

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 230**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2011 PCT/US2011/061678**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2012 WO12071336**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2011 E 11791401 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2643322**

54 Título: **Sales y formas cristalinas de un agente inductor de apoptosis**

30 Prioridad:

23.11.2010 US 416656 P

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

28.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CATRON, NATHANIEL D.;
CHEN, SHUANG;
GONG, YUCHUAN y
ZHANG, GEOFF G.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 644 230 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

Sales y formas cristalinas de un agente inductor de apoptosis

5 También se hace referencia cruzada, sin reivindicar el beneficio de la prioridad o admisión en cuanto al estado de la técnica anterior, a la siguiente solicitud de patente estadounidense pendiente que contiene la materia relacionada con la presente solicitud: Núm. de serie 12/787,682 (publicada como documento U.S. 2010/0305122) titulada "Apoptosis-inducing Agents for the Treatment of Cancer and Immune and Autoimmune Diseases".

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a sales y formas cristalinas de un agente inductor de apoptosis, a formas de dosificación farmacéuticas que comprenden dichas sales y formas cristalinas, a procedimientos para preparar sales y formas cristalinas y a tales sales y formas cristalinas para su uso en métodos para tratar enfermedades caracterizadas por la expresión en exceso de proteínas de la familia Bcl-2 anti-apoptóticas.

15 Antecedentes de la invención

20 La expresión en exceso de las proteínas Bcl-2 se correlaciona con la resistencia a la quimioterapia, el resultado clínico, la progresión de la enfermedad, el pronóstico global o una combinación de los mismos en diversos cánceres y trastornos del sistema inmunológico.

25 La evasión de la apoptosis es un sello distintivo del cáncer (Hanahan y Weinberg (2000) Cell 100:57-70). Las células cancerosas deben superar un bombardeo continuo por tensiones celulares tales como daño al ADN, activación de oncogenes, progresión aberrante del ciclo celular y microentornos duros que harían que las células normales sufrieran apoptosis. Uno de los principales medios por los que las células cancerosas evade la apoptosis es por la regulación de las proteínas anti-apoptóticas de la familia Bcl-2.

30 Un tipo particular de enfermedad neoplásica para la cual se necesitan terapias mejoradas es el linfoma no Hodgkiniano (LNH). El LNH es el sexto tipo de cáncer más frecuente en los Estados Unidos y se presenta principalmente en pacientes de 60 a 70 años de edad. El LNH no es una enfermedad única, sino una familia de enfermedades relacionadas, que se clasifican sobre la base de varias características, incluyendo los atributos clínicos y la histología.

35 Un método de clasificación coloca diferentes subtipos histológicos en dos categorías principales basadas en la historia natural de la enfermedad, es decir, si la enfermedad es indolente o agresiva. En general, los subtipos indolentes crecen lentamente y generalmente son incurables, mientras que los subtipos agresivos crecen rápidamente y son potencialmente curables. Los linfomas foliculares son el subtipo indolente más común, y los linfomas difusos de células grandes constituyen el subtipo agresivo más común. La oncoproteína Bcl-2 se describió originalmente en el linfoma de células B no Hodgkiniano.

45 El tratamiento del linfoma folicular típicamente consiste en quimioterapia de base biológica o combinada. La terapia combinada con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) se utiliza de forma rutinaria, al igual que la terapia combinada con rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona (RCVP). También se utiliza la terapia con un solo agente con rituximab (que se dirige a CD20, una fosfoproteína uniformemente expresada en la superficie de células B) o fludarabina. La adición de rituximab a regímenes de quimioterapia puede proporcionar una tasa de respuesta mejorada y un aumento de la supervivencia libre de progresión.

50 Los agentes de radioinmunoterapia, la quimioterapia de dosis alta y los trasplantes de células madre se pueden usar para tratar la LNH refractaria o recurrente. Actualmente, no existe un régimen de tratamiento aprobado que produzca una cura, y las pautas actuales recomiendan que los pacientes sean tratados en el contexto de un ensayo clínico, incluso en un entorno de primera línea.

55 El tratamiento de primera línea de pacientes con linfoma agresivo de células B grandes consiste típicamente en rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP), o etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab con ajuste de dosis (DA-EPOCH -R).

60 La mayoría de los linfomas responden inicialmente a cualquiera de estas terapias, pero los tumores típicamente reaparecen y eventualmente se vuelven refractarios. A medida que aumenta el número de regímenes que reciben los pacientes, más resistente a la quimioterapia se vuelve la enfermedad. La respuesta media a la terapia de primera línea es de aproximadamente 75%, 60% a la de segunda línea, 50% a la de tercera línea y aproximadamente 35-40% a la terapia de cuarta línea. Las tasas de respuesta cercana al 20% con un solo agente en un contexto de recaída múltiple se consideran positivas y merecen un estudio adicional.

Otras enfermedades neoplásicas para las que se necesitan terapias mejoradas incluyen leucemias tales como leucemia linfocítica crónica (de tipo LNH, linfoma de células B) y leucemia linfocítica aguda.

5 La leucemia linfocítica crónica (LLC) es el tipo más común de leucemia. La LLC es principalmente una enfermedad de los adultos, más de 75% de las personas recién diagnosticadas son mayores de 50 años, pero en casos raros también se encuentra en niños. Las quimioterapias combinadas son el tratamiento predominante, por ejemplo fludarabina con ciclofosfamida y/o rituximab, o combinaciones más complejas como CHOP o R-CHOP.

10 La leucemia linfocítica aguda, también conocida como leucemia linfoblástica aguda (LLA), es principalmente una enfermedad infantil, antes con una supervivencia esencialmente nula, pero ahora con hasta 75% de supervivencia debido a quimioterapias combinadas similares a las mencionadas anteriormente. Se necesitan nuevas terapias para mejorar adicionalmente las tasas de supervivencia.

15 Los agentes quimioterapéuticos actuales inducen su respuesta antitumoral induciendo la apoptosis a través de una diversidad de mecanismos. Sin embargo, muchos tumores a la larga se vuelven resistentes a estos agentes. Se ha demostrado que Bcl-2 y Bcl-X_L confieren resistencia a la quimioterapia en análisis de supervivencia a corto plazo *in vitro* y, más recientemente, *in vivo*. Esto sugiere que si pueden desarrollarse terapias mejoradas destinadas a suprimir la función de Bcl-2 y Bcl-X_L, tal resistencia a la quimioterapia podría ser superada con éxito.

20 La participación de las proteínas Bcl-2 en el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de la médula ósea, cáncer cervical. LLC, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides con origen de células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de bazo y similares se describe en las Publicaciones de Patentes Internacionales Núm. WO 2005/024636 y WO 2005/049593.

25 La participación de las proteínas Bcl-2 en las enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias es descrita, por ejemplo, por Puck y Zhu (2003) Current Allergy and Asthma Reports 3:378-384; Shimazaki et al., (2000) British Journal of Hematology 110(3):584-590; Rengan et al., (2000) Sangre 95 (4):1283-1292; y Holzelova et al., (2004) New England Journal of Medicine 351(14):1409-1418. La participación de las proteínas Bcl-2 en el rechazo del trasplante de médula ósea se describe en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos Núm. US 2008/0182845.

30 Se conocen compuestos que ocupan un sitio de unión a proteínas Bcl-2. Para ser terapéuticamente útiles mediante administración oral, dichos compuestos tienen deseablemente una alta afinidad de unión, exhibiendo por ejemplo K_i <1 nM, preferiblemente <0,1 nM, más preferiblemente <0,01 nM, a proteínas de la familia Bcl-2, específicamente Bcl-2, Bcl-X_L y Bcl-w. Es deseable además que se formulen de una manera que proporcione una alta exposición sistémica después de la administración oral. Una medida típica de la exposición sistémica después de la administración oral de un compuesto es el área bajo la curva (AUC) resultante de la representación gráfica de la concentración en plasma del compuesto frente al tiempo de la administración oral.

35 En los documentos US 2010/0184750 A1 y WO 2010/065824 A2 se describen derivados de N-(fenilsulfonil)-benzamida que inhiben la actividad de las proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas.

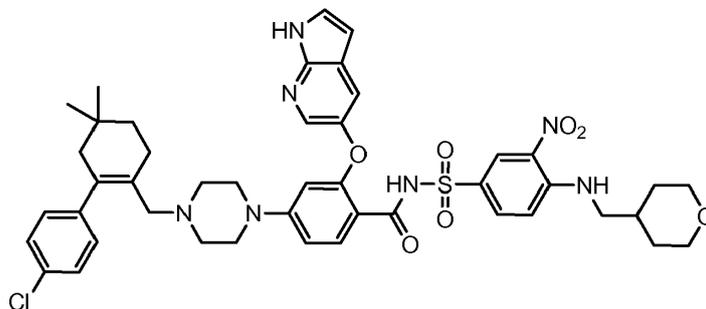
40 Los fármacos inductores de apoptosis que se dirigen a proteínas de la familia Bcl-2 tales como Bcl-2 y Bcl-X_L se administran mejor de acuerdo con un régimen que proporciona una reposición continua, por ejemplo diaria, de la concentración plasmática, para mantener la concentración en un intervalo terapéuticamente eficaz. Esto puede lograrse mediante la administración parenteral diaria, p.ej., intravenosa (i.v.) o intraperitoneal (i.p.). Sin embargo, la administración parenteral diaria a menudo no es práctica en un entorno clínico, particularmente para pacientes ambulatorios. Para aumentar la utilidad clínica de un agente inductor de apoptosis, por ejemplo como agente quimioterapéutico en pacientes con cáncer, sería altamente deseable una forma de dosificación con biodisponibilidad oral aceptable. Tal forma de dosificación, y un régimen para su administración oral, representaría un avance importante en el tratamiento de muchos tipos de cáncer, incluyendo LNH. LLC y LLA, y permitiría más fácilmente terapias combinadas con otros agentes quimioterapéuticos.

