^\circ (\pm 0,2^\circ)$;

35 la forma I de polimorfo tiene los siguientes picos de XRPD característicos: $2\theta = 9,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $19,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $24,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$; y

la forma J de polimorfo tiene los siguientes picos de XRPD característicos: $2\theta = 9,1^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $17,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $18,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

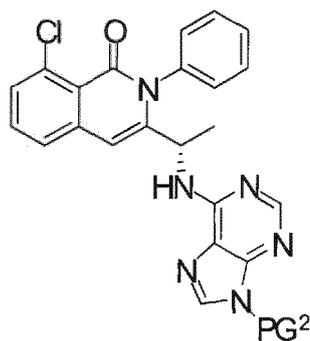
40 11. Método de preparación de un polimorfo de la forma C de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1:



Fórmula (I);

45 en el que el método comprende:

i) combinar un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia),

en la que:

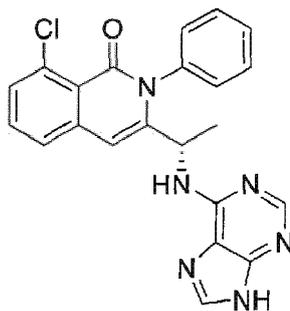
5 PG² es un grupo protector seleccionado de metilsulfonilo, metilsulfonilo sustituido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilo sustituido, benciloxycarbonilo, benciloxycarbonilo sustituido, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 1-adamantiloxycarbonilo, 2-adamantiloxycarbonilo, alquilo, alquilo sustituido, t-butildimetilsililo, triisopropilsililo, alilo, bencilo, bencilo sustituido, hidroximetilo, metoximetilo, dietoximetilo, (2-cloroetoxi)metilo, t-butoximetilo, t-butildimetilsiloximetilo, pivaloioximetilo, benciloximetilo, dimetilaminometilo, 2-tetrahidropiranoilo, alcoximetilo sustituido y ariloximetilo sustituido, y

10 en donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo, heteroalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilo, cicloalcoxilo, heterociclioxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, amido, amino, acilo, aciloxilo, alcoxycarbonilo, éster, éter, tio, sulfonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea, carbamato y carbonato; con uno o más reactivos para eliminar el grupo protector PG² para formar el compuesto de fórmula (I); y

ii) recuperar el polimorfo de la forma C del compuesto de fórmula (I);

20 en el que al menos una de las etapas i) y ii) se produce en condiciones no anhidras.

12. Método de preparación de un polimorfo de la forma C de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1:



Fórmula (I)

en el que el método comprende:

30 (i) preparar una primera suspensión espesa de un polimorfo de la forma C en diclorometano;

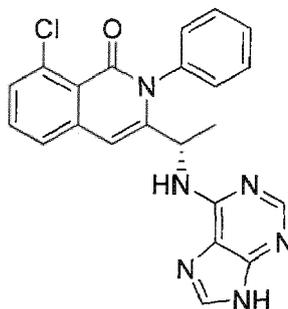
(ii) recuperar los sólidos en la primera suspensión espesa mediante filtración;

35 (iii) preparar una segunda suspensión espesa de los sólidos recuperados en la etapa ii) en agua o disolvente que contiene agua; y

(iv) recuperar los sólidos en la segunda suspensión espesa mediante filtración para dar el polimorfo de la forma C.

40 13. Método de preparación de un polimorfo de la forma C de un compuesto de fórmula (I) según la

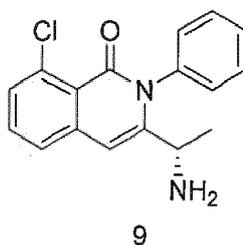
reivindicación 1:



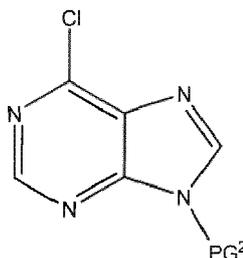
Fórmula (I)

- 5
- en el que el método comprende poner el polimorfo de la forma A de un compuesto de fórmula (I) en agua o un sistema de disolventes que contiene agua;
- 10
- en el que la forma A de polimorfo tiene los siguientes picos de XRPD característicos: $2\theta = 9,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $12,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $18,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$.
14. Método según la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en el que las condiciones no anhidras incluyen agua líquida.
- 15
15. Método según la reivindicación 14, en el que las condiciones no anhidras incluyen un disolvente miscible en agua y sistema de disolventes con agua líquida.
16. Método según la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en el que está presente el agua líquida en una cantidad seleccionada de aproximadamente el 1%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95% y aproximadamente el 100% en volumen del sistema de disolventes.
- 20
17. Método según la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en el que está presente dicha agua líquida en una cantidad de entre aproximadamente el 85% y aproximadamente el 95% en volumen del sistema de disolventes.
- 25
18. Método según la reivindicación 10, en el que el uno o más polimorfos distintos a la forma C comprenden al menos aproximadamente el 50% en peso de la forma A de polimorfo o comprenden una forma amorfa;
- 30
- en el que la forma A de polimorfo tiene los siguientes picos de XRPD característicos: $2\theta = 9,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$, $12,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$ y $18,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$.
- 35
19. Método según la reivindicación 11, en el que la etapa (ii) implica cristalizar en un sistema de mono o multidisolvente, en el que cristalizar implica añadir un antidisolvente o bien con o bien sin una etapa de enfriamiento para provocar la precipitación de la forma C.
- 40
20. Método según la reivindicación 19, en el que las condiciones de cristalización son no anhidras.
21. Método según la reivindicación 11, en el que el uno o más reactivos para eliminar el grupo protector PG² se seleccionan de ácidos, bases de carbonato, bases de hidróxido, bases de litio, oxidantes, condiciones de hidrogenación, TBAF y BF₃·Et₂O.
- 45
22. Método según la reivindicación 21, en el que el reactivo para eliminar el grupo protector PG² es un ácido y PG² es 2-tetrahidropiraniilo.
23. Método según la reivindicación 22, en el que el ácido es HCl, HBr, TFA, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico.
- 50
24. Método según la reivindicación 23, en el que el ácido es HCl.
25. Método según la reivindicación 13, en el que el sistema de disolventes comprende agua y 2-propanol.
- 55

26. Método según la reivindicación 13, en el que la forma A de polimorfo se pone en agua o un sistema de disolventes que contiene agua para formar una suspensión espesa durante aproximadamente 18-24 horas.
- 5 27. Método según la reivindicación 13, en el que la forma A se pone en agua o un sistema de disolventes que contiene agua para formar una suspensión espesa durante de menos de aproximadamente una hora a aproximadamente 24 horas.
28. Método según la reivindicación 13, en el que la forma A de polimorfo se prepara volviendo a formar una suspensión espesa de uno o más polimorfo(s) distinto(s) a la forma A en un disolvente anhidro.
- 10 29. Método según la reivindicación 28, en el que el disolvente anhidro se selecciona de cloroformo, diclorometano, alcohol isopropílico, etanol o una mezcla de los mismos.
30. Método según la reivindicación 11, en el que el compuesto de fórmula (1a) se prepara combinando el
15 compuesto 9 de fórmula:

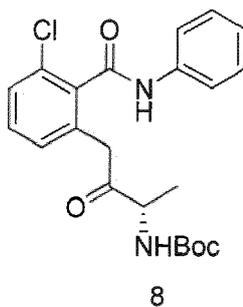


20 con un compuesto de cloropurina protegido de fórmula:



en presencia de Et₃N en un disolvente alcohólico seleccionado de MeOH, EtOH, PrOH e iPrOH.

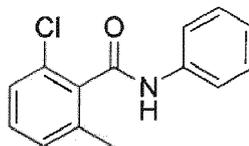
- 25 31. Método según la reivindicación 11, la reivindicación 21 o la reivindicación 30, en el que el uno o más reactivos para eliminar el grupo protector PG² se seleccionan de HCl, HBr, TFA, Na₂CO₃ y K₂CO₃, NaOH, KOH, metil-litio, etil-litio, propil-litio, n-butil-litio, n-pentil-litio, n-hexil-litio, nitrato cérico amónico, ciclohexadieno/negro de Pd, H₂/Pd sobre carbono, TBAF y BF₃·Et₂O.
- 30 32. Método según la reivindicación 30, en el que PG² es 2-tetrahidropiraniilo.
33. Método según la reivindicación 30, en el que el compuesto 9 se prepara mediante la conversión de un
compuesto 8 de fórmula:



en presencia de un ácido seleccionado de ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico en un disolvente seleccionado de metanol, alcohol isopropílico, anisol, y THF, o una mezcla de los mismos.

- 40 34. Método según la reivindicación 33, en el que el ácido es ácido trifluoroacético.

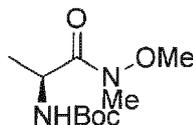
35. Método según la reivindicación 33 o la reivindicación 34, en el que el compuesto 8 se prepara combinando el compuesto 7 de fórmula:



7

5

con n-hexil-litio, y añadiendo el compuesto 2 de fórmula:



2

10

en el que el compuesto 2 se combina previamente con reactivo de Grignard de isopropilo.

36. Composición farmacéutica que comprende un polimorfo de la forma C según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
37. Composición farmacéutica según la reivindicación 36, en el que el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de celulosa microcristalina silicificada, lactosa, manitol, almidón, sorbitol, sacarosa, fosfato de dicalcio, celulosa microcristalina, crospovidona, croscarmelosa sódica y glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio, dióxido de silicio, silicato de magnesio, talco, estearato de magnesio, estearil-fumarato de sodio, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, dodecilsulfato de sodio, Tween® 80 y Lutrol®.
38. Composición farmacéutica según la reivindicación 36 o la reivindicación 37, que comprende además una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I).
39. Composición farmacéutica según la reivindicación 36, la reivindicación 37 o la reivindicación 38, que comprende además al menos un polimorfo distinto de la forma C seleccionado de la forma A, la forma B, la forma D, la forma E, la forma F, la forma G, la forma H, la forma I, la forma J y una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I) o una sal, un solvato o hidrato del mismo.
40. Composición farmacéutica según la reivindicación 39, que comprende polimorfo de la forma C y la forma A de polimorfo en una razón forma C:forma A mayor de aproximadamente 9:1.
41. Polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por PI3K.
42. Polimorfo según la reivindicación 41, en el que el trastorno es cáncer, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad autoinmunitaria
43. Polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en un método de tratamiento de un cáncer.