45 Diferentes formas cristalinas de un agente inductor de apoptosis pueden proporcionar diferentes propiedades con respecto a la estabilidad, solubilidad, velocidad de disolución, dureza, compresibilidad y punto de fusión, entre otras propiedades físicas y mecánicas. Debido a que la facilidad de fabricación, formulación, almacenamiento y transporte de un agente inductor de apoptosis depende de al menos algunas de estas propiedades, existe una necesidad en las técnicas químicas y terapéuticas para la identificación de nuevas sales y formas cristalinas de agentes inductores de apoptosis y formas para generar de forma reproducible tales sales y formas cristalinas.

Compendio de la invención

La presente descripción se refiere a sales y formas cristalinas de un agente inductor de apoptosis, denominado en la

presente memoria "Compuesto 1", que tiene el nombre sistemático de 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida, y que se puede representar por la fórmula:



5

Después de la síntesis del Compuesto 1, como se describe en la presente memoria, el producto puede ser recuperado en forma de un polvo en estado amorfo. Una forma amorfa del Compuesto 1 puede no ser adecuada para su uso como un ingrediente farmacéutico activo (API) para diversos tipos de formulaciones aguas abajo. Más particularmente, una forma amorfa del Compuesto 1 puede ser difícil y por lo tanto costosa de purificar y puede presentar problemas de control del procedimiento.

10

La presente descripción proporciona una serie de nuevas sales y formas cristalinas del Compuesto 1 adecuadas para su uso como API en una amplia variedad de tipos de formulación, incluyendo aquellas en las que el API está presente en forma de partículas junto con excipientes, por ejemplo en comprimidos o cápsulas. Las sales y formas cristalinas del Compuesto 1 también pueden ser útiles cuando la forma cristalina se convierte en una forma no cristalina (p.ej., solución o forma amorfa) cuando se formula. También se incluyen formas para preparar las sales y las formas cristalinas del Compuesto 1. La sal y las formas cristalinas del Compuesto 1 pueden usarse para modular y/o mejorar las propiedades fisicoquímicas de el API, incluyendo propiedades de estado sólido (p.ej., cristalinidad, higroscopicidad, punto de fusión, potencial de hidratación, polimorfismo, etc.), propiedades farmacéuticas (p.ej., solubilidad/velocidad de disolución, estabilidad, compatibilidad, etc.), y características de cristalización (p.ej., pureza, rendimiento, morfología, etc.) como ejemplos no limitantes.

15

20

En algunas realizaciones, la forma salina o cristalina del Compuesto 1 incluye las del anhídrido de la base libre del Compuesto 1 que tiene el patrón A de PXRD, anhídrido de la base libre del Compuesto 1 que tiene el patrón B de PXRD, hidrato de la base libre del Compuesto 1 que tiene el patrón C de PXRD, hidrato de la base libre del Compuesto 1 que tiene el patrón D de PXRD, solvato de diclorometano de la base libre del Compuesto 1 que tiene el patrón E, solvato de acetato de etilo de la base libre del Compuesto 1 que tiene el patrón F de PXRD, solvato de acetato de etilo de la base libre del Compuesto 1 que tiene el patrón G de PXRD, solvato de acetonitrilo de la base libre del Compuesto 1 que tiene el patrón H de PXRD, solvato de acetonitrilo de la base libre del Compuesto 1 que tiene el patrón I de PXRD, solvato de acetona de la base libre del Compuesto 1 que tiene el patrón J de PXRD, hidrocloreuro de Compuesto 1 que tiene el patrón K de PXRD, hidrato de hidrocloreuro del Compuesto 1 que tiene el patrón L de PXRD, sulfato del Compuesto 1 que tiene el patrón M de PXRD, teniendo cada uno los respectivos patrones de difracción de rayos X de polvo que se describen en la presente memoria. También se describe el solvato de tetrahidrofurano de la base libre del Compuesto 1 (THF) que tiene el patrón N de PXRD como se describe en la presente memoria.

25

30

35

En algunas realizaciones, las formas cristalinas del solvato de diclorometano de la base libre del Compuesto 1, el solvato de acetonitrilo de la base libre del Compuesto 1, el hidrocloreuro del Compuesto 1 tienen los respectivos parámetros de red cristalina que se describen en la presente memoria. También se describe el solvato de tetrahidrofurano de la base libre del Compuesto 1 que tiene los parámetros de red cristalina que se describen en la presente memoria.

40

45

En otra realización, se proporciona el hidrocloreuro del Compuesto 1.

En otra realización, se proporciona el sulfato del Compuesto 1.

50

En algunas realizaciones, se proporciona una composición API que comprende el Compuesto 1 como API, en donde al menos una porción, por ejemplo al menos aproximadamente 10%, del Compuesto 1 en la composición está en forma de sal o cristalina. En algunas realizaciones, más de 95% o esencialmente 100% del API en tal composición es una forma de sal o cristalina del Compuesto 1.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma salina o cristalina del Compuesto 1 como se describe en la presente memoria y uno o más excipientes farmacéuticamente

aceptables.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica en solución del Compuesto 1, donde el procedimiento comprende disolver una forma salina o cristalina del Compuesto 1 como se describe en la presente memoria con un disolvente o mezcla de solventes farmacéuticamente aceptables.

El compuesto 1 se puede usar en un método para tratar una enfermedad caracterizada por disfunción apoptótica y/o expresión en exceso de una proteína de la familia Bcl-2 antiapoptótica, donde el método comprende administrar a un sujeto que tiene la enfermedad una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) una forma salina o cristalina del Compuesto 1 como se describe en la presente memoria o (b) una composición farmacéutica que comprende una sal o una forma cristalina del Compuesto 1 como se describe en la presente memoria y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El compuesto 1 se puede usar en un método para tratar una enfermedad caracterizada por disfunción apoptótica y/o expresión en exceso de una proteína de la familia Bcl-2 antiapoptótica, donde el método comprende preparar una solución o dispersión de una forma salina o cristalina del Compuesto 1 descrita en la presente memoria en un disolvente o mezcla de disolventes farmacéuticamente aceptables, y administrar la solución o dispersión resultante en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que tiene la enfermedad.

Las realizaciones adicionales de la invención, incluyendo aspectos particulares de los proporcionados anteriormente, se encontrarán en, o resultarán evidentes a partir de, la descripción detallada que sigue.

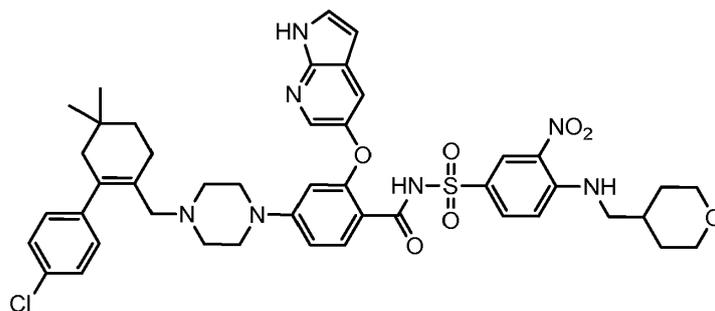
Breve descripción de los dibujos

- La Fig. 1 es una exploración PXRD del anhídrido del Compuesto 1 designado patrón A.
 La Fig. 2 es una exploración PXRD del anhídrido del Compuesto 1 designado patrón B.
 La Fig. 3 es una exploración PXRD del hidrato del Compuesto 1 designado patrón C.
 La Fig. 4 es una exploración PXRD del hidrato del Compuesto 1 designado patrón D.
 La Fig. 5 es un patrón PXRD calculado del solvato de diclorometano del Compuesto 1 designado patrón E.
 La Fig. 6 es una exploración PXRD del solvato de acetato de etilo del Compuesto 1 designado patrón F.
 La Fig. 7 es una exploración PXRD del solvato de acetato de etilo del Compuesto 1 designado patrón G.
 La Fig. 8 es un patrón PXRD calculado del solvato de acetonitrilo del Compuesto 1 designado patrón H.
 La Fig. 9 es una exploración PXRD del solvato de acetonitrilo del Compuesto 1 designado patrón I.
 La Fig. 10 es una exploración PXRD del solvato de acetona del Compuesto 1 designado patrón J.
 La Fig. 11 es un patrón PXRD calculado del hidrocloreuro del Compuesto 1 designado patrón K.
 La Fig. 12 es una exploración PXRD del hidrato de hidrocloreuro del Compuesto 1 designado patrón L.
 La Fig. 13 es una exploración PXRD del sulfato del Compuesto 1 designado patrón M.
 La Fig. 14 es una exploración PXRD del solvato de tetrahidrofurano del Compuesto 1 designado patrón N.