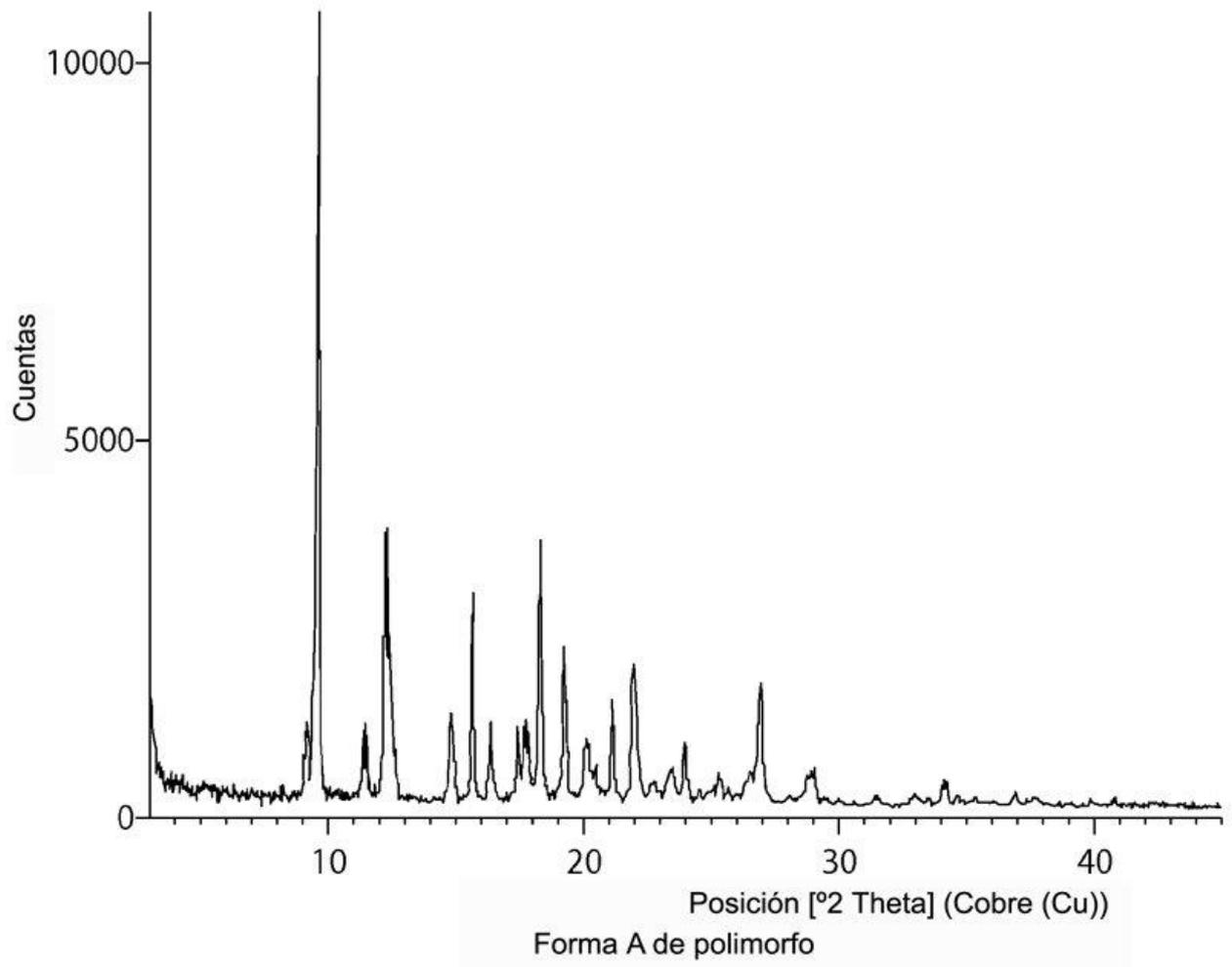


Fig. 1

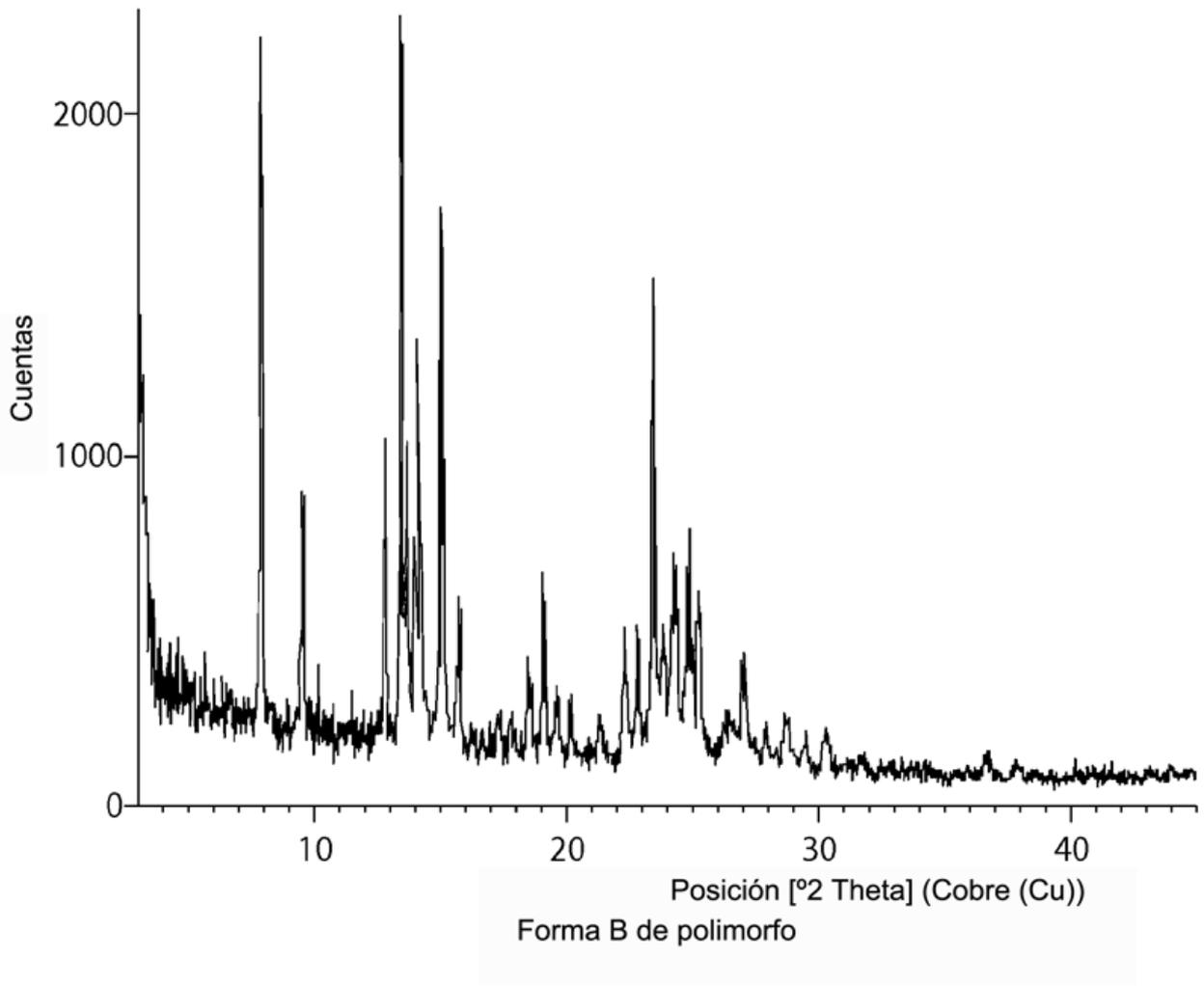


Fig. 2

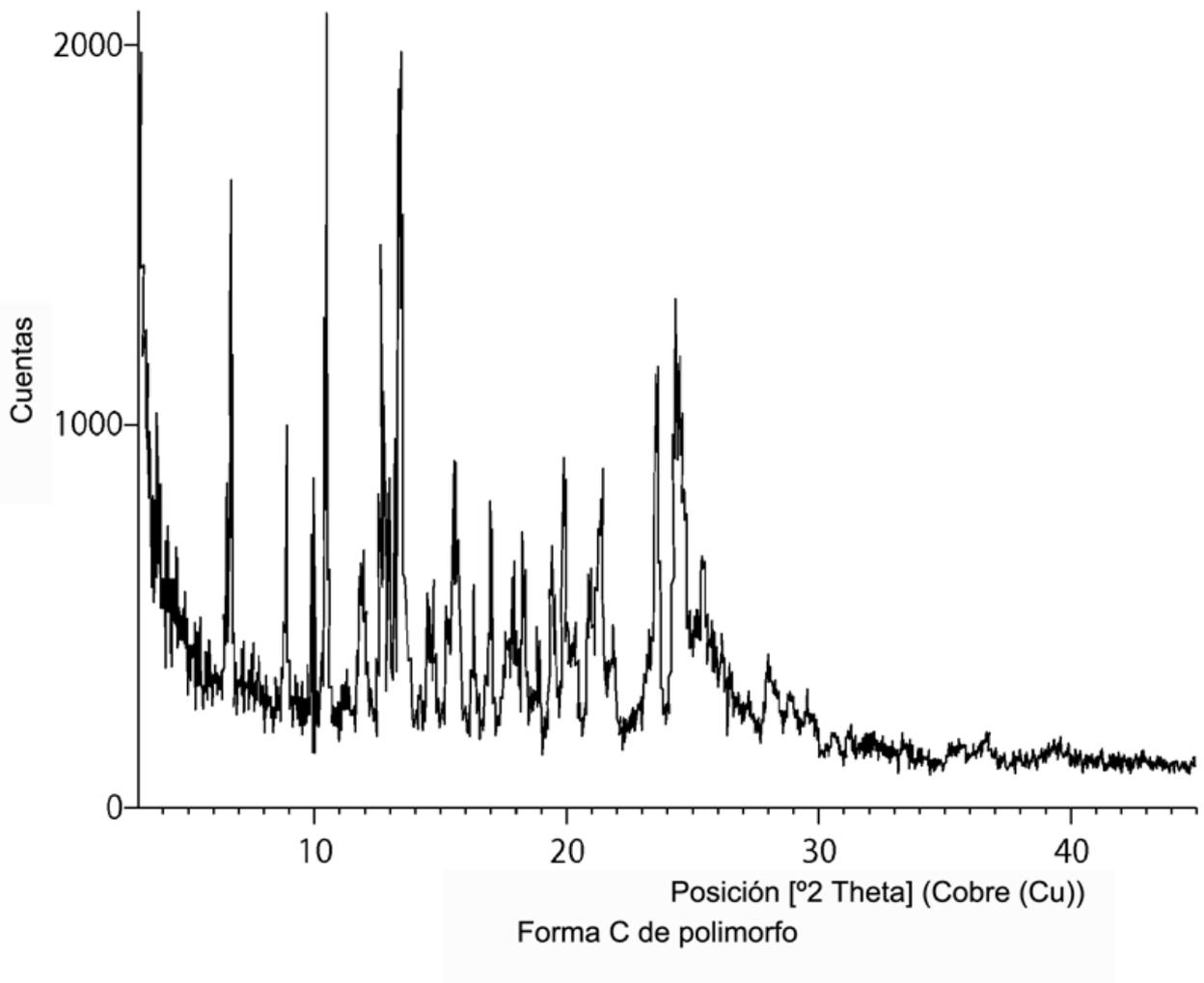


Fig. 3

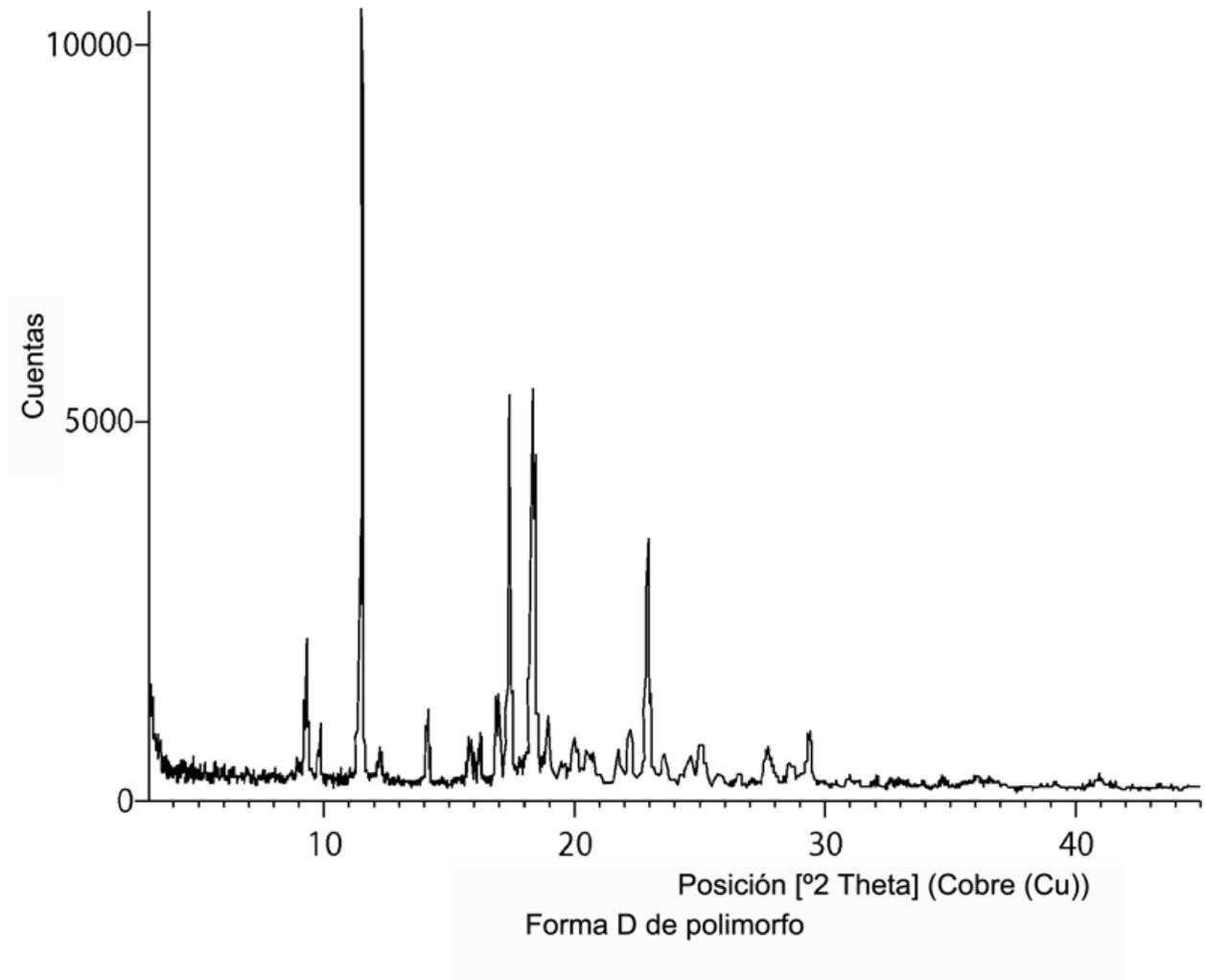