Descripción detallada

El término "base libre" se utiliza por la conveniencia en la presente memoria para referirse al compuesto parental del Compuesto 1 para que sea distinto de cualquier sal del mismo, reconociendo al mismo tiempo que el compuesto parental, en sentido estricto, es zwitteriónico en condiciones neutras y por lo tanto no siempre se comporta como una base verdadera.

Un agente inductor de apoptosis, denominado en la presente memoria como Compuesto 1, tiene el nombre sistemático de 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida, y se puede representar mediante la fórmula:



En diversas realizaciones, se proporcionan sales y formas cristalinas del Compuesto 1. Las formas cristalinas

incluyen solvatos, hidratos, anhidratos y sales del Compuesto 1.

En contraste con una forma amorfa de la base libre del Compuesto 1 y una forma amorfa de una sal del Compuesto 1, una forma cristalina se caracteriza por la presencia de picos observables en un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) medido en la forma cristalina. Para las formas cristalinas preparadas para producir cristales únicos de tamaño adecuado, la forma cristalina puede caracterizarse adicionalmente mediante una determinación experimental de los parámetros celulares unitarios, la identificación del grupo espacial cristalográfico al cual pertenece un cristal único o ambos. Una vez que se conocen los parámetros de las celdas unitarias, se puede calcular la localización de los picos de difracción, y en particular los valores 2θ de los picos en un patrón PXRD, para caracterizar adicionalmente la forma cristalina. Por supuesto, el patrón de PXRD también puede medirse experimentalmente para tales formas cristalinas. Si no sólo se conocen los parámetros celulares sino también una estructura tridimensional monocristal, no sólo se pueden calcular las posiciones sino también la intensidad de los picos en el patrón de difracción en una caracterización adicional de la forma cristalina.

Los patrones PXRD medidos o calculados para las sales y las formas cristalinas que se describen en la presente memoria representan una huella que puede compararse con otros patrones determinados experimentalmente para encontrar una coincidencia. La identidad de las formas cristalinas respectivas se establece por superposición o coincidencia de un patrón PXRD determinado experimentalmente con el patrón PXRD de las formas cristalinas referidas en la presente memoria. En diversas realizaciones, las sales y formas cristalinas se caracterizan por exhibir al menos uno de los picos de PXRD aquí descritos. Por lo tanto, en diversas realizaciones, una forma salina o cristalina se caracteriza por una coincidencia de dos o más picos, una coincidencia de 3 o más picos, 4 o más picos, o 5 o más picos, y así sucesivamente, a partir de los patrones PXRD respectivos.

A continuación se presenta una realización de la síntesis del Compuesto 1 (base libre) y compuestos intermedios representativos. Los compuestos ilustrados se nombran utilizando ACD/ChemSketch Versión 5,06 (5 de junio de 2001. Advanced Chemistry Development Inc. Toronto, Ontario). ACD/ChemSketch Versión 12,01 (13 de mayo de 2009). Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), o ChemDraw® Ver, 9,0,5 (CambridgeSoft. Cambridge, MA). Los intermedios se nombran utilizando ChemDraw® Ver, 9,0,5 (CambridgeSoft. Cambridge, MA).

Síntesis del Compuesto 1

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Compuesto A

3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida

Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (2,18 g), 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina (1,14 g), y trietilamina (1 g) en tetrahydrofurano (30 mL) se agitó durante la noche, se neutralizó con HCl concentrado y se concentró. El residuo se suspendió en acetato de etilo y los precipitados se recogieron, se lavaron con agua y se secaron para proporcionar el compuesto del título.

Compuesto B

4,4-dimetil-2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo

A una suspensión de NaH lavado con hexano (17 g) en diclorometano (700 mL) se le añadió gota a gota a 0°C 5,5-dimetil-2-metoxycarbonilciclohexanona (38,5 g). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se enfrió a -78°C y se añadió anhídrido trifluoroacético (40 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el producto.

Compuesto C

2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de metilo

El compuesto B (62,15 g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (2 g) en dimetoxietano/metanol 2:1 (600 mL) se calentaron a 70°C durante 24 horas. La mezcla se concentró. Se añadió éter (4 x 200 mL) y la mezcla se filtró. La solución en éter combinada se concentró para proporcionar el producto.

Compuesto D

(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

A una mezcla de LiBH_4 (13 g), el Compuesto C (53,8 g) y éter (400 mL), se le añadió lentamente metanol (25 mL) mediante una jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se sofocó con HCl 1 N enfriando con hielo. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 x 100 mL). Los extractos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexanos al 0-30%.

Compuesto E

4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil) metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió cloruro de mesilo (7,5 mL) mediante una jeringa al compuesto D (29,3 g) y trietilamina (30 mL) en CH_2Cl_2 (500 mL) a 0°C , y la mezcla se agitó durante 1 minuto. Se añadió N-t-butoxicarbonilpiperazina (25 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La suspensión se lavó con salmuera, se secó, (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-20%/hexanos.

Compuesto F

1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina

Se agitaron el compuesto E (200 mg) y trietilsilano (1 mL) en diclorometano (15 mL) y ácido trifluoroacético (15 mL) durante 1 hora. La mezcla se concentró, se recogió en acetato de etilo, se lavó dos veces con NaH_2PO_4 , y salmuera, y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró.

Compuesto G

5-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

A una mezcla de 5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (15,4 g) en tetrahidrofurano (250 mL) se le añadió hexametildisilazida de litio 1 M en tetrahidrofurano (86 mL) y después de 10 minutos TIPS-Cl (triisopropilclorosilano) (18,2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se diluyó con éter, y la solución resultante se lavó dos veces con agua. Los extractos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

Compuesto H

1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ol

A una mezcla del Compuesto G (24,3 g) en tetrahidrofurano (500 mL) a -78°C se le añadió BuLi 2,5 M (30,3 mL). Después de 2 minutos, se añadió borato de trimetilo (11,5 mL) y la mezcla se dejó calentando a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron. El producto bruto se recogió en tetrahidrofurano (200 mL) a 0°C , y se añadió NaOH 1 M (69 mL), seguido de H_2O_2 al 30% (8,43 mL), y la solución se agitó durante 1 hora. Se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 g) y el pH se ajustó a 4-5 con HCl concentrado y NaH_2PO_4 sólido. La solución se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-25%/hexanos.

Compuesto I

2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Una mezcla de Compuesto H (8,5 g), 2,4-difluorobenzoato de metilo (7,05 g) y K_3PO_4 (90,32 g) en diglima (40 mL) a 115°C se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con éter (600 mL) y se lavó dos veces con agua y salmuera y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 2-50%/hexanos.

Compuesto J

2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Una mezcla del Compuesto I (1,55 g), el Compuesto F (2,42 g) y HK_2PO_4 (10,42 g) en dimetilsulfóxido (20 mL) a 135°C se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con éter (400 mL), y se lavó con 3 x NaOH 1M, y

salmuera y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo 10-50%/hexanos.

Compuesto K

5 ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto J (200 mg) en dioxano (10 mL) y NaOH 1 M (6 mL) a 50°C se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió, se añadió a NaH₂PO₄, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron para proporcionar el producto puro.

Compuesto L (base libre del Compuesto 1)

15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

El compuesto K (3,39 g), el Compuesto A (1,87 g), hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (2,39 g) y 4-dimetilaminopiridina (1,09 g) se agitaron en CH₂Cl₂ (40 mL) durante 24 horas. La reacción se enfrió y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 25-100%/hexanos, a continuación luego metanol 10%/acetato de etilo con ácido acético al 1%, para proporcionar el producto (1,62 g, 32%) en forma de un sólido, RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 11,65 (s ancho, 1H), 8,55 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,61 (dd, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,24 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

25 La preparación de la base libre del Compuesto 1 también se describe en el Ejemplo 5 de la Solicitud de Patente de Estados Unidos con el Núm. de Serie 12/787,682 (publicada como documento U.S. 2010/0305122) titulada "Apoptosis-inducing agents for the treatment of cancer and immune and autoimmune diseases". Se puede preparar un sólido a partir del eluato de la cromatografía; por ejemplo, utilizando técnicas de liofilización, precipitación o evaporación rotatoria. El producto de este proceso puede ser un sólido que es de carácter amorfo.

30 Las sales y las formas cristalinas del Compuesto 1 se han preparado como se describe en los siguientes ejemplos.

Compuesto 1 Anhidrato de la Base Libre (Patrón A de PXRD)

35 Las dos rutas siguientes pueden preparar esta forma cristalina, donde el secado en condiciones ambientales implica dejar el material sólido a temperatura ambiente y exponerlo al aire durante la noche. Por ejemplo, se puede dejar que el disolvente se evapore.

40 Ejemplo 1: El solvato de diclorometano de la base libre del Compuesto 1 que tenía el patrón E (véase más adelante) se secó en condiciones ambientales.

Ejemplo 2 El solvato de acetato de etilo de la base libre del Compuesto 1 que tenía el patrón F (véase más adelante) se secó en condiciones ambientales.

45 El patrón de difracción de rayos X de polvo y la lista de picos se muestran en la Figura 1 y la Tabla 1, respectivamente.