Fig. 4

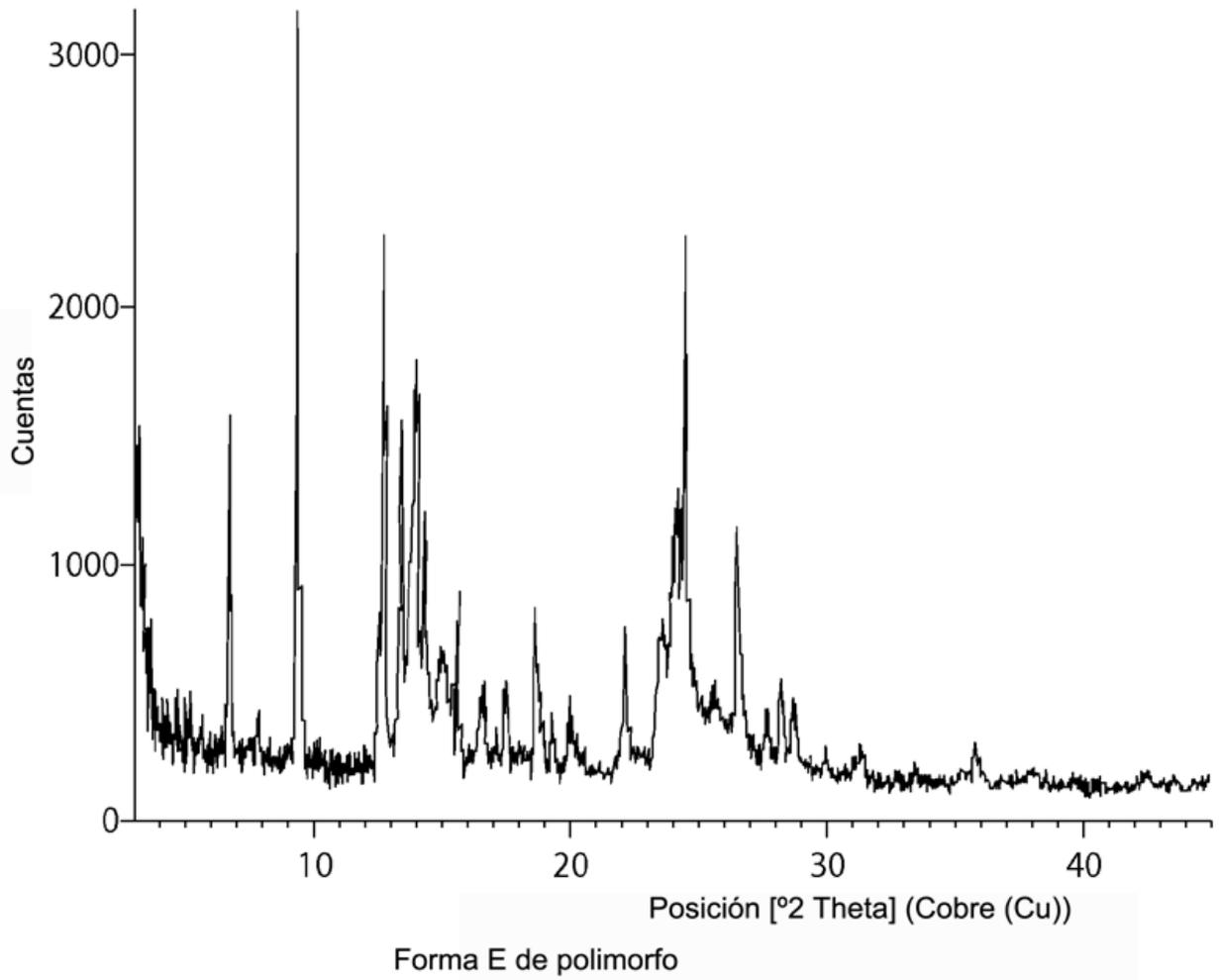


Fig. 5

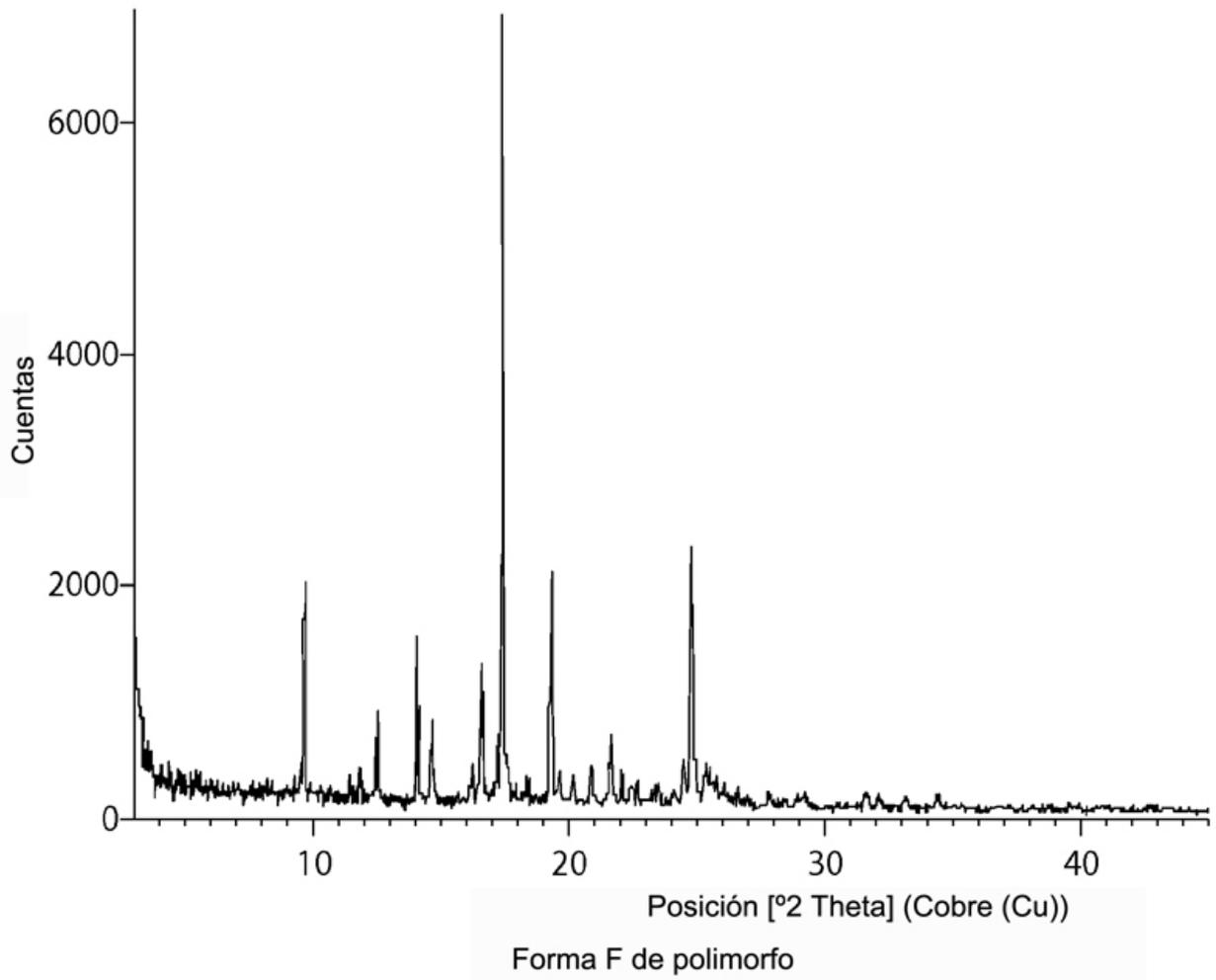
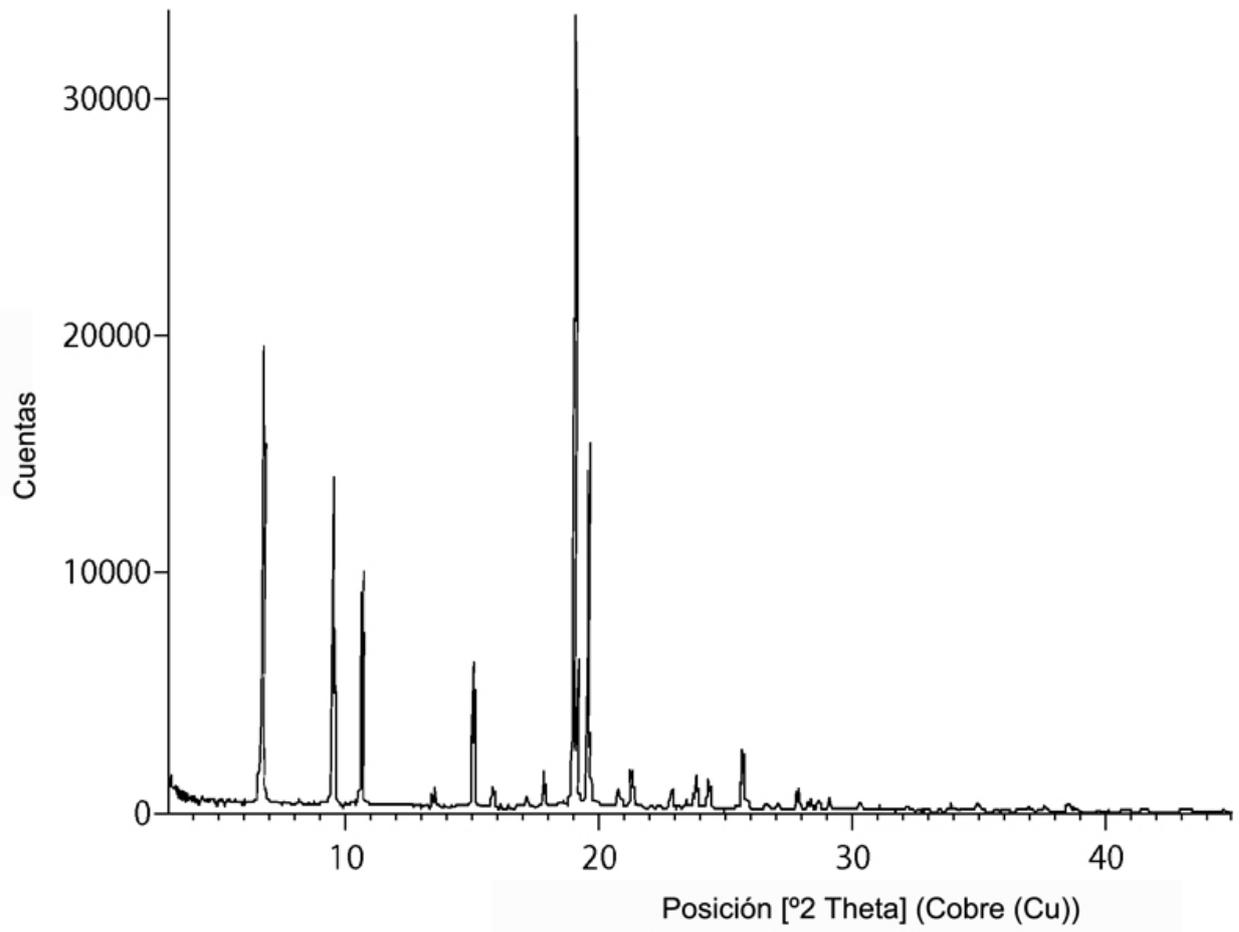
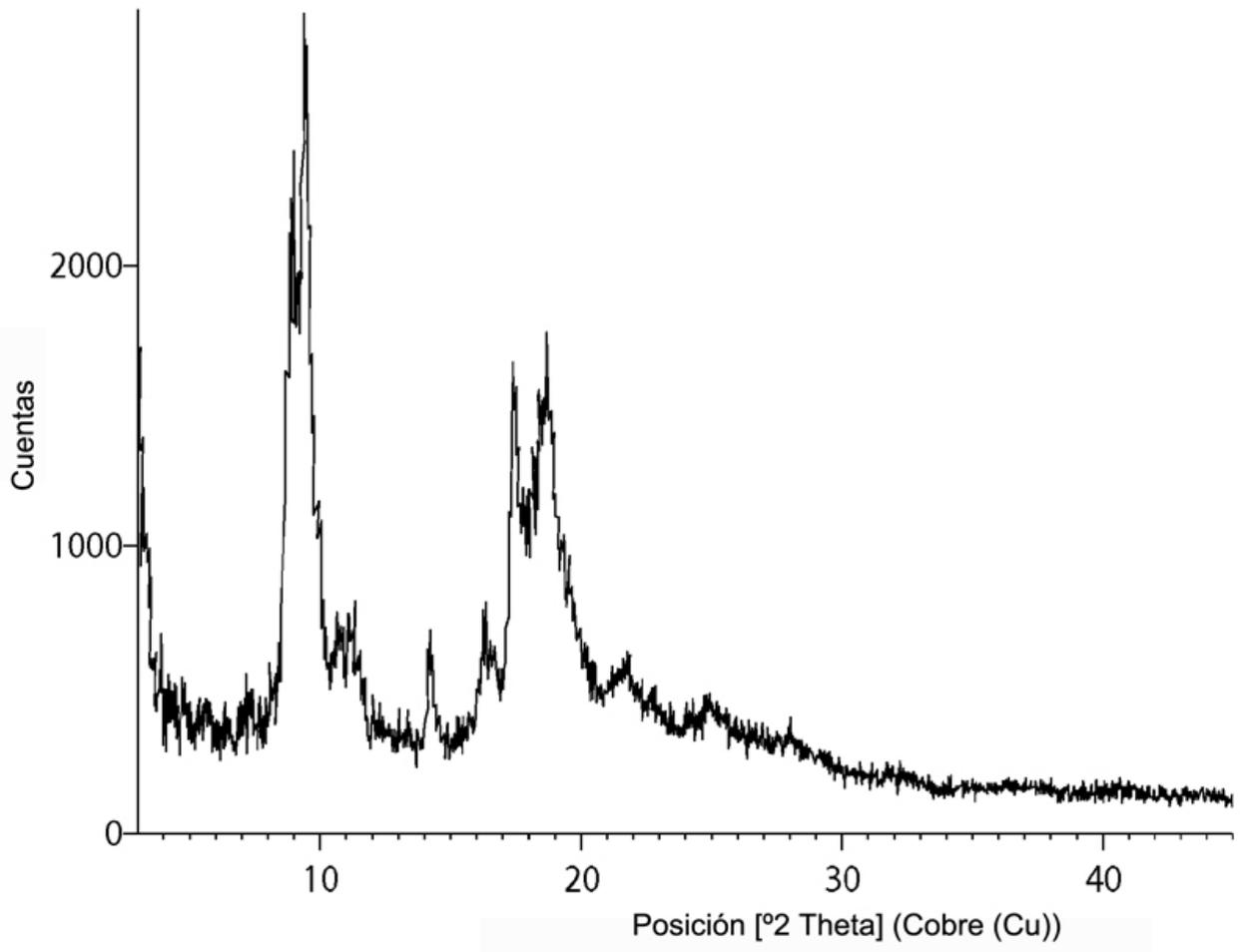


Fig. 6



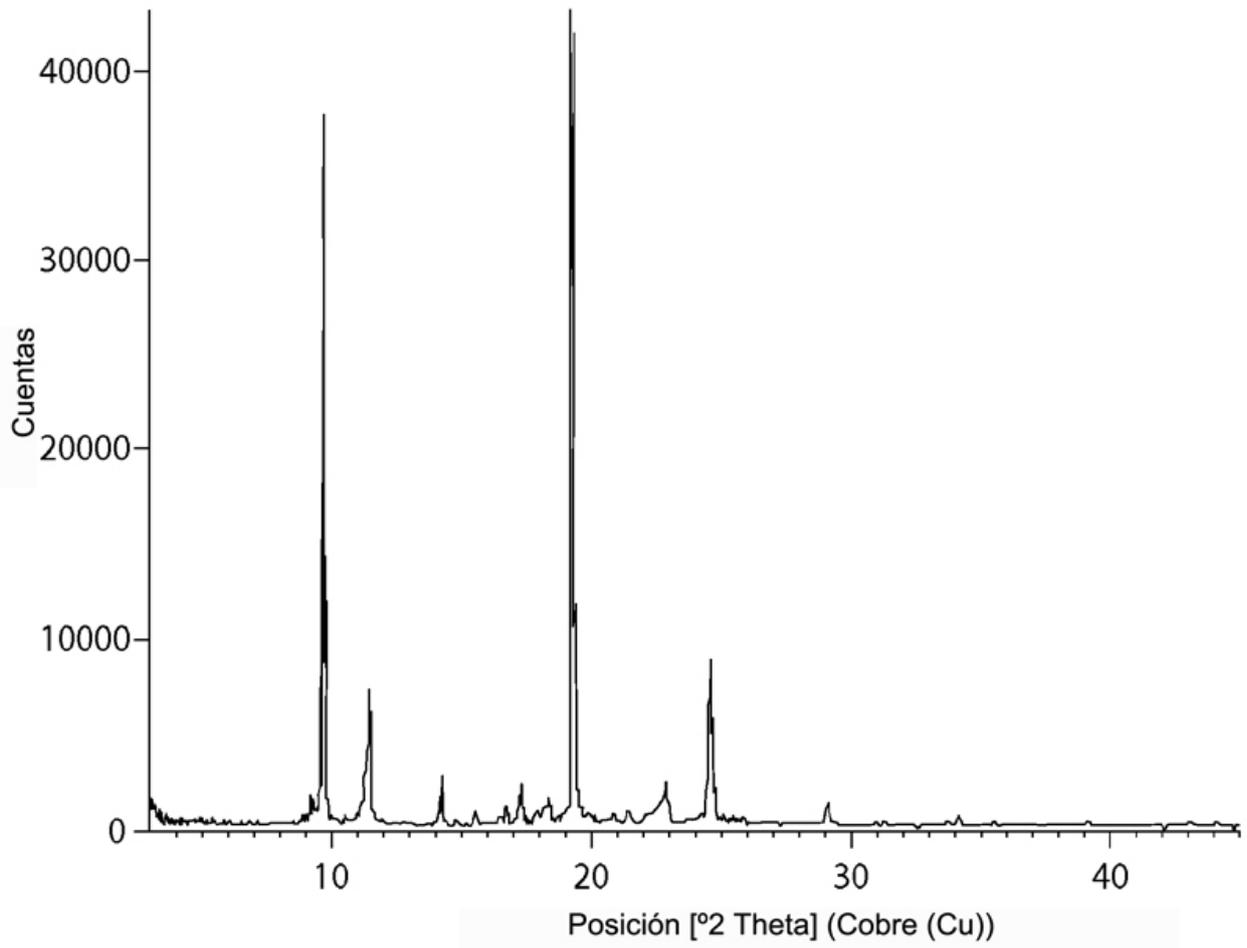
Forma G de polimorfo

Fig. 7



Forma H de polimorfo

Fig. 8



Forma I de polimorfo

Fig. 9

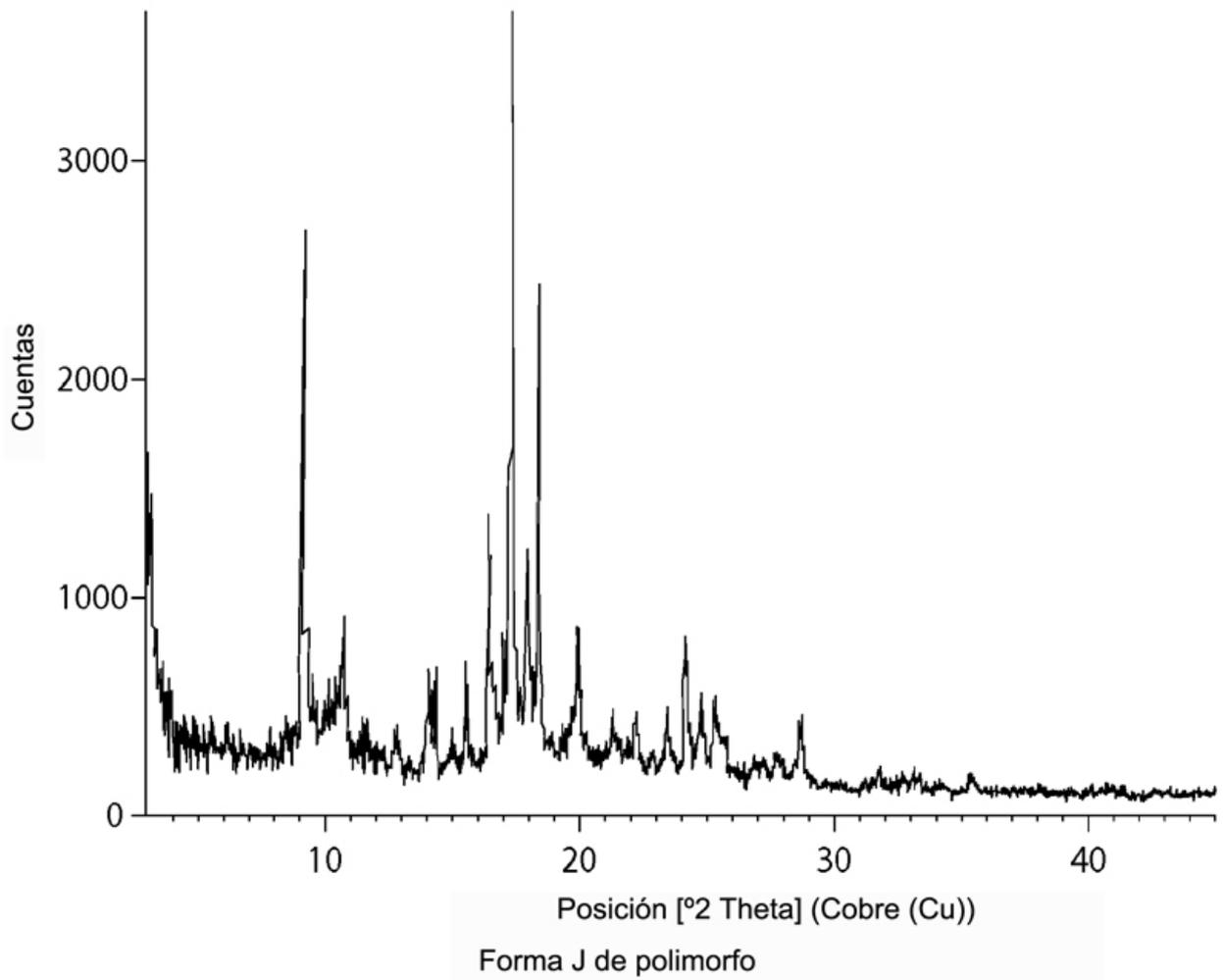
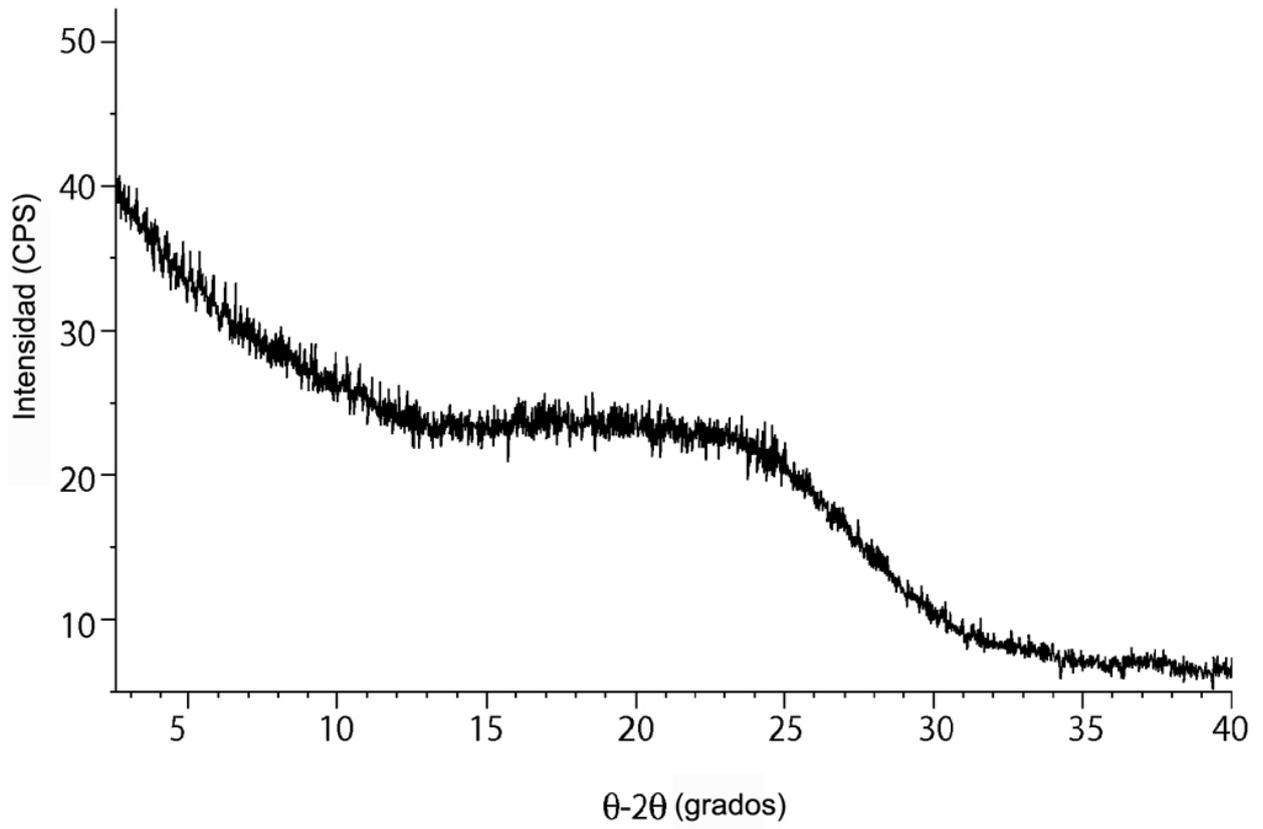
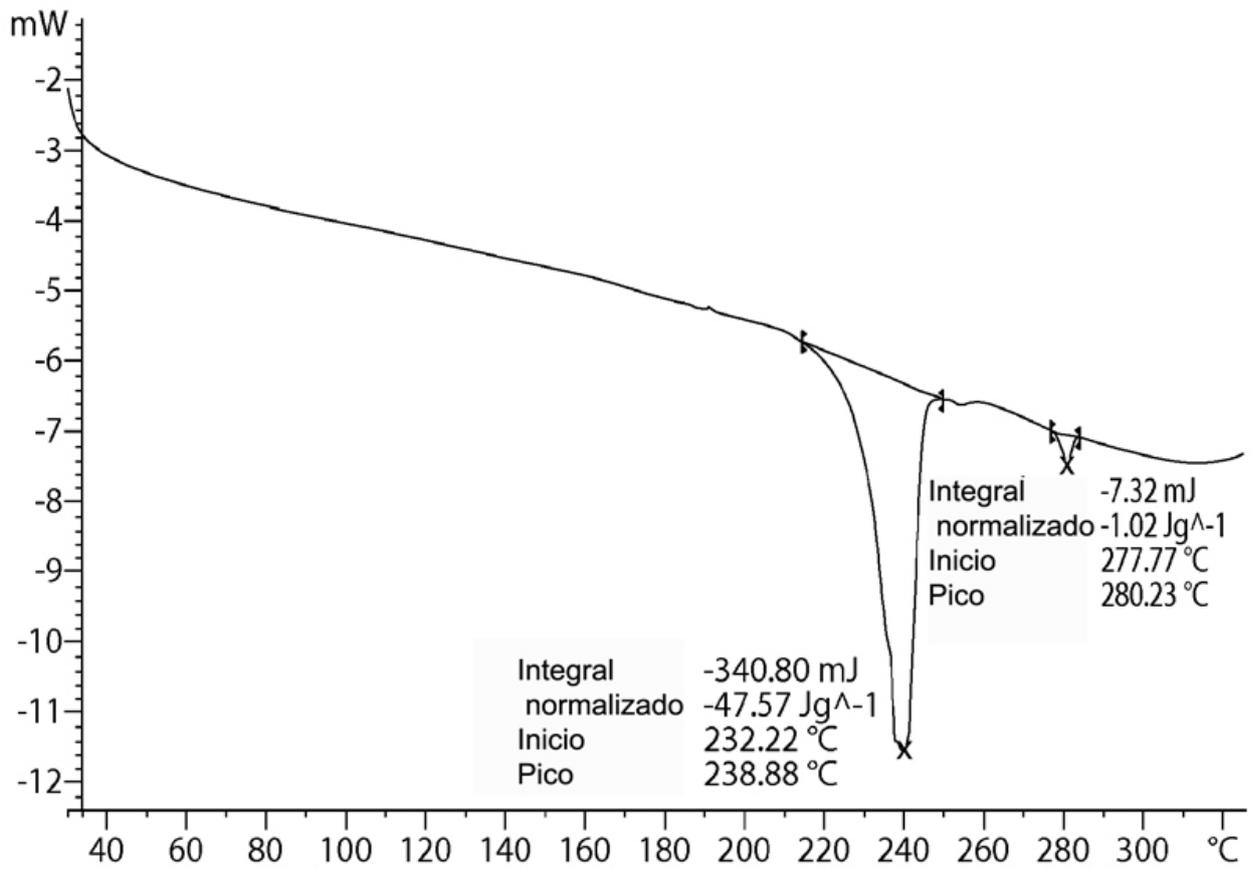


Fig. 10



Compuesto amorfo de fórmula (I)