Tabla 1: Lista de picos para el patrón A del anhidrato de la base libre del Compuesto 1

Posición del pico (°2θ)
6,3
7,1
9,0
9,5
12,5
14,5
14,7
15,9
16,9

Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)
18,9

Compuesto 1 Anhidrato de la Base Libre (Patrón B de PXRD)

5 Ejemplo 3: El solvato de acetonitrilo de la base de base libre del Compuesto 1 que tenía el patrón H se secó en condiciones ambientales.

El patrón de difracción de rayos X de polvo y la lista de picos se muestran en la Figura 2 y la Tabla 2, respectivamente.

10 Tabla 2: Lista de picos para el patrón B del anhidrato de la base libre del Compuesto 1

Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)
5,8
7,7
8,3
9,9
13,0
13,3
14,2
15,3
16,6
17,9
18,3
19,8
20,7
21,2
21,9
22,5
23,6
24,1

Hidrato de la Base Libre del Compuesto 1 (Patrón C de PXRD)

15 El hidrato de base libre, caracterizado por el Patrón C, se puede preparar de tres maneras.

Ejemplo 4: El solvato de metanol de la base libre del Compuesto 1 se secó en condiciones ambientales.

Ejemplo 5: El solvato de etanol de la base libre del Compuesto 1 se secó en condiciones ambientales.

20 Ejemplo 6: El solvato de 2-propanol de la base libre del Compuesto 1 se secó en condiciones ambientales.

El patrón de difracción de rayos X de polvo y la lista de picos se muestran en la Figura 3 y la Tabla 3, respectivamente.

25 Tabla 3: Lista de picos para el patrón C del hidrato de la base libre del Compuesto 1

Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)
5,8
7,6

Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)
7,9
10,7
11,7
14,0
15,3
15,8
17,4
18,3
19,9
20,4
20,7
22,5
24,9
25,8
26,7

Compuesto 1 Hidrato de la base libre (Patrón D de PXRD)

5 Ejemplo 7: El patrón G de solvato de acetato de etilo de la base libre del Compuesto 1 se secó en condiciones ambientales.

El patrón de difracción de rayos X de polvo y la lista de picos se muestran en la Figura 4 y la Tabla 4, respectivamente.

10 Tabla 4: Lista de picos para el patrón D del hidrato de la base libre del Compuesto 1

Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)
3,3
6,4
7,1
7,3
10,1
11,4
13,2
14,4
14,6
15,1
15,8
16,2
17,2
17,6
18,0
18,6
19,0

Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)
19,5
19,8
20,2
20,7
21,0
22,5
23,0
26,0
28,9
29,2

Solvato de diclorometano de la base libre del compuesto 1 (Patrón E de PXRD)

5 Ejemplo 8: El sólido de la base libre del compuesto 1 se suspendió en diclorometano a temperatura ambiente para alcanzar su solubilidad. Después de equilibrar, los sólidos se aislaron a temperatura ambiente.

El patrón de difracción de rayos X de polvo y la lista de picos se muestran en la Figura 5 y la Tabla 5A, respectivamente. La información cristalográfica se muestra en la Tabla 5B.

10 Tabla 5A: Lista de picos de PXRD calculada para el patrón E del solvato de diclorometano de la base libre del Compuesto 1

Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)
5,9
7,1
9,6
10,0
10,7
11,1
13,2
14,8
18,2

Tabla 5B: Información estructural para el cristal individual del solvato de diclorometano de la base libre del Compuesto 1

Forma cristalina	Solvato de diclorometano de la base libre del Compuesto 1
Tipo de red	Monoclínico
Grupo espacial	P21/n
a (Å)	13,873
b (Å)	12,349
c (Å)	29,996
α ($^{\circ}$)	90,00
β ($^{\circ}$)	92,259
γ	90,00
Volumen (Å ³)	5134,85

ES 2 644 230 T3

Forma cristalina	Solvato de diclorometano de la base libre del Compuesto 1
Z	4

Solvato de acetato de etilo de la base libre del Compuesto 1 (Patrón F de PXRD)

5 Ejemplo 9: El sólido de la base libre del Compuesto 1 se suspendió en acetato de etilo a temperatura ambiente para alcanzar su solubilidad. Después de equilibrar, los sólidos se aislaron a temperatura ambiente.

El patrón de difracción de rayos X de polvo y la lista de picos se muestran en la Figura 6 y la Tabla 6, respectivamente.

10 Tabla 6: Lista de picos de PXRD calculada para el patrón F del solvato de acetato de etilo de la base libre del Compuesto 1

Posición del pico (°2θ)
5,8
7,1
9,5
9,9
10,6
11,6
13,1
13,8
14,8
16,0
17,9
20,2
21,2
23,2
24,4
26,4

Solvato de acetato de etilo de la base libre del Compuesto 1 (Patrón G de PXRD)

15 Ejemplo 10: El sólido de la base libre del Compuesto 1 se suspendió en acetato de etilo saturado con agua a temperatura ambiente para alcanzar su solubilidad. Después de equilibrar, los sólidos se aislaron a temperatura ambiente.

20 El patrón de difracción de rayos X de polvo y la lista de picos se muestran en la Figura 7 y la Tabla 7, respectivamente.

Tabla 7: Lista de picos de PXRD calculada para el patrón G del solvato de acetato de etilo de la base libre del Compuesto 1

Posición del pico (°2θ)
3,3
6,5
7,0
7,3
9,2

ES 2 644 230 T3

Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)
9,7
11,2
11,4
11,9
12,9
14,4
14,9
15,8
16,2
17,2
17,4
17,8
18,5
18,9
19,4
20,1
20,7
20,9
22,0
22,7
23,4
23,8
24,7
25,9
27,0
28,9

Solvato de acetonitrilo de la base libre del Compuesto 1 (Patrón H de PXRD)

5 Ejemplo 11: El sólido de la base libre del compuesto 1 se suspendió en acetonitrilo a temperatura ambiente para alcanzar su solubilidad. Después de equilibrar, los sólidos se aislaron a temperatura ambiente.

El patrón de difracción de rayos X de polvo y la lista de picos se muestran en la Figura 8 y la Tabla 8A, respectivamente. La información cristalográfica se muestra en la Tabla 8B.

10 Tabla 8A: Lista de picos de PXRD calculada para el patrón H del solvato de acetonitrilo de la base libre del Compuesto 1

Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)
5,8
7,4
7,6
10,2
13,0

Posición del pico (°2 θ)
13,6
14,9
16,4
17,0
17,5
18,2
19,4
19,7
20,4
21,0
21,2
21,8
22,4
22,9
24,2
24,3
26,1
29,2

Tabla 8B: Información estructural para el cristal individual del solvato H de acetonitrilo de la base libre del Compuesto 1

Forma cristalina	Solvato A de acetonitrilo de la base libre del Compuesto 1
Tipo de red	Triclínico
Grupo espacial	P1
a (Å)	12,836
b (Å)	13,144
c (Å)	15,411
α (°)	92,746
β (°)	95,941
γ	113,833
Volumen (Å ³)	2354,06
Z	2

5 Solvato de acetonitrilo de la base libre del Compuesto 1 (Patrón I de PXRD)

Ejemplo 12: A una solución de ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico (16 g, 28 mmoles) y 3-nitro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino) bencenosulfonamida (8,83 g, 28 mmoles) en DCM (300 mL) se le añadió EDCI (10,74 g, 56 mmoles) y DMAP (6,85 g, 56 mmoles). La mezcla se agitó a r.t. durante la noche. La LC/MS mostró el producto esperado como un único pico. La mezcla se diluyó con DCM (500 mL) y se lavó con NaHCO₃ ac. agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El residuo después de la evaporación del disolvente se disolvió en DCM y se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 30% en DCM seguido de MeOH de 1 a 2% en DCM para proporcionar 24,5 g de producto puro (pureza de 95%) que se disolvió en DMSO y MeOH (1:1) y TFA (2 eq) y se cargó en una columna C18 de 330 g (6 g cada vez) para proporcionar 13,5 g de producto puro (pureza >99,7%) (rendimiento de 55%). La API se extrajo utilizando diclorometano y a continuación, el disolvente se eliminó utilizando un evaporador rotativo. El sólido

resultante se suspendió en acetonitrilo a temperatura ambiente para alcanzar su solubilidad. Después de equilibrar, los sólidos se aislaron a temperatura ambiente.

5 El patrón de difracción de rayos X de polvo y la lista de picos se muestran en la Figura 9 y la Tabla 9, respectivamente.

Tabla 9: Lista de picos de PXRD calculada para el patrón I del solvato de acetonitrilo de la base libre del Compuesto 1

Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)
6,4
6,9
7,7
8,8
9,4
11,1
12,3
12,8
16,5
17,0
17,4
18,3
18,6
19,0
19,2
20,3
21,6
22,3
22,9
23,7

10 Solvato de acetona de la base libre del Compuesto 1 (Patrón J de PXRD)

Ejemplo 13: El sólido de la base libre del Compuesto 1 se suspendió en acetona a temperatura ambiente para alcanzar su solubilidad. Después de equilibrar, los sólidos se aislaron a temperatura ambiente.

15 El patrón de difracción de rayos X de polvo y la lista de picos se muestran en la Figura 10 y la Tabla 10, respectivamente.