Fig. 11



Forma A

Fig. 12

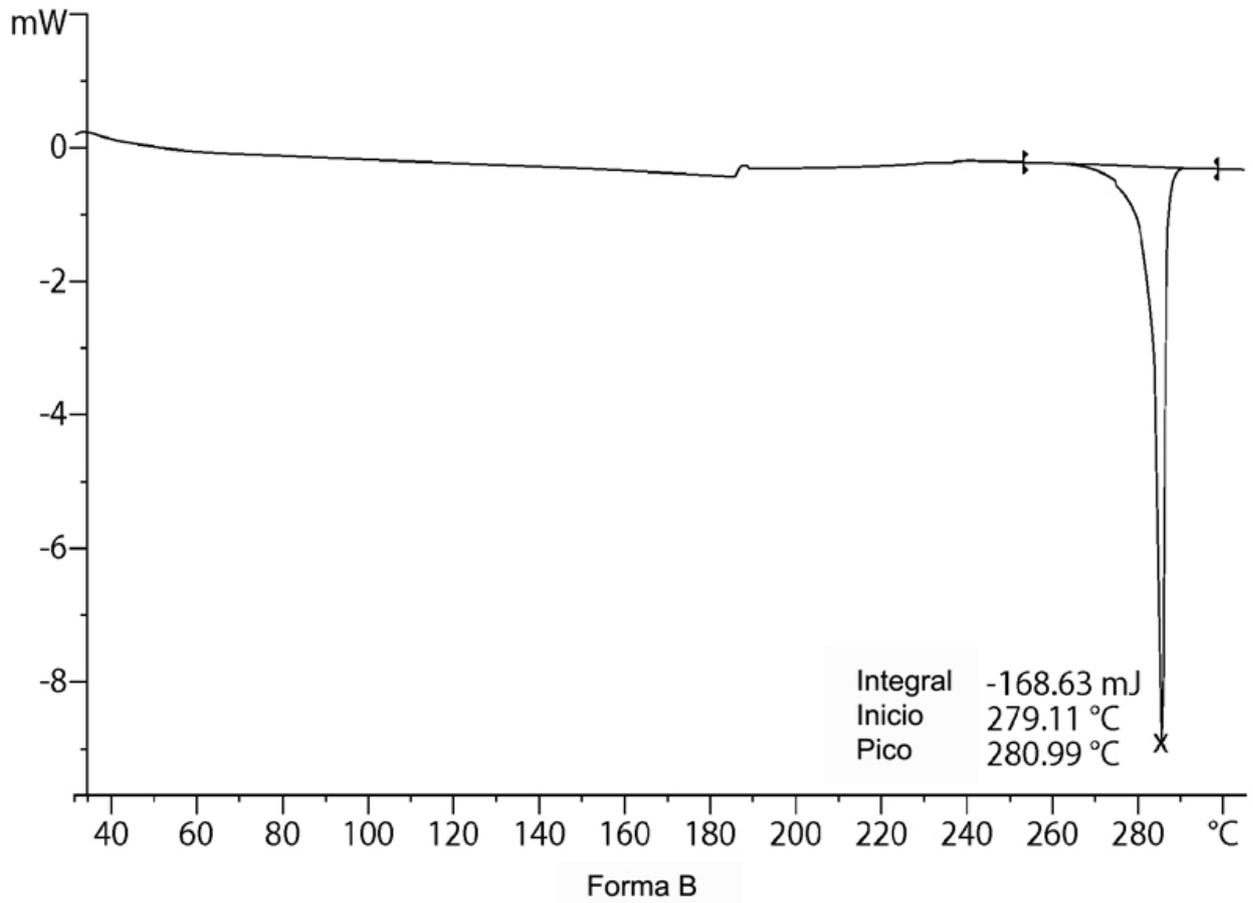


Fig. 13

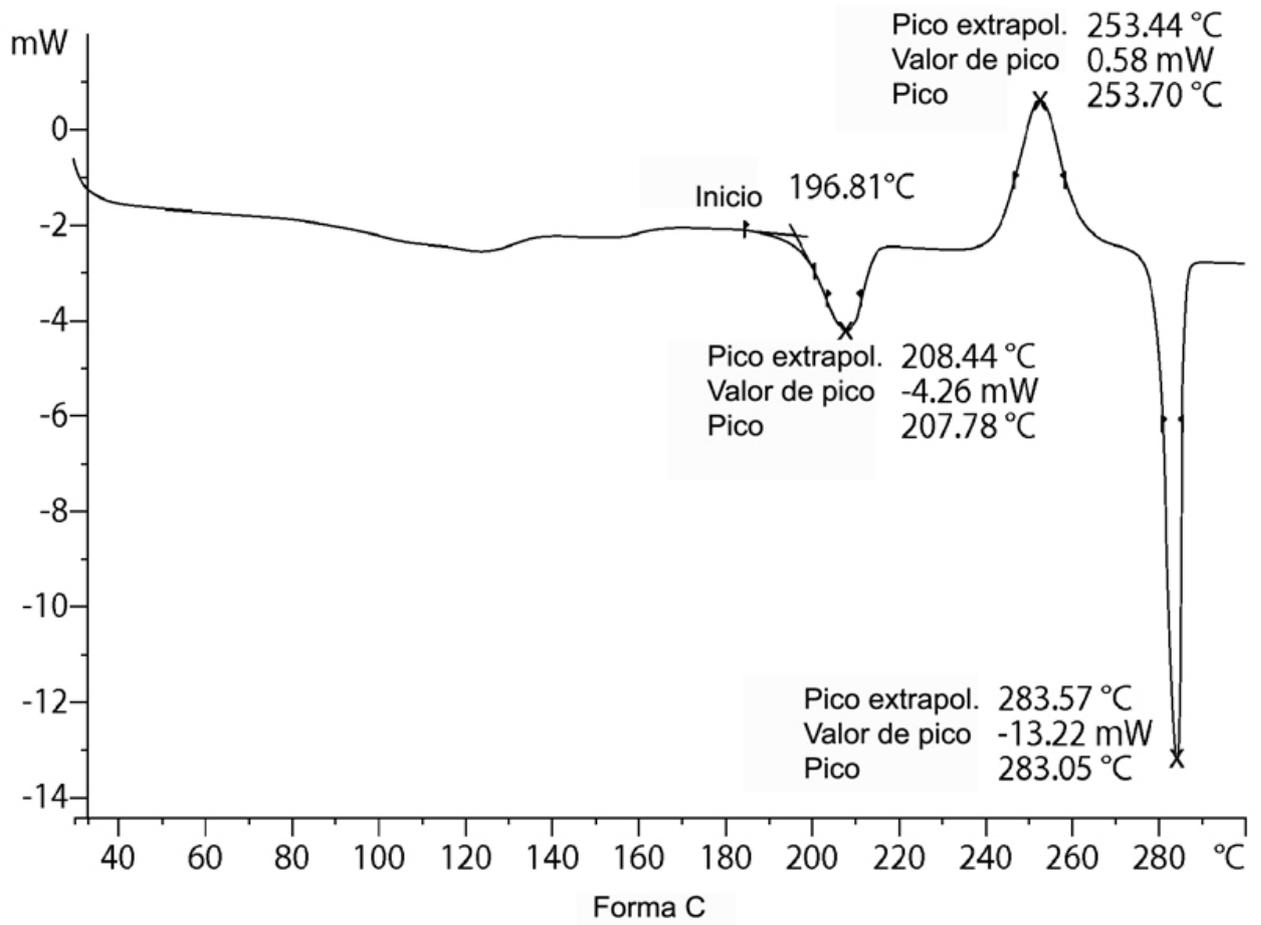


Fig. 14

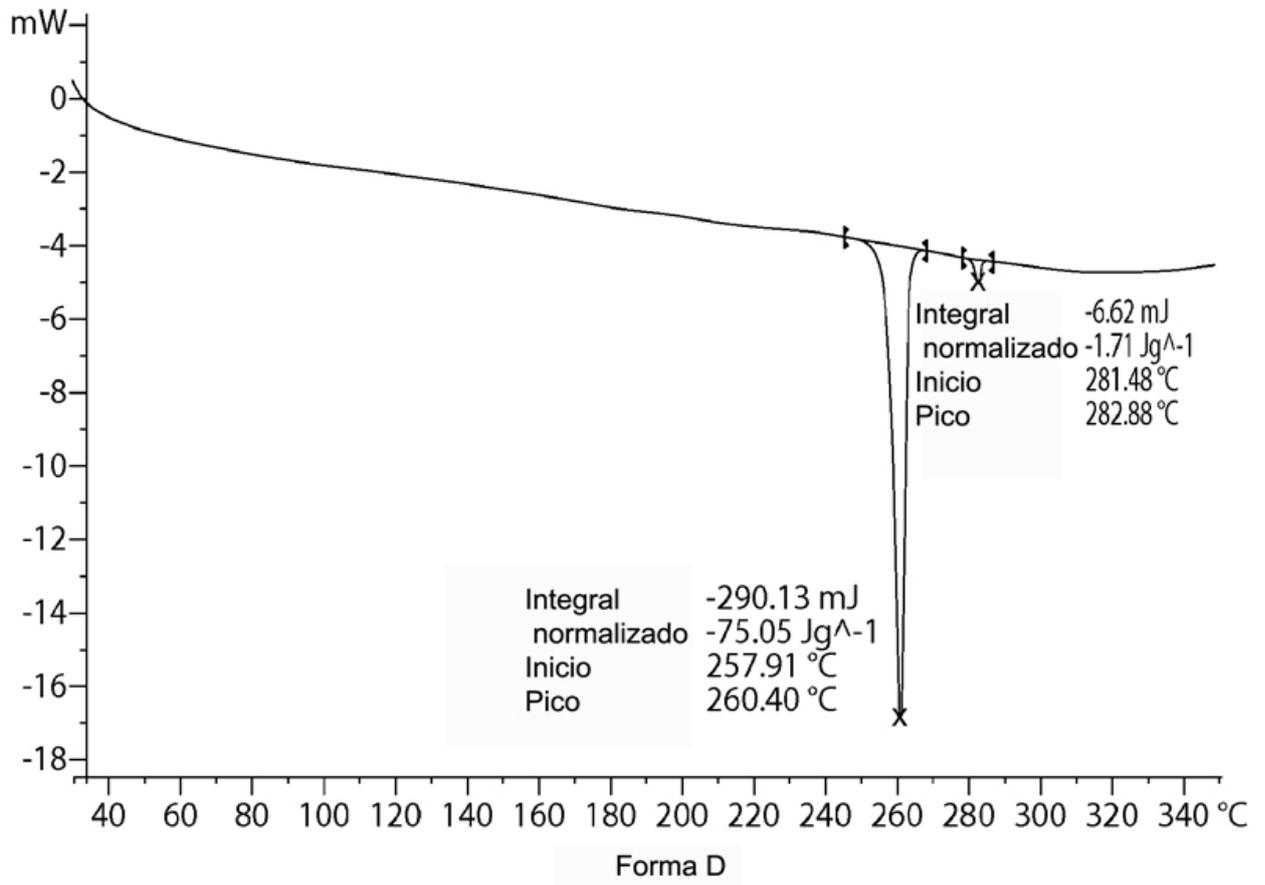


Fig. 15

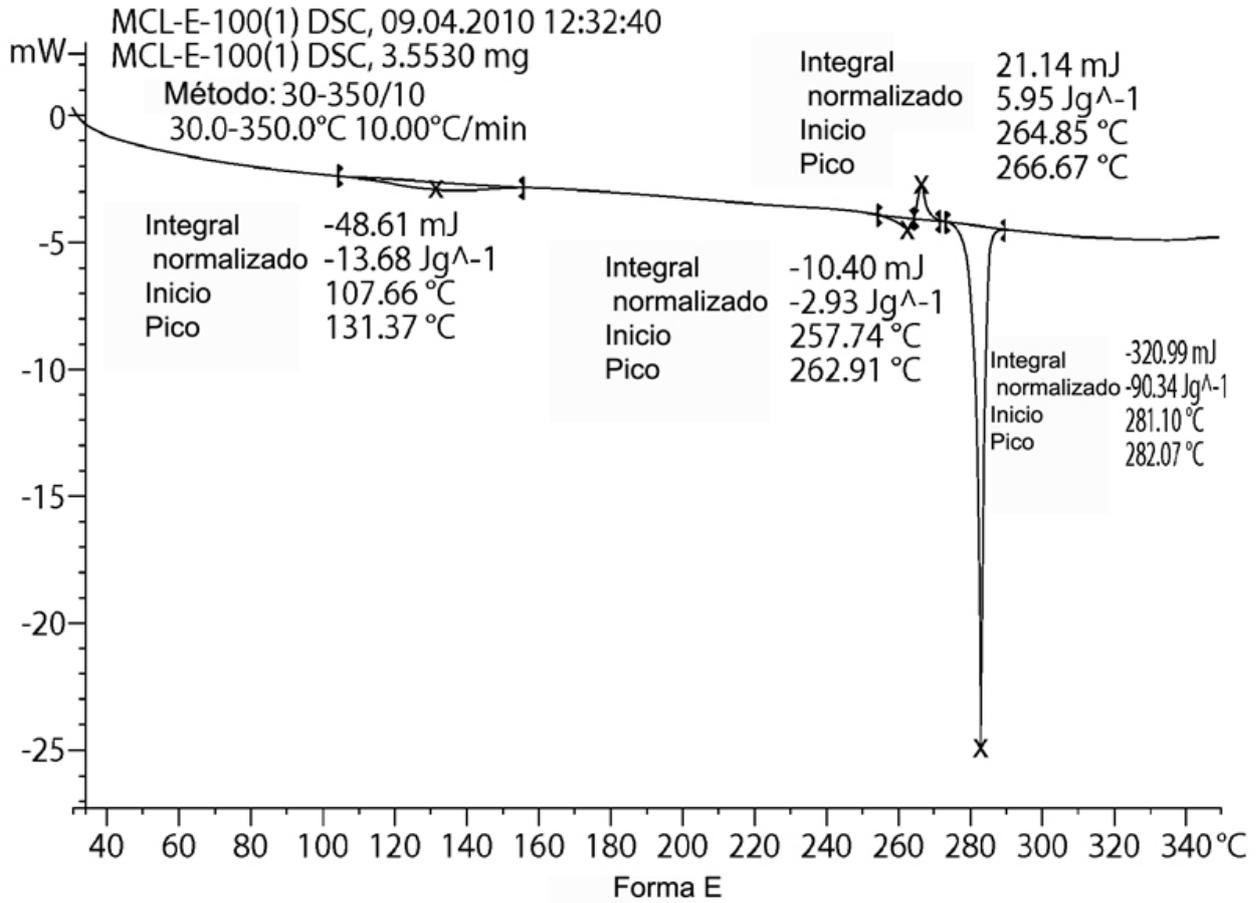


Fig. 16

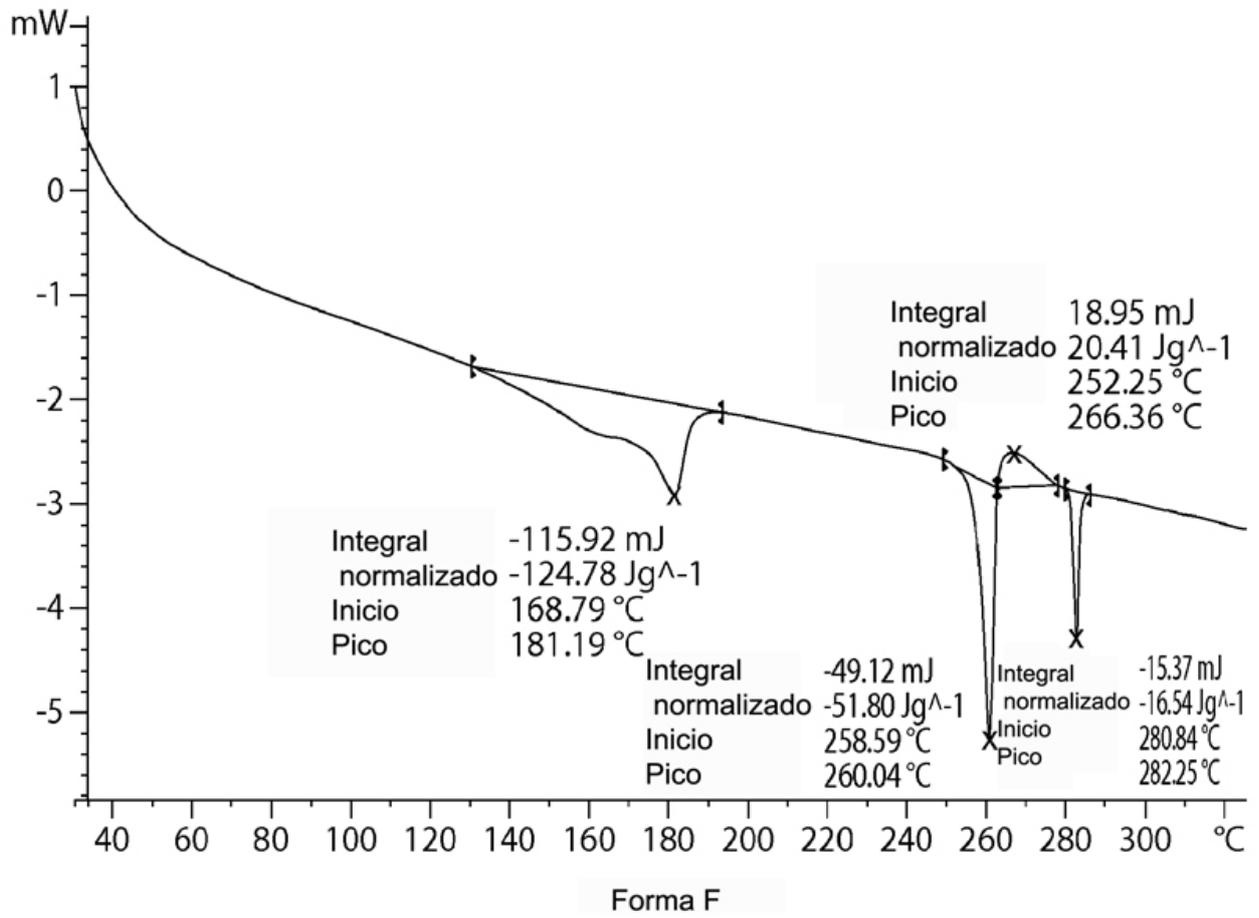


Fig. 17

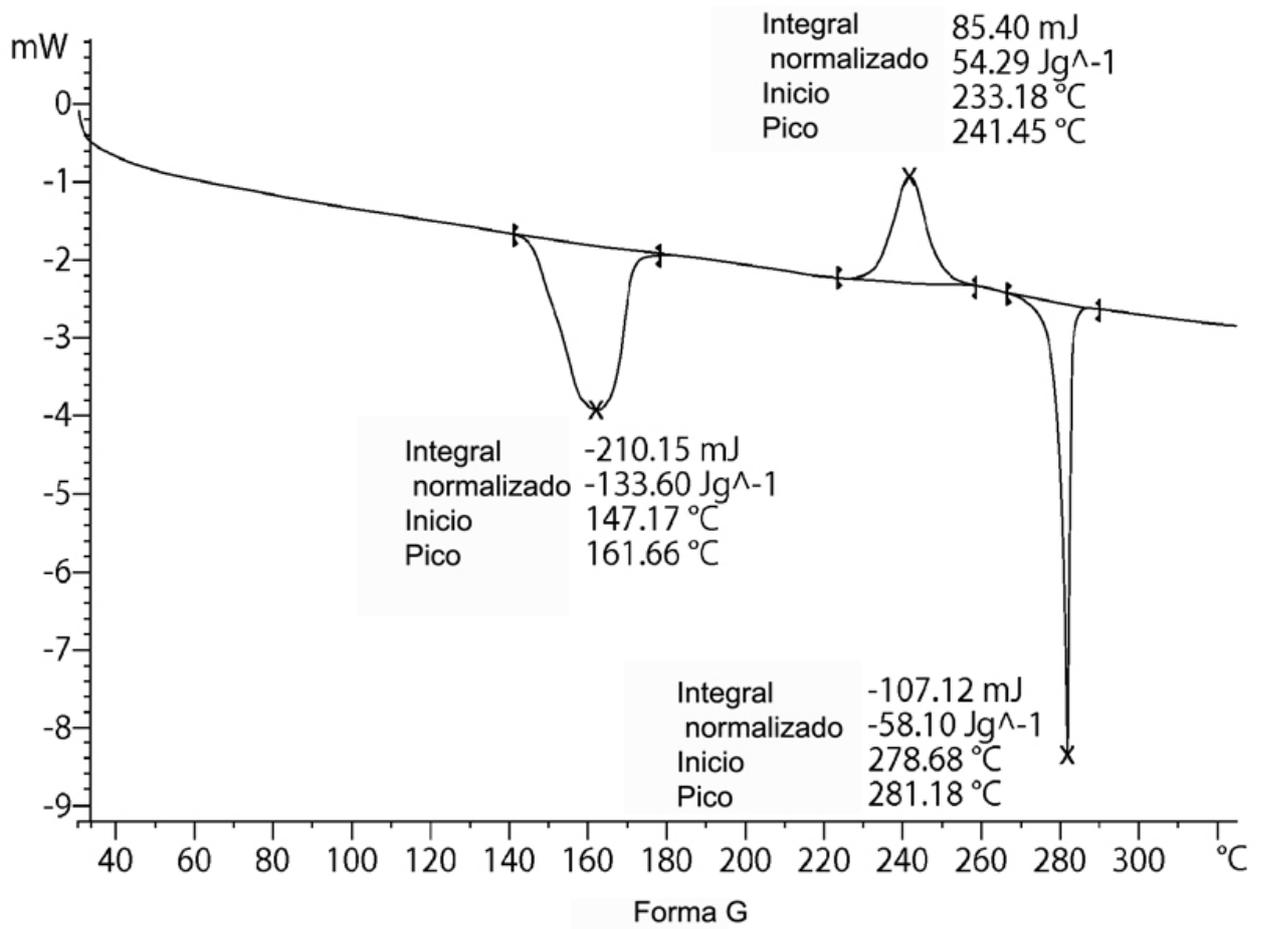


Fig. 18

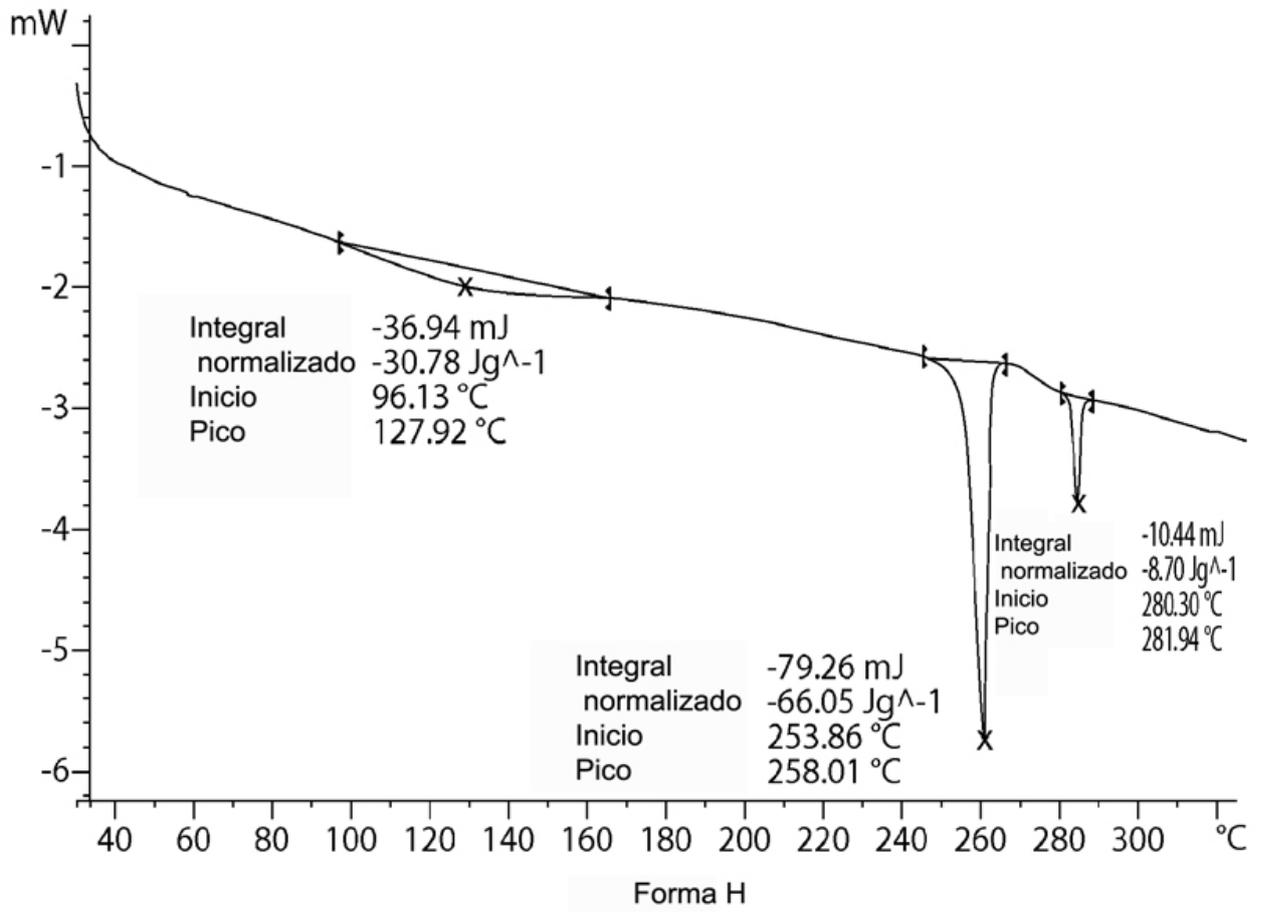
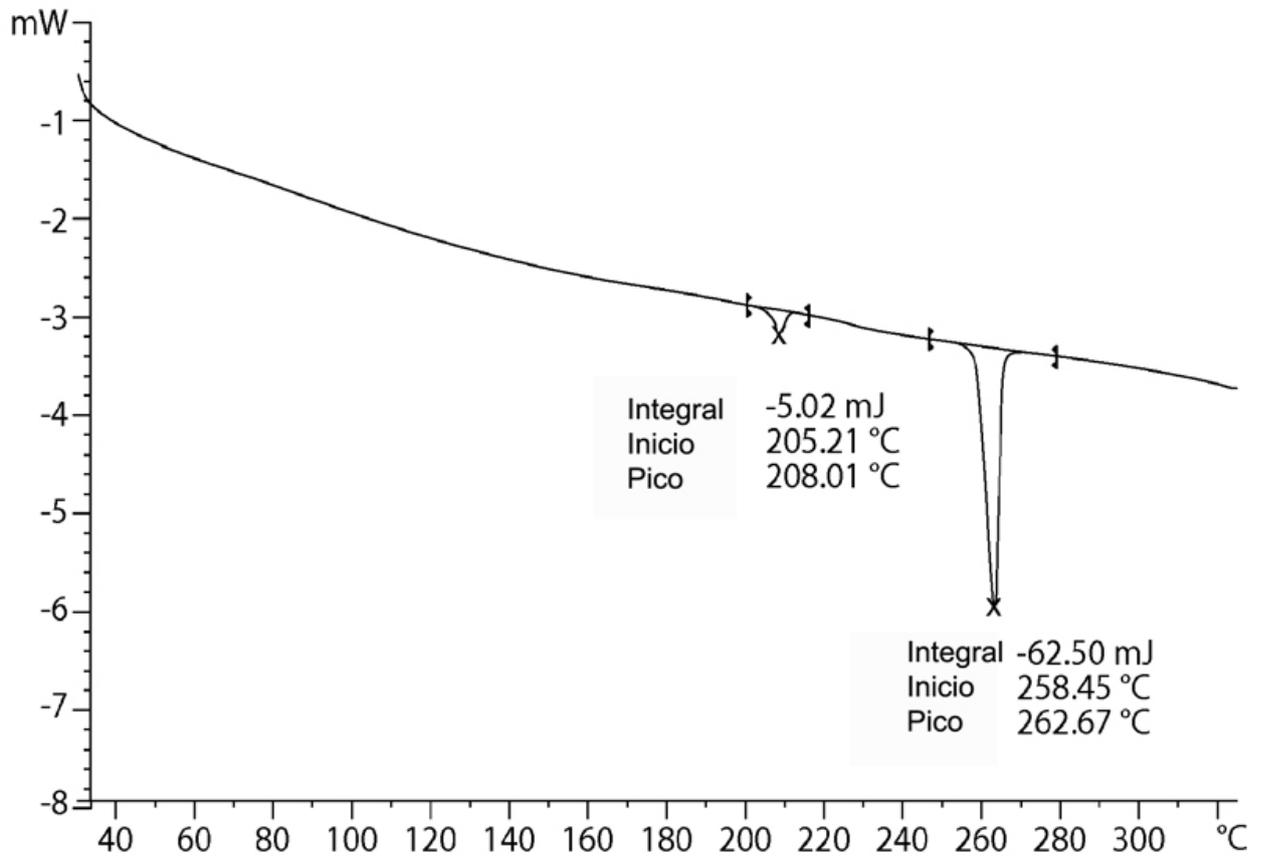


Fig. 19



Forma I

Fig. 20

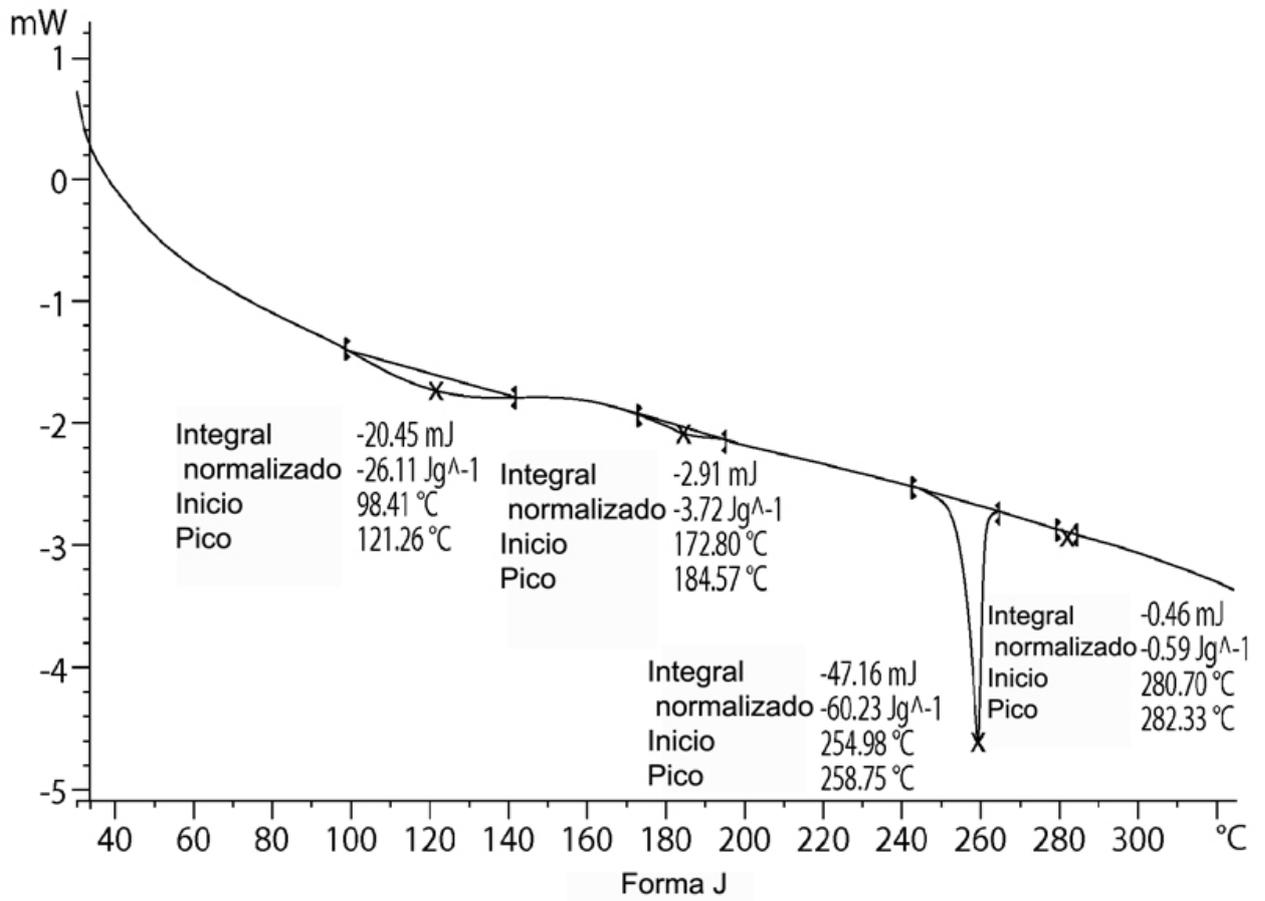
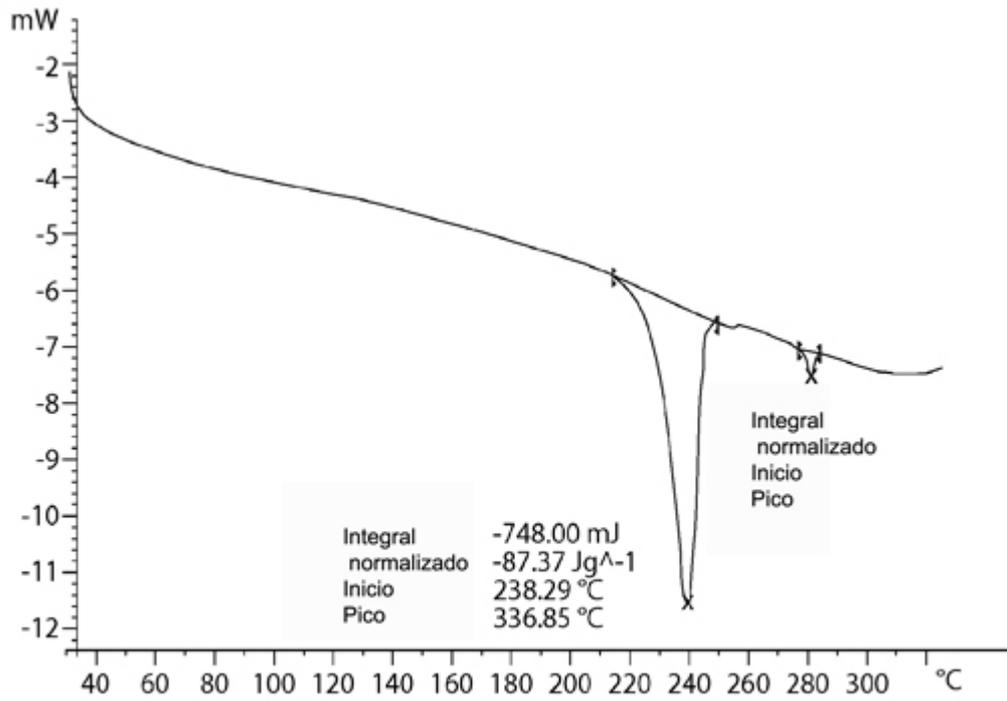
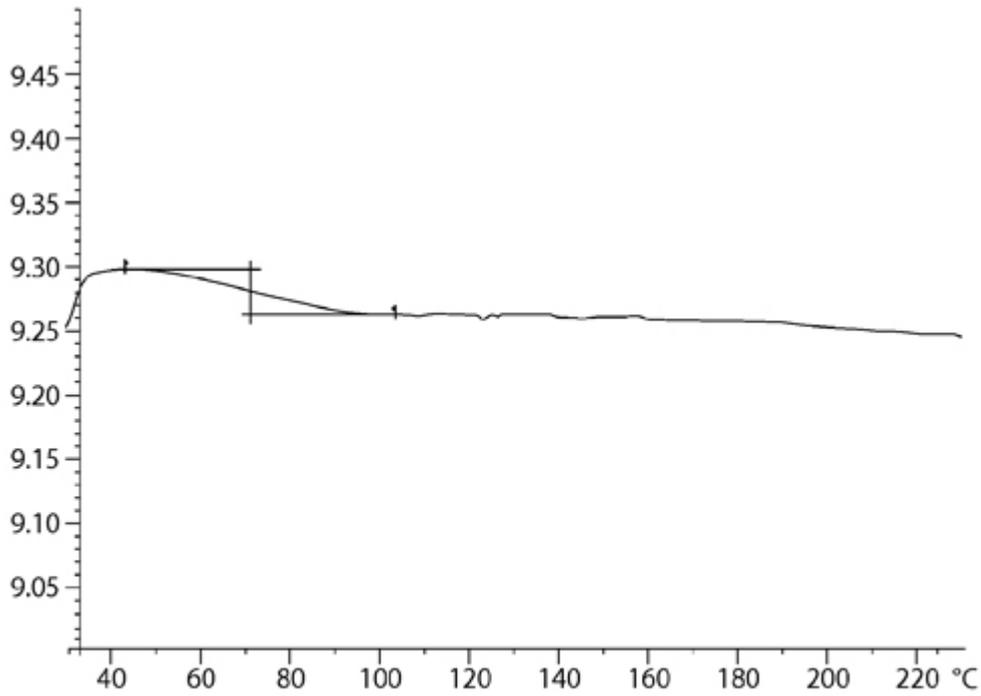