Tabla 10: Lista de picos de PXRD calculada para el patrón J del solvato de acetonitrilo de la base libre del Compuesto 1

Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)
6,0
6,8
8,0
9,0
9,7
11,2

Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)
11,9
12,6
14,7
15,0
15,2
15,8
16,4
16,6
17,6
17,8
17,9
18,7
20,2
20,8
21,6
22,2
22,6
23,3
23,8
24,0
24,4
26,8
27,1
28,0
28,2

Hidrocloruro del Compuesto 1 (Patrón K de PXRD)

- 5 Ejemplo 14: El sólido de la base libre del Compuesto 1 (16 mg, 0,018 mmoles) se suspendió en 0,5 mL de acetonitrilo. Se añadió ácido clorhídrico (1M, 25 μ l) a la suspensión mientras se agitaba (razón molar de Compuesto 1:ácido = 1:1,4). El Compuesto 1 reaccionó rápidamente con ácido clorhídrico y formó una solución transparente. Se confirmó que los sólidos amarillentos, que posteriormente cristalizaron de la solución, eran hidrocloruro del Compuesto 1 a una razón estequiométrica 1:1 de la base libre con respecto al HCl.
- 10 El patrón de difracción de rayos X de polvo y la lista de picos se pueden observar en la Figura 11, y en la Tabla 11A, respectivamente. La información cristalográfica se muestra en la Tabla 11B.

Tabla 11A: Lista de picos de PXRD calculada para el patrón K del hidrocloruro del Compuesto 1

Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)
5,1
5,9
7,7
9,9
10,2

Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)
10,8
13,6
14,0
15,4
15,9
16,2
17,6
18,3
18,7
19,7
19,9
20,1
20,4
20,7
20,9
22,9
26,2

Tabla 11B: Información estructural para el hidrocloreto de compuesto 1

Forma cristalina	Hidrocloreto del Compuesto 1
Tipo de red	Triclínico
Grupo Espacial	P1
a (Å)	10,804
b (Å)	12,372
c (Å)	19,333
α ($^{\circ}$)	76,540
β ($^{\circ}$)	87,159
γ	70,074
Volumen (Å ³)	2361,5
Z	2

Compuesto 1 Hidrato de hidrocloreto (Patrón L de PXRD)

5 Ejemplo 15: El sólido del hidrocloreto del Compuesto 1 (que tiene el patrón K) se expuso al aire en condiciones ambientales, y se confirmó que era el hidrato de Hidrocloreto del Compuesto 1.

10 El patrón de difracción de rayos X de polvo y la lista de picos se pueden observar en la Figura 12, y en la Tabla 12, respectivamente.

Tabla 12: Lista de picos de PXRD para el patrón L del hidrato del hidrocloreto del Compuesto 1

Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)
4,6
8,7

Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)
9,6
9,9
12,3
14,9
15,7
17,6
18,1
18,4
19,3
19,6
21,0
23,3
23,9
24,8
26,5
27,2
27,4
29,0
30,1

Sulfato del Compuesto 1 (PXRD Patrón M)

- 5 Ejemplo 16: El sólido de la base libre el Compuesto 1 (16 mg, 0,018 mmoles) se suspendió en 0,5 mL de 2-propanol a 70°C. Se añadió ácido sulfúrico (1M, 25 μ l) a la suspensión mientras se agitaba (razón molar de Compuesto 1:ácido = 1:1,4). El Compuesto 1 se disolvió rápidamente mediante reacción con ácido sulfúrico. Los sólidos amarillentos cristalizaron de la solución inmediatamente después de la disolución. Se confirmó que el sólido cristalino era sulfato de Compuesto 1 con una estequiometría de 1:1 utilizando cromatografía iónica.
- 10 El patrón de difracción de rayos X de polvo y la lista de picos se pueden observar en la Figura 13, y en la Tabla 13, respectivamente.

Tabla 13: Lista de picos de PXRD para el patrón M del sulfato del Compuesto 1

Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)
4,8
7,7
8,3
9,7
10,2
12,0
12,6
14,5
15,4
17,4
17,9

Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)
18,4
19,1
19,5
21,0
22,4
23,3
23,9
25,1
26,8

Solvato de THF de la base libre del Compuesto 1 (Patrón N de PXRD) (no de acuerdo con las reivindicaciones)

5 Ejemplo 17: El sólido de la base libre del Compuesto 1 se suspendió en tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente para alcanzar su solubilidad. Después de equilibrar, los sólidos se aislaron a temperatura ambiente.

El patrón de difracción de rayos X de polvo y la lista de picos se muestran en la Figura 14 y Tabla 14, respectivamente.

10 Tabla 14: Lista de picos de PXRD para el patrón N del solvato de THF de la base libre del Compuesto 1

Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)
4,0
4,6
8,0
8,5
9,4
14,6
17,1
17,4
17,8
18,1
19,2
19,5
20,1
20,4
20,5
21,7

15 Los datos de PXRD se recogieron utilizando un difractómetro G3000 (Inel Corp., Artenay, Francia) equipado con un detector curvado sensible a la posición y una óptica de haz paralelo. El difractómetro se hizo funcionar con un tubo ánodo de cobre (foco fino de 1,5 kW) a 40 kV y 30 mA. Un monocromador de germanio de haz incidente proporcionó radiación de Cu-K $_{\alpha}$ como radiación monocromática, que tiene una longitud de onda de 1,54178 Å. El difractómetro se calibró utilizando el haz directo atenuado a intervalos de un grado. La calibración se verificó utilizando un patrón de referencia de posición de la línea de silicio en polvo (NIST 640c). El aparato fue controlado por ordenador utilizando el soporte lógico Symphonix (Inel Corp., Artenay, Francia) y los datos se analizaron utilizando el soporte lógico Jade (versión 6.5. Materials Data. Inc., Livermore. CA). La muestra se cargó sobre un soporte de muestra de aluminio y se niveló con un portaobjetos de vidrio. Las mediciones de la posición del pico de PXRD son típicamente
20 $\pm 0,2$ grados dos-theta ($^{\circ}2\theta$).

En algunas realizaciones, el porcentaje de cristalinidad de cualquiera de las formas salinas o cristalinas del Compuesto 1 descritas en la presente memoria puede variar con respecto a la cantidad total de Compuesto 1. En particular, ciertas realizaciones proporcionan el porcentaje de cristalinidad de una forma salina o cristalina del Compuesto 1 que es al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 99%. En algunas realizaciones, el porcentaje de cristalinidad puede ser sustancialmente 100%, donde sustancialmente 100% indica que la cantidad total del Compuesto 1 parece ser cristalina como mejor se puede determinar utilizando métodos conocidos en la técnica. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas y las cantidades terapéuticamente eficaces del Compuesto 1 pueden incluir cantidades que varían en cristalinidad. Estas incluyen casos en los que el Compuesto 1 se usa como API en diversas formulaciones y formas sólidas, incluyendo cuando una cantidad de Compuesto 1 en forma sólida se disuelve, disuelve parcialmente o suspende o dispersa en un líquido.

Como se ha indicado, en algunas realizaciones se proporcionan composiciones de API que comprenden el Compuesto 1, en donde al menos una porción del Compuesto 1 en la composición de API está en una de las formas salinas o cristalinas. Por ejemplo, una composición de API que contiene el Compuesto 1 tiene al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 99% del compuesto de la composición en una de las formas salinas o cristalinas. En algunas realizaciones, esencialmente 100% del Compuesto 1 de una formulación API está en una forma salina o cristalina como se describe en la presente memoria.

Cualquiera de las formas cristalinas del Compuesto 1, incluyendo sales y formas solvatadas, puede ser útil como ingrediente farmacéutico activo (API) para la preparación de composiciones farmacéuticas. Sin embargo, se prefieren generalmente formas libres de disolvente para este propósito. Un hidrato se considera libre de disolventes para este propósito. Las formas solvatadas pueden ser, como se ha indicado anteriormente, útiles como intermedios del procedimiento en la preparación de formas libres de disolvente. Las sales del Compuesto 1 y las formas cristalinas pueden usarse en la preparación de composiciones farmacéuticas adecuadas para diversas vías de administración, incluyendo la oral, a un sujeto que lo necesite. Por lo tanto, en algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende una forma cristalina del Compuesto 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichas composiciones se pueden preparar utilizando varios procedimientos conocidos de farmacia.

En algunas realizaciones, la forma salina o cristalina del Compuesto 1 incluye las del anhídrido de la base libre del Compuesto 1 que tiene el patrón A de PXRD, el anhídrido de la base libre del Compuesto 1 que tiene el patrón B de PXRD, el hidrato de la base libre del Compuesto 1 que tiene el patrón C de PXRD, el hidrato de la base libre del Compuesto 1 que tiene el patrón D de PXRD, el solvato de diclorometano de la base libre del Compuesto 1 que tiene el patrón E, el solvato de acetato de etilo de la base libre del Compuesto 1 que tiene el patrón F de PXRD, el solvato de acetato de etilo de la base libre del Compuesto 1 que tiene el patrón G de PXRD, el solvato de acetonitrilo de la base libre del Compuesto 1 que tiene el patrón H de PXRD, el solvato de acetonitrilo de la base libre del Compuesto 1 que tiene patrón I de PXRD, el solvato de acetona de la base libre del Compuesto 1 que tiene patrón J de PXRD, el hidrocloreuro del Compuesto 1 que tiene el patrón K PXRD, el hidrato del hidrocloreuro de Compuesto 1 que tiene el patrón L de PXRD, el sulfato de Compuesto 1 que tiene el patrón M de PXRD, teniendo cada uno los respectivos patrones de difracción de rayos X de polvo que se describen en la presente memoria. También se describe el solvato de tetrahidrofurano de la base libre del Compuesto 1 (THF) que tiene el patrón N PXRD como se describe en la presente memoria.

De acuerdo con cualquiera de estas realizaciones, la composición puede ser suministrada, por ejemplo, por vía oral. Otras vías de administración incluyen, sin limitación, las vías parenteral, sublingual, bucal, intranasal, pulmonar, tópica, transdérmica, intradérmica, ocular, ótica, rectal, vaginal, intragástrica, intracraneal, intrasinoval e intraarticular.

Cuando se desea proporcionar la base libre o la sal del Compuesto 1 en forma de solución, por ejemplo en una formulación líquida para administración oral o parenteral, la base libre o sal del Compuesto 1 no estará, por supuesto, presente en dicha formulación en forma cristalina; de hecho, la presencia de cristales no es generalmente deseada en tal formulación. Sin embargo, una forma cristalina de la base libre del Compuesto 1 puede no obstante ser importante como API en un procedimiento para preparar dicha formulación. Por lo tanto, la presente descripción proporciona adicionalmente un procedimiento para preparar una composición de solución farmacéutica del Compuesto 1 que comprende disolver una sal cristalina o una forma cristalina de la base libre del Compuesto 1 en un solvente o mezcla de solventes farmacéuticamente aceptables. Incluso cuando la formulación deseada es una que contiene la base libre del Compuesto 1 en forma amorfa, por ejemplo una formulación sólida en estado reblandecido, puede seguir siendo útil como API una forma cristalina de la base libre del Compuesto 1 en un procedimiento para preparar tal formulación.

Como API, una forma cristalina de la base libre del Compuesto 1 o sus mezclas puede tener ventajas sobre una forma amorfa. Por ejemplo, la purificación de API al alto grado de pureza requerido por la mayoría de las autoridades

reguladoras puede ser más eficiente y por lo tanto costar menos cuando el API está en forma cristalina en oposición a la forma amorfa. La estabilidad física y química, y por lo tanto la vida útil del sólido API, también pueden ser mejores para las formas cristalinas que para las amorfas. La facilidad de manipulación se puede mejorar sobre la forma amorfa, que puede ser oleosa o pegajosa. El secado puede ser más sencillo y más fácil de controlar en el caso del material cristalino, que puede tener una temperatura de secado o desolvatación bien definida, que en el caso del material amorfo, que puede tener una mayor afinidad por los disolventes orgánicos y no tener una buena proporción de calidad/temperatura de secado definida. El procesamiento aguas abajo utilizando API cristalino puede permitir adicionalmente un control de proceso mejorado. En la preparación de una formulación líquida, por ejemplo una solución en un portador lipídico, el Compuesto 1 cristalino puede disolverse más rápidamente y puede tener reducción de la tendencia a formar un gel durante la disolución. Estas ventajas son ilustrativas y no limitantes.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden la base libre cristalina del Compuesto 1 o preparadas utilizando la base libre cristalina del Compuesto 1 o las sales del Compuesto 1 como API, contienen el Compuesto 1 en una cantidad que puede ser terapéuticamente eficaz cuando la composición se administra a un sujeto que lo necesite de acuerdo con un régimen apropiado. Las cantidades de dosificación se expresan en la presente memoria como cantidades equivalentes de la base libre a menos que el contexto requiera lo contrario. Típicamente, una dosis unitaria (la cantidad administrada en un único momento), que se puede administrar a una frecuencia apropiada, p.ej., de dos veces al día a una vez por semana, es de aproximadamente 10 a aproximadamente 1.000 mg. Cuando la frecuencia de administración es una vez al día (q.d.), la dosis unitaria y la dosis diaria son las mismas. Ilustrativamente, la dosis unitaria del Compuesto 1 en una composición de la invención puede ser de aproximadamente 25 a aproximadamente 1.000 mg, más típicamente de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg, por ejemplo aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400, aproximadamente 450 o aproximadamente 500 mg. Cuando la composición se prepara como una forma de dosificación discreta tal como un comprimido o cápsula, puede administrarse una dosis unitaria en una forma de dosificación única o una pequeña pluralidad de formas de dosificación, lo más típicamente de 1 a aproximadamente 10 formas de dosificación.

Cuanto mayor sea la dosis unitaria, más deseable será seleccionar excipientes que permitan una carga relativamente alta de API (en este caso base libre o sal del Compuesto 1) en la formulación. Típicamente, la concentración de Compuesto 1 en una formulación preparada de acuerdo con la presente descripción es al menos aproximadamente 1%, p.ej., de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, en peso, pero pueden ser aceptables o alcanzables concentraciones más bajas y más altas en casos específicos. Ilustrativamente, la concentración equivalente de la base libre del Compuesto 1 en diversas realizaciones es al menos aproximadamente 2%, p.ej., de aproximadamente 2% a aproximadamente 20%, en peso, por ejemplo aproximadamente 5%, aproximadamente 10% o aproximadamente 15%, en peso de la formulación.

Una composición preparada de acuerdo con la invención comprende, además del API, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Si la composición se va a preparar en forma sólida para administración oral, por ejemplo en forma de un comprimido o cápsula, típicamente incluye al menos uno o más diluyentes sólidos y uno o más disgregantes sólidos. Opcionalmente, los excipientes incluyen adicionalmente uno o más agentes aglutinantes, agentes humectantes y/o agentes antifriccionales (lubricantes, antiadherentes y/o deslizantes). Muchos excipientes tienen dos o más funciones en una composición farmacéutica. La caracterización en la presente memoria de un excipiente concreto que tiene una cierta función, p.ej., diluyente, disgregante, agente aglutinante, etc., no debe ser interpretado como una limitación de esa función. Puede encontrarse información adicional sobre los excipientes en trabajos de referencia tales como Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª ed., (Kibbe, ed, (2000), Washington: American Pharmaceutical Association).

Los diluyentes adecuados incluyen ilustrativamente, ya sea individualmente o combinados, lactosa, incluyendo lactosa anhidra y monohidrato de lactosa; lactitol; maltitol; manitol; sorbitol; xilitol; dextrosa y monohidrato de dextrosa; fructosa; sacarosa y diluyentes a base de sacarosa tales como azúcar compresible, azúcar de confitería y esferas de azúcar; maltosa; inositol; sólidos de cereales hidrolizados; almidones (p.ej., almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, almidón de tapioca, etc.), componentes de almidón tales como amilosa y dextratos, y almidones modificados o procesados tales como almidón pregelatinizado; dextrinas; celulosas, incluyendo celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, fuentes alimenticias de celulosa α y amorfa y celulosa en polvo y acetato de celulosa; sales de calcio incluyendo carbonato de calcio, fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico dihidratado, monohidrato de calcio monobásico, sulfato de calcio y trihidrato de lactato de calcio granular; carbonato de magnesio; Óxido de magnesio; bentonita; caolín; cloruro de sodio; y similares. Tales diluyentes, si están presentes, típicamente constituyen en total de aproximadamente 5% a aproximadamente 95%, por ejemplo aproximadamente 20% a aproximadamente 90%, o aproximadamente 50% a aproximadamente 85%, en peso de la composición. El diluyente o diluyentes seleccionados presentan preferiblemente propiedades de flujo adecuadas y, cuando se desean comprimidos, compresibilidad.

La celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina silicificada son diluyentes particularmente útiles y se usan opcionalmente combinados con un diluyente soluble en agua tal como manitol. Ilustrativamente, una razón en peso adecuada de celulosa microcristalina o celulosa microcristalina silicificada a manitol es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1, pero razones fuera de este intervalo pueden ser útiles en circunstancias particulares.

5 Los disgregantes adecuados incluyen, individualmente o combinados, almidones que incluyen almidón pregelatinizado y glicolato de almidón sódico; arcillas; silicato de magnesio y aluminio; disgregantes a base de celulosa tales como celulosa en polvo, celulosa microcristalina, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica y croscarmelosa sódica; alginatos; povidona; crospovidona; poliacrilina potasio; gomas tales como agar, guar, algarroba, karaya, pectina y gomas de tragacanto; dióxido de silicio coloidal; y similares. Uno o más disgregantes, si están presentes, típicamente constituyen en total de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 30%, por ejemplo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20%, o aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, en peso de la composición.

15 El glicolato de almidón sódico es un disgregante particularmente útil y típicamente constituye en total de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, por ejemplo de aproximadamente 2% a aproximadamente 15%, o de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, en peso de la composición.