Fig. 21



DSC de forma A



TGA de forma A

Fig. 22

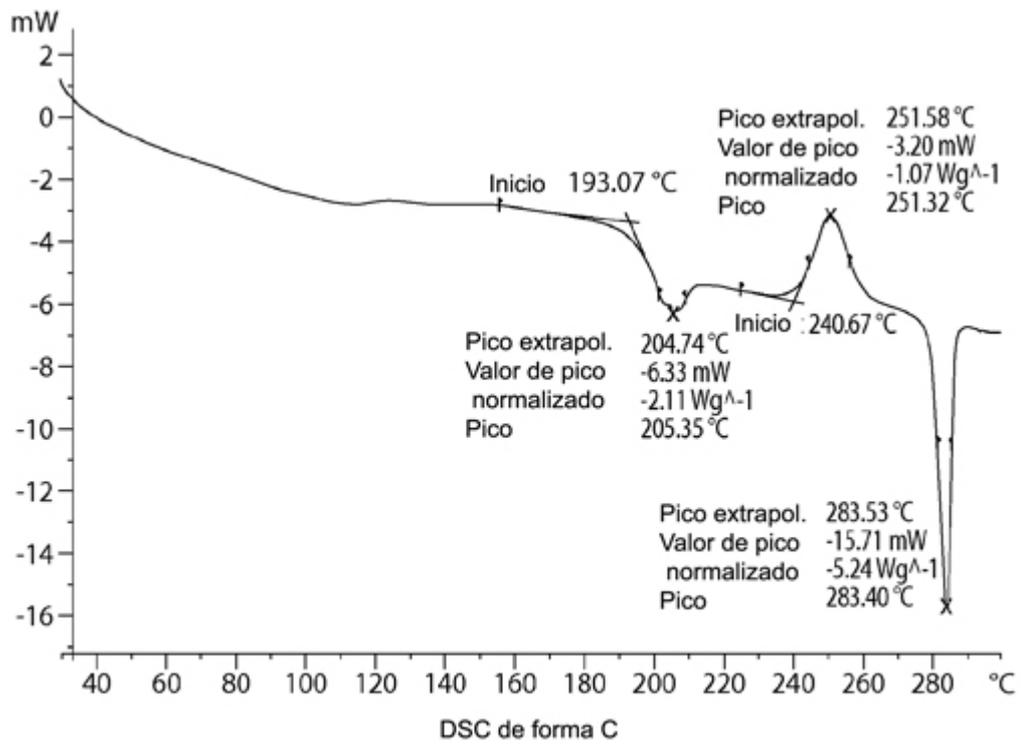
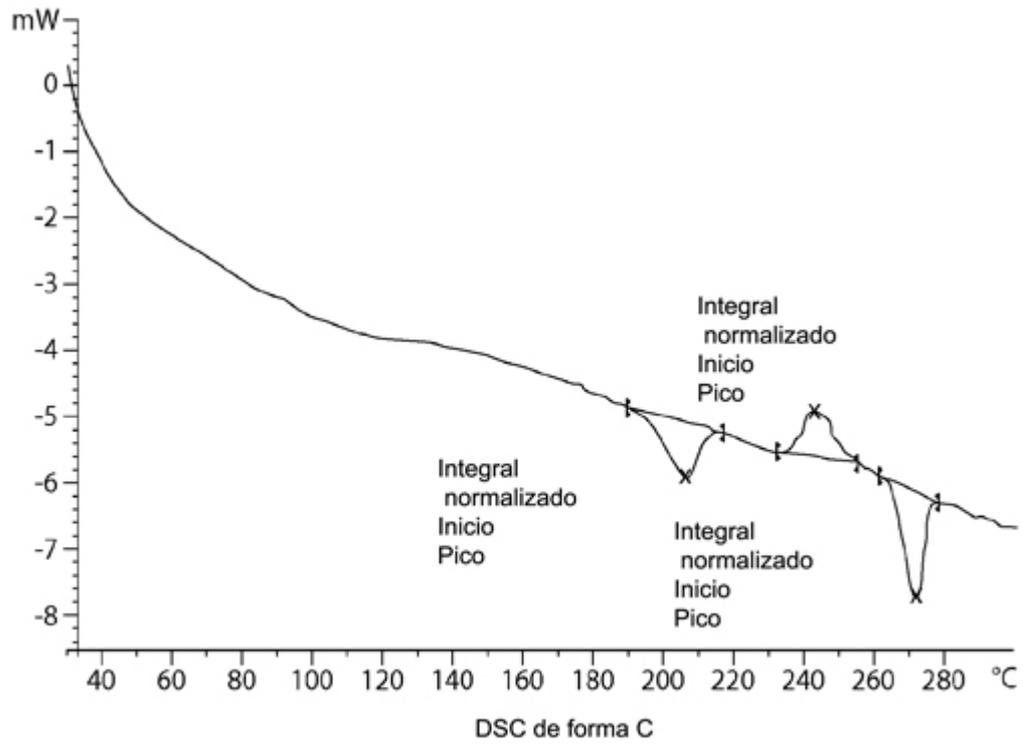
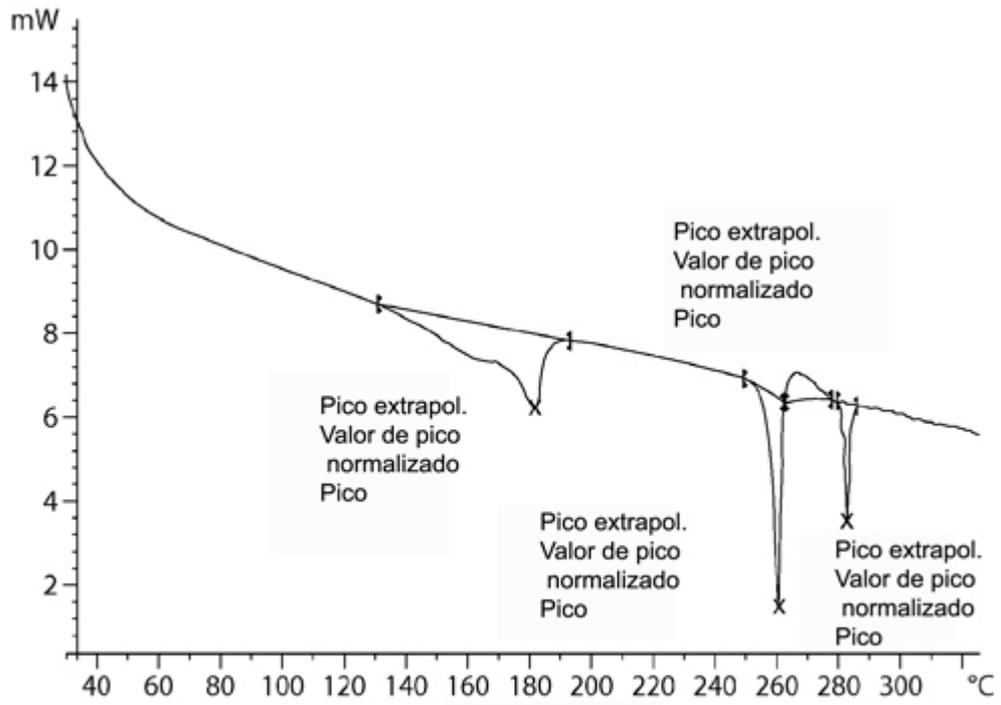
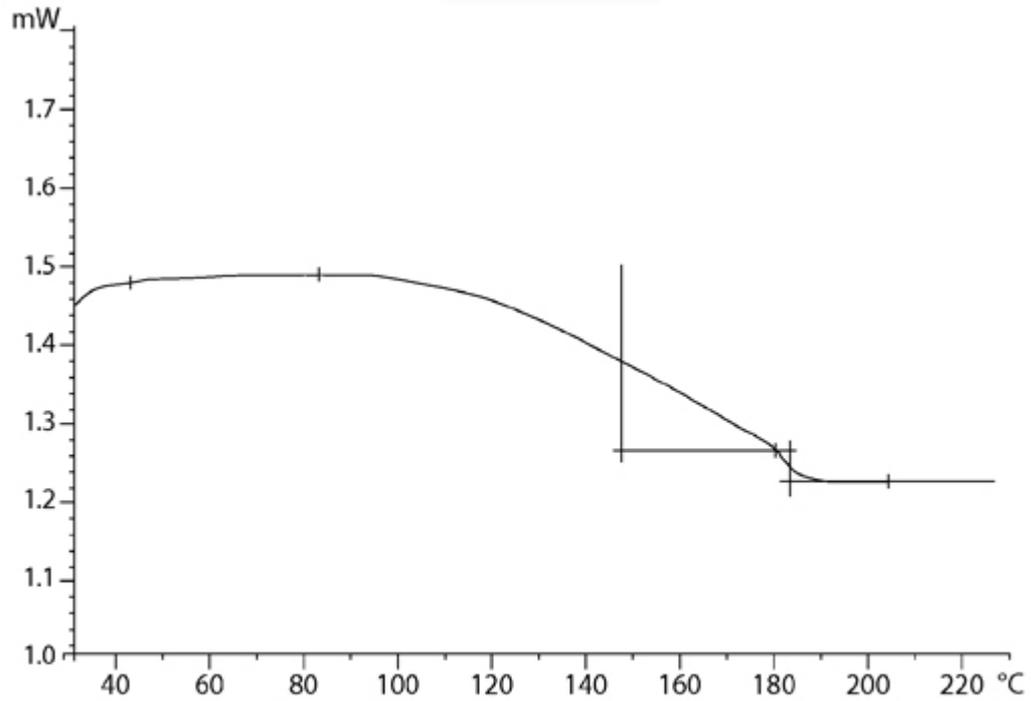


Fig. 23



DSC de forma F



TGA de forma F

Fig. 24

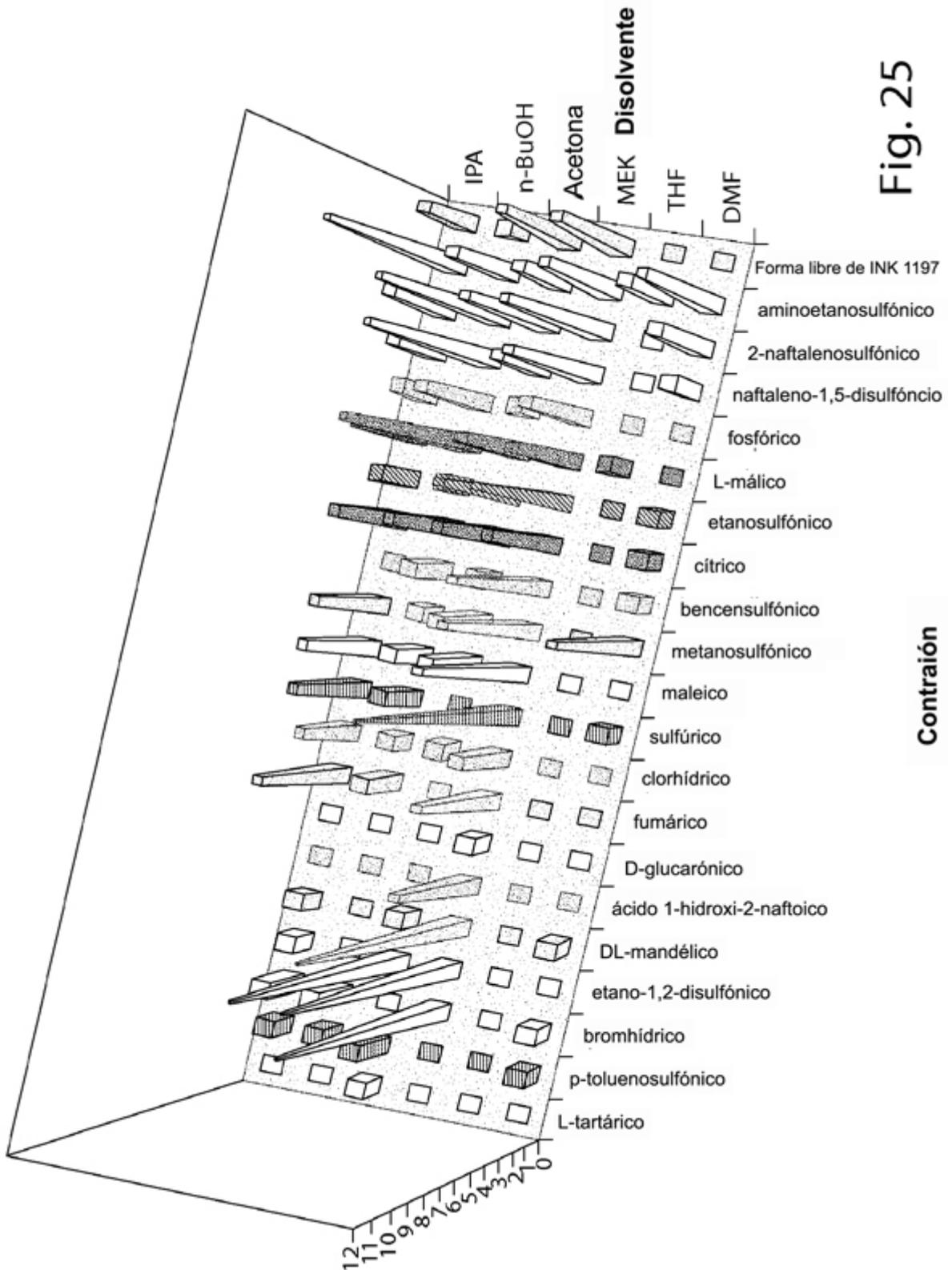
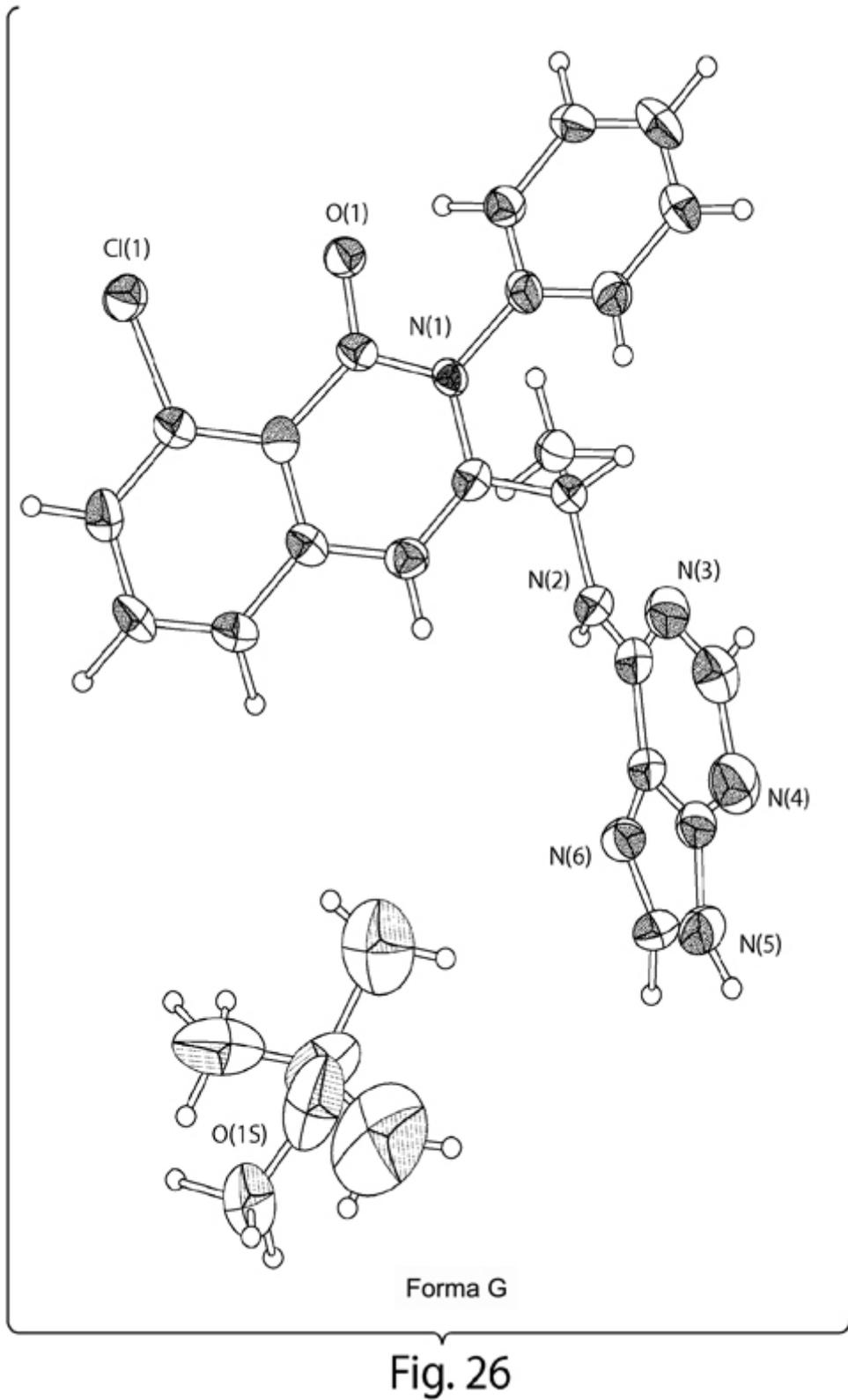