20 Los agentes aglutinantes o adhesivos son excipientes útiles, particularmente cuando la composición está en forma de comprimido. Tales agentes aglutinantes y adhesivos deben conferir suficiente cohesión a la mezcla que se procesa en comprimidos para permitir operaciones de procesamiento normales tales como encolado, lubricación, compresión y empaquetado, pero todavía permiten que el comprimido se disgregue y la composición se absorba después de la ingestión. Los aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, individualmente o combinado, acacia; tragacanto; glucosa; povidona; almidón, incluido almidón pregelatinizado; gelatina; celulosas modificadas que incluyen metilcelulosa, carmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y etilcelulosa; dextrinas, incluyendo maltodextrina; zeína; ácido algínico y sales de ácido algínico, por ejemplo alginato sódico; silicato de magnesio y aluminio; bentonita; polietilenglicol (PEG); poli(óxido de etileno); goma guar; ácidos polisacáridos; polivinilpirrolidona (povidona o PVP), por ejemplo povidona K-15, K-30 y K-29/32; poli(ácido acrílico) (carbómeros); polimetacrilatos; y similares. Uno o más agentes aglutinantes y/o adhesivos, si están presentes, típicamente constituyen en total de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25%, por ejemplo de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, o de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 10%, en peso de la composición.

35 La povidona e hidroxipropilcelulosa, ya sea individualmente o combinados, son agentes aglutinantes particularmente útiles para formulaciones de comprimidos y, si están presentes, típicamente constituyen aproximadamente 0,5% a aproximadamente 15%, por ejemplo de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, o de aproximadamente 2% a aproximadamente 8%, en peso de la composición.

40 Los agentes humectantes, si están presentes, se seleccionan normalmente para mantener el fármaco en estrecha asociación con el agua, una condición que puede mejorar la biodisponibilidad de la composición. ejemplos no limitativos de tensioactivos que se pueden usar como agentes humectantes incluyen, individualmente o combinados, compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio; dioctilsulfosuccinato de sodio; polioxietilén alquilfenil éteres, por ejemplo nonoxinol 9, nonoxinol 10 y octoxinol 9; poloxámeros (copolímeros de bloques de polioxietileno y polioxipropileno); glicéridos y aceites de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo mono- y diglicéridos caprílico/cáprico polioxietilenados (8), aceite de ricino polioxietilenado (35) y aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado (40); éteres polioxietilenados, por ejemplo ceteth-10, laureth-4, laureth-23, oeth-2, oeth-10, oeth-20, esteareth-2, esteareth-10, esteareth-20, esteareth-100 y éter cetosteárico polioxietilenado (20); ésteres de ácidos grasos polioxietilenados, por ejemplo estearato de polioxietileno (20), estearato de polioxietileno (40) y estearato de polioxietileno (100); ésteres de sorbitán, por ejemplo monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y monoestearato de sorbitán; ésteres de polioxietilén sorbitán, por ejemplo polisorbato 20 y polisorbato 80; ésteres de ácido graso de propilenglicol, por ejemplo laurato de propilenglicol; lauril sulfato de sodio; ácidos grasos y sales de los mismos, por ejemplo ácido oleico, oleato de sodio y oleato de trietanolamina; ésteres de ácidos grasos de glicerilo, por ejemplo monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo y palmitoestearato de glicerilo; tiloxapol; y similares. Uno o más agentes humectantes, si están presentes, constituyen típicamente en total de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15%, por ejemplo de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 10%, o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 7%, en peso de la composición.

60 Los tensioactivos no iónicos, más particularmente los poloxámeros, son ejemplos de agentes humectantes que pueden ser útiles en la presente invención. Ilustrativamente, un poloxámero tal como Pluronic™ F127, si está presente, puede constituir de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, por ejemplo de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 7%, o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% en peso de la composición.

Los lubricantes reducen la fricción entre una mezcla de comprimidos y el equipo de formación de comprimidos

durante la compresión de las formulaciones de comprimidos. Los lubricantes adecuados incluyen, ya sea individualmente o combinados, behenato de glicerilo; ácido esteárico y sus sales, incluyendo estearatos de magnesio, calcio y sodio; aceites vegetales hidrogenados; palmitoestearato de glicerilo; talco; ceras; benzonato de sodio; acetato de sodio; fumarato sódico; fumarato sódico de estearilo; PEG (p.ej., PEG 4000 y PEG 6000); poloxámeros; poli(alcohol vinílico); oleato sódico; laurilsulfato de sodio; laurilsulfato de magnesio; y similares. Uno o más lubricantes, si están presentes, típicamente constituyen en total de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 10%, por ejemplo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, o de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 2%, en peso de la composición. El estearilfumarato de sodio es un lubricante particularmente útil.

Los antiadherentes reducen la adherencia de una formulación de comprimidos a las superficies del equipo. Los antiadherentes adecuados incluyen, individualmente o combinados, talco, dióxido de silicio coloidal, almidón, DL-leucina, laurilsulfato de sodio y estearatos metálicos. Uno o más antiadherentes, si están presentes, constituyen típicamente un total de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 10%, por ejemplo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 7%, o de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 5%, en peso de la composición. El dióxido de silicio coloidal es un antiadherente particularmente útil.

Los deslizantes mejoran las propiedades de flujo y reducen la adherencia estática en una mezcla de formación de comprimidos. Los deslizantes adecuados incluyen, individualmente o combinados, dióxido de silicio coloidal, almidón, celulosa en polvo, laurilsulfato de sodio, trisilicato de magnesio y estearatos metálicos. Uno o más deslizantes, si están presentes, constituyen típicamente en total de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 10%, por ejemplo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 7%, o de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 5%, en peso de la composición. El dióxido de silicio coloidal es un deslizante particularmente útil.

Otros excipientes tales como agentes tamponadores, estabilizantes, antioxidantes, agentes antimicrobianos, colorantes, aromas y edulcorantes son conocidos en la técnica farmacéutica y pueden utilizarse en composiciones de la presente invención. Los comprimidos pueden ser sin recubrimiento o pueden comprender un núcleo que está recubierto, por ejemplo con una película no funcional o un recubrimiento modificador de la liberación o entérico. Las cápsulas pueden tener cubiertas externas duras o blandas que comprenden, por ejemplo, gelatina (en forma de cápsulas de gelatina dura o cápsulas de gelatina blanda elástica), almidón, carragenano y/o HPMC, opcionalmente junto con uno o más plastificantes.

Una composición sólida de administración oral de la presente invención no está limitada por ningún procedimiento utilizado para prepararla. Puede utilizarse cualquier procedimiento adecuado de farmacia, incluyendo la mezcla en seco con o sin compresión directa, y granulación en húmedo o en seco.

Si la composición se va a preparar en forma líquida (incluyendo líquido encapsulado), el API (p.ej., la base libre o sal del Compuesto 1 cristalino) puede estar, por ejemplo, disuelta en un portador adecuado, típicamente uno que comprende un disolvente lipídico para el API. Cuanto mayor sea la dosis unitaria, más deseable será seleccionar un portador que permita una concentración relativamente alta del fármaco en solución en el mismo. Típicamente, la concentración equivalente de API libre en el portador es de al menos aproximadamente 10 mg/ml, p.ej., de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/ml, pero pueden ser aceptables o alcanzables concentraciones más bajas y más altas en casos específicos. Ilustrativamente, la concentración de fármaco en varias realizaciones es de al menos aproximadamente 10 mg/ml, p.ej., de aproximadamente 10 a aproximadamente 250 mg/ml, o de al menos aproximadamente 20 mg/ml, p.ej., de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 mg/ml, p.ej., aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 100 o aproximadamente 150 mg/ml.

El portador puede ser sustancialmente no acuoso, es decir, no tener agua o tener una cantidad de agua que sea lo suficientemente pequeña como para ser, en términos prácticos, esencialmente no deletérea para el rendimiento o las propiedades de la composición. Típicamente, el portador comprende de cero a menos de aproximadamente 5% en peso de agua. Se entenderá que ciertos ingredientes útiles en la presente invención pueden unirse a pequeñas cantidades de agua en o dentro de sus moléculas o estructuras supramoleculares; tal agua unida si está presente no afecta al carácter "sustancialmente no acuoso" de un portador como se define en la presente memoria.

En algunas realizaciones, el portador comprende uno o más materiales glicéridos. Los materiales glicéridos adecuados incluyen, sin limitación, mono-, di- y triglicéridos de cadena media a larga. El término "cadena media" en la presente memoria se refiere a cadenas de hidrocarbilo que tienen individualmente no menos de aproximadamente 6 y menos de aproximadamente 12 átomos de carbono, incluyendo por ejemplo cadenas C₈ a C₁₀. Así, los materiales glicéridos que comprenden cadenas de caprililo y caprilo, p.ej., mono-, di- y/o triglicéridos caprílico/cáprico, son ejemplos de materiales glicéridos de "cadena media" en la presente memoria. El término "cadena larga" en la presente memoria se refiere a cadenas de hidrocarbilo que tienen individualmente al menos aproximadamente 12, por ejemplo de aproximadamente 12 a aproximadamente 18 átomos de carbono, incluyendo por ejemplo cadenas de laurilo, miristilo, cetilo, estearilo, oleilo, linolilo y linolenilo. Los grupos hidrocarbilo de cadena

media a larga en los materiales glicéridos pueden ser saturados, mono- o poliinsaturados.

En una realización, el portador comprende un material triglicérido de cadena media y/o de cadena larga. Un ejemplo adecuado de un material triglicérido de cadena media es un producto triglicérido caprílico/cáprico tal como, por ejemplo, Captex 355 EP™ de Abitec Corp, y productos sustancialmente equivalentes a los mismos. Los ejemplos adecuados de triglicéridos de cadena larga incluyen cualquier aceite vegetal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo aceite de canola, coco, maíz, semilla de algodón, semillas de lino, aceite de oliva, palmito, cacahuete, cártamo, sésamo, soja y girasol y mezclas de tales aceites. También se pueden utilizar aceites de origen animal, particularmente marino, incluyendo por ejemplo aceite de pescado.

En algunas realizaciones, el portador comprende un fosfolípido y un agente solubilizante farmacéuticamente aceptable para el fosfolípido. Se entenderá que la referencia en singular a un (o al) fosfolípido, agente solubilizante u otro ingrediente de formulación de la presente invención incluye el plural; de este modo se contemplan expresamente aquí combinaciones, por ejemplo mezclas, de más de un fosfolípido, o más de un agente solubilizante. El agente solubilizante, o la combinación de agente solubilizante y fosfolípido, también solubilizan el fármaco, aunque otros ingredientes portadores, tales como un tensioactivo o un alcohol tal como etanol, opcionalmente presentes en el portador, pueden en algunas circunstancias proporcionar una solubilización mejorada del fármaco.

Se puede utilizar cualquier fosfolípido o mezcla de fosfolípidos farmacéuticamente aceptables. En general, tales fosfolípidos son ésteres de ácido fosfórico que producen por hidrólisis ácido fosfórico, ácido o ácidos grasos, un alcohol y una base nitrogenada. Los fosfolípidos farmacéuticamente aceptables pueden incluir, sin limitación, fosfatidilcolinas, fosfatidilserinas y fosfatidiletanolaminas. En una realización, la composición comprende fosfatidilcolina, derivada, por ejemplo, de lecitina natural. Se puede usar cualquier fuente de lecitina, incluyendo fuentes animales tales como yema de huevo, pero las fuentes vegetales son generalmente preferidas. La soja es una fuente particularmente rica de lecitina que puede proporcionar fosfatidilcolina para su uso en la presente invención.

Ilustrativamente, una cantidad adecuada de fosfolípido es de aproximadamente 15% a aproximadamente 75%, por ejemplo de aproximadamente 30% a aproximadamente 60%, en peso del portador, aunque pueden ser útiles cantidades mayores y menores en situaciones particulares.

Los ingredientes útiles como componentes del agente solubilizante no están particularmente limitados y dependerán en cierta medida de la concentración deseada de fármaco y de fosfolípido. En una realización, el agente solubilizante comprende uno o más glicoles y/o uno o más materiales glicéridos.

Los glicoles adecuados incluyen propilenglicol y polietilenglicoles (PEG) que tienen un peso molecular de aproximadamente 200 a aproximadamente 1.000 g/mol, p.ej., PEG-400, que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 400 g/mol. Tales glicoles pueden proporcionar una solubilidad relativamente alta del fármaco; sin embargo, el potencial de degradación oxidativa del fármaco puede aumentarse cuando está en solución en un portador que comprende tales glicoles, por ejemplo debido a la tendencia de los glicoles a producir superóxidos, peróxidos y/o radicales hidroxilo libres. Cuanto mayor es el contenido en glicol del portador, mayor puede ser la tendencia a la degradación de un fármaco químicamente inestable. En una realización, por lo tanto, están presentes uno o más glicoles en una cantidad de glicol total de al menos aproximadamente 1% pero menos de aproximadamente 50%, por ejemplo menos de aproximadamente 30%, menos de aproximadamente 20%, menos de aproximadamente 15% o menos de aproximadamente 10% en peso del portador. En otra realización, el portador no comprende sustancialmente glicol.

Los materiales glicéridos adecuados para uso junto con un fosfolípido incluyen, sin limitación, los mencionados anteriormente. Cuando uno o más materiales glicéridos están presentes como componente principal del agente solubilizante, una cantidad total adecuada de glicéridos es una cantidad eficaz para solubilizar el fosfolípido y, combinada con otros componentes del portador, eficaz para mantener el fármaco y el antioxidante en solución. Por ejemplo, los materiales glicéridos tales como triglicéridos de cadena media y/o de cadena larga pueden estar presentes en una cantidad de glicérido total de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, por ejemplo de aproximadamente 15% a aproximadamente 60% o aproximadamente 25% a aproximadamente 50% en peso del portador.

Se pueden incluir, si se desea, agentes solubilizantes adicionales que no sean glicoles o materiales glicéridos. Tales agentes, por ejemplo disolventes amídicos N-sustituídos tales como dimetilformamida (DMF) y N,N-dimetilacetamida (DMA), pueden ayudar en casos específicos a elevar el límite de solubilidad del fármaco en el portador, permitiendo de ese modo la carga del fármaco. Sin embargo, las amidas N-sustituídas incluyendo DMF y DMA pueden presentar problemas reguladores y/o toxicológicos que restringen la cantidad de tales disolventes que se pueden usar en una formulación. Además, los portadores útiles en la presente memoria proporcionan generalmente solubilidad adecuada de fármacos de moléculas pequeñas de interés en la presente invención sin tales agentes adicionales.

Incluso cuando está presente una cantidad suficiente de un glicol o material glicérico para solubilizar el fosfolípido, la solución portadora resultante y/o el sistema portador del fármaco pueden ser bastante viscosos y difíciles o inconvenientes de manipular. En tales casos, puede resultar deseable incluir en el portador un agente reductor de la viscosidad en una cantidad eficaz para proporcionar una viscosidad aceptablemente baja. Un ejemplo de tal agente es un alcohol, más particularmente etanol, que se introduce preferiblemente en una forma que está sustancialmente exenta de agua, por ejemplo etanol al 99%, alcohol deshidratado USP o etanol absoluto. Sin embargo, generalmente se deben evitar concentraciones excesivamente altas de etanol. Esto se verifica sobre todo cuando, por ejemplo, el sistema portador de fármaco debe administrarse en una cápsula de gelatina, debido a la tendencia de altas concentraciones de etanol para dar lugar a un fallo mecánico de la cápsula. En general, las cantidades adecuadas de etanol son de 0% a aproximadamente 25%, por ejemplo de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% o de aproximadamente 3% a aproximadamente 15%, en peso del portador.

Opcionalmente, el portador comprende adicionalmente un tensioactivo no fosfolípido farmacéuticamente aceptable. Un experto en la técnica será capaz de seleccionar un tensioactivo adecuado para su uso en una composición de la invención. Ilustrativamente, se puede incluir un tensioactivo tal como polisorbato 80 en una cantidad de 0% a aproximadamente 5%, por ejemplo de 0% a aproximadamente 2% o de 0% a aproximadamente 1%, en peso del portador.

Convenientemente, se dispone de productos premezclados que contienen una combinación de fosfolípido + agente solubilizante adecuado para uso en composiciones de la presente invención. Los productos de fosfolípido + agente solubilizante premezclados pueden ser ventajosos para mejorar la facilidad de preparación de las presentes composiciones.

Un ejemplo ilustrativo de un producto de fosfolípido + agente solubilizante premezclado es Phosal 50 PG™, disponible en Phospholipid GmbH, Alemania, que comprende, en peso, no menos del 50% de fosfatidilcolina, no más de 6% de lisofosfatidilcolina, aproximadamente 35% de propilenglicol, aproximadamente 3% de mono- y diglicéridos de aceite de girasol, aproximadamente 2% de ácidos grasos de soja, aproximadamente 2% de etanol y aproximadamente 0,2% de palmitato de ascorbilo.

Otro ejemplo ilustrativo es Phosal 53 MCT™, también disponible en Phospholipid GmbH, que contiene, en peso, no menos de 53% de fosfatidilcolina, no más de 6% de lisofosfatidilcolina, aproximadamente 29% de triglicéridos de cadena media, 3-6% (típicamente 5 %) de etanol, aproximadamente 3% de mono- y diglicéridos de aceite de girasol, aproximadamente 2% de ácido oleico y aproximadamente 0,2% de palmitato de ascorbilo (composición de referencia). Un producto que tiene la composición anterior o sustancialmente equivalente, ya sea comercializado bajo la marca Phosal 53 MCT™ o de otro modo, es referido genéricamente en la presente memoria como "fosfatidilcolina + triglicéridos de cadena media 53/29". Un producto que tiene una "composición sustancialmente equivalente" en el presente contexto significa tener una composición suficientemente similar a la composición de referencia en su lista de ingredientes y cantidades relativas de ingredientes para no mostrar diferencias prácticas en las propiedades con respecto a la utilización del producto en la presente memoria.

Otro ejemplo ilustrativo es Phosal 50 SA+™, también disponible en Phospholipid GmbH, que contiene, en peso, no menos del 50% de fosfatidilcolina y no más del 6% de lisofosfatidilcolina en un sistema solubilizante que comprende aceite de cártamo y otros ingredientes.

El componente de fosfatidilcolina de cada uno de estos productos premezclados puede derivarse de lecitina de soja. Se pueden obtener productos de composición sustancialmente equivalente de otros proveedores.

Un producto premezclado tal como Phosal 50 PG™, Phosal 53 MCT™ o Phosal 50 SA+™ puede, en algunas realizaciones, constituir sustancialmente todo el sistema portador. En otras realizaciones, están presentes ingredientes adicionales, por ejemplo etanol (adicional a cualquiera que pueda estar presente en el producto premezclado), un tensioactivo no fosfolípido tal como polisorbato 80, polietilenglicol y/u otros ingredientes. Tales ingredientes adicionales, si están presentes, se incluyen