Fig. 25



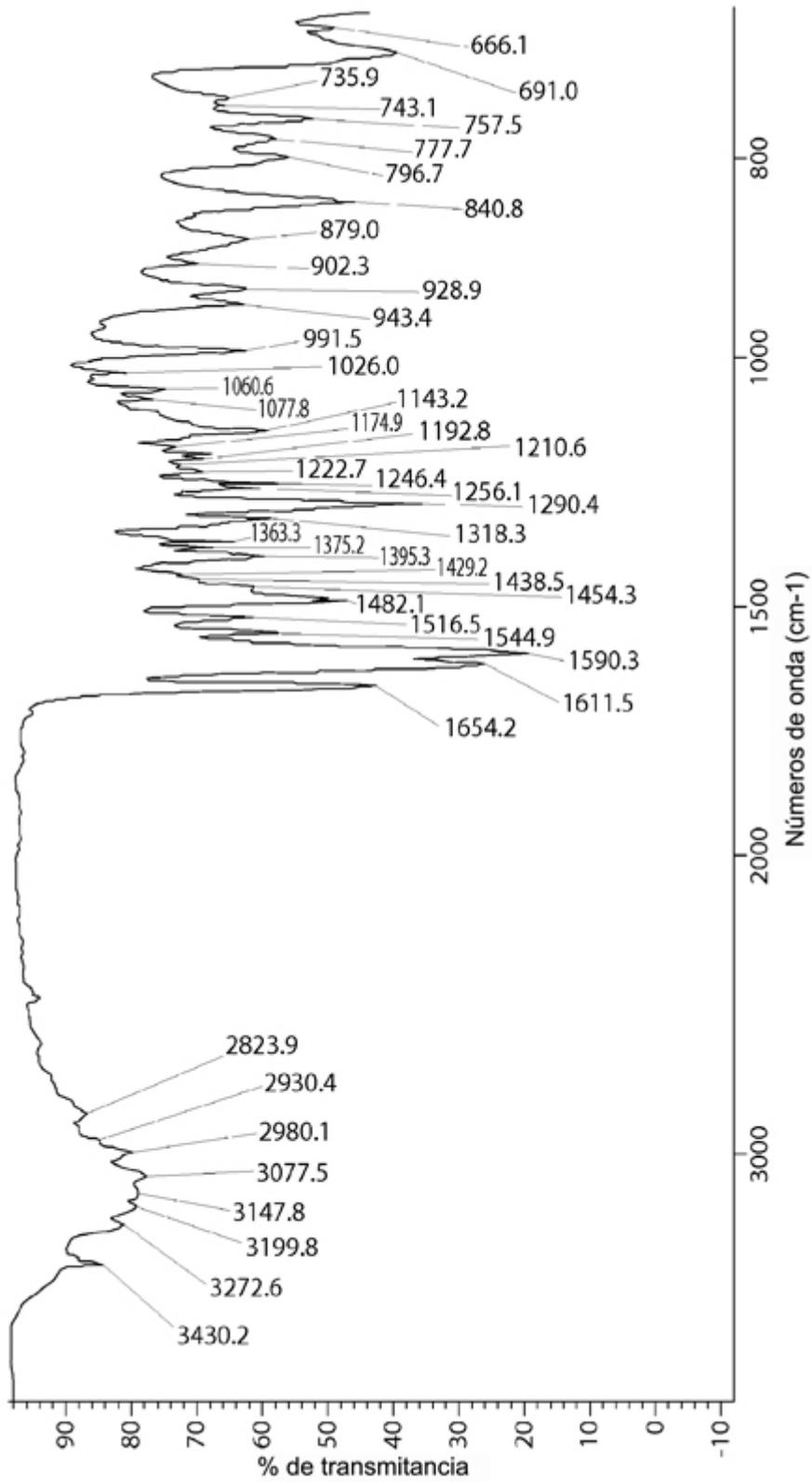


Fig. 27

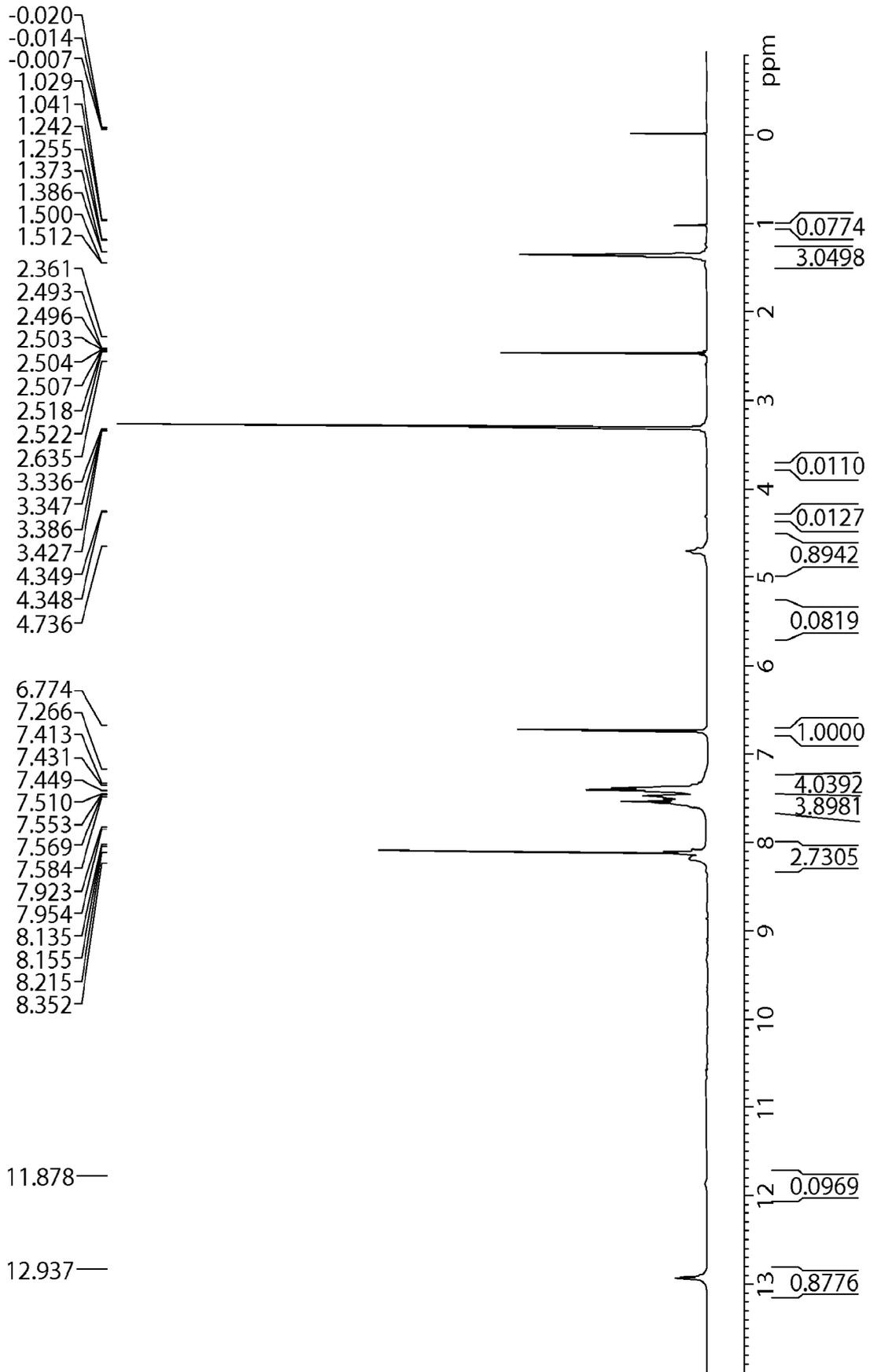


Fig. 28

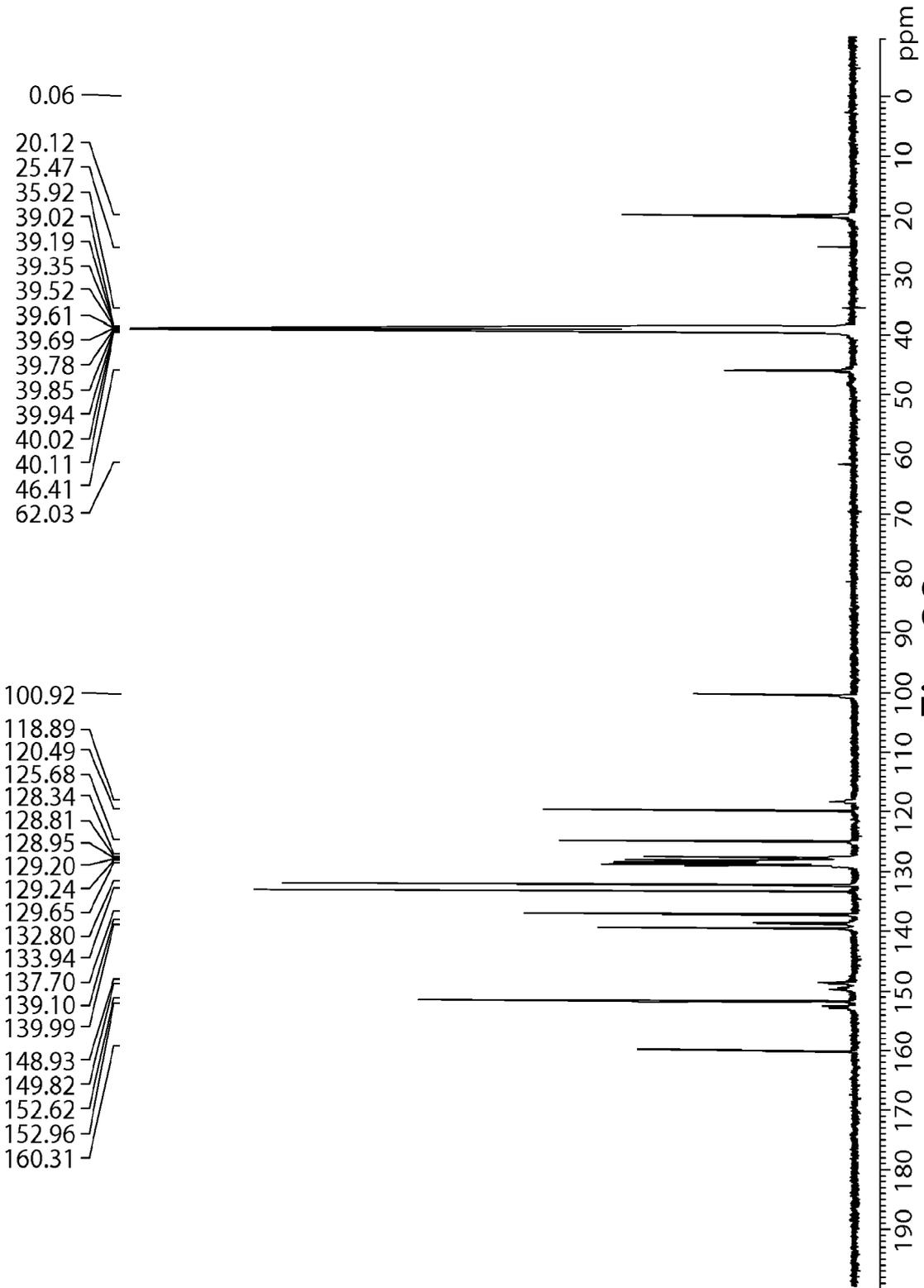


Fig. 29

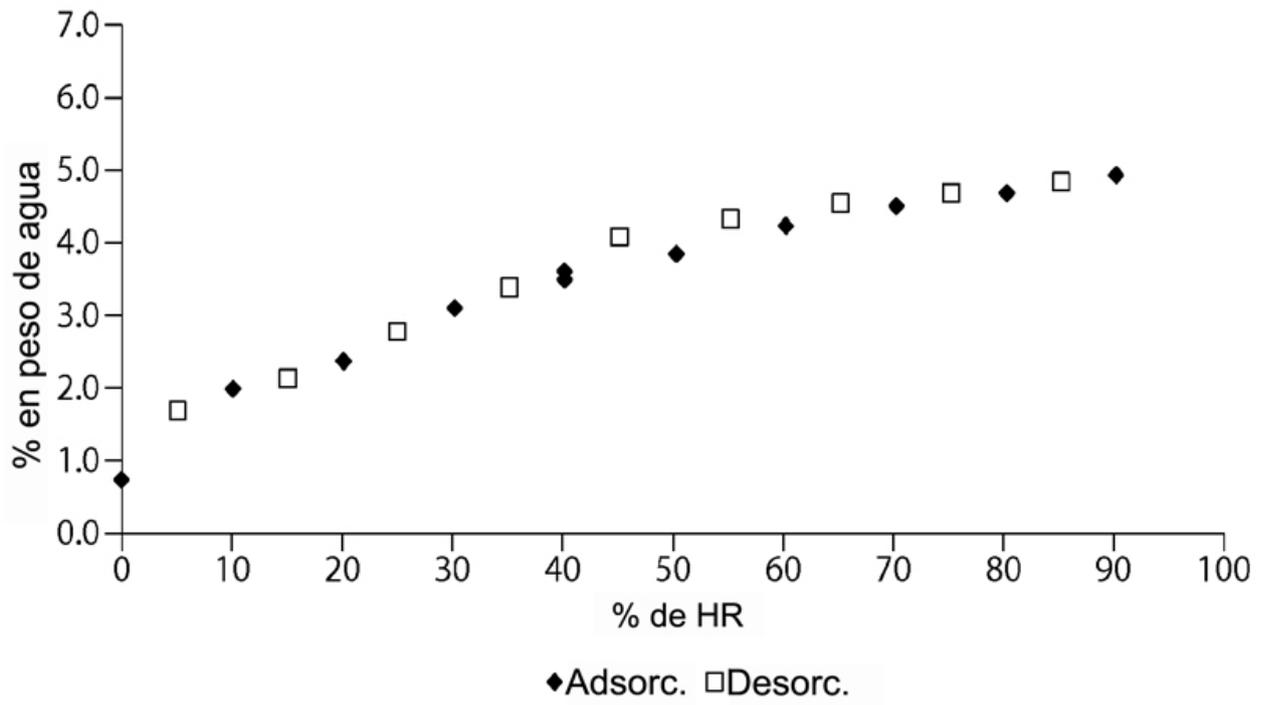


Fig. 30

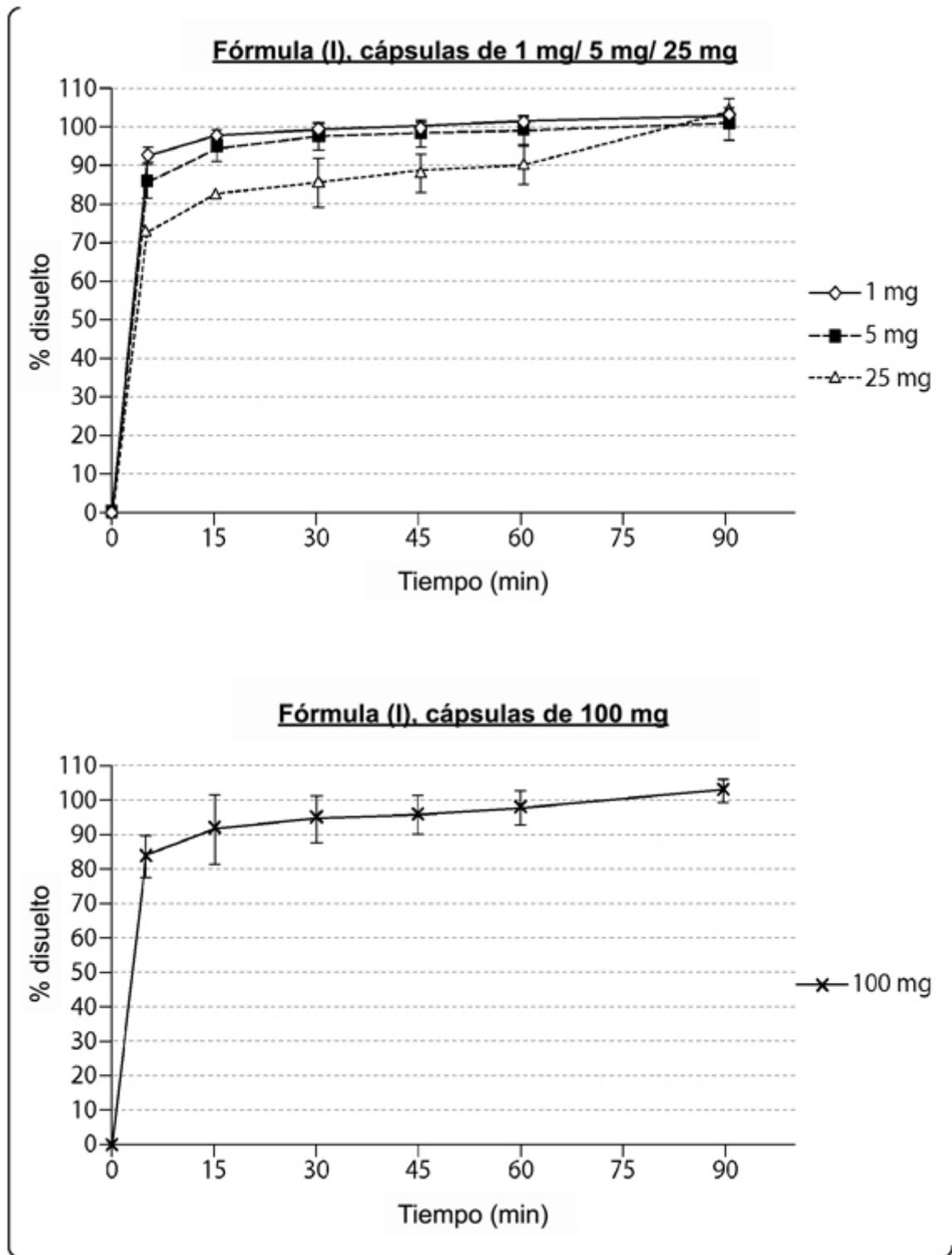


Fig. 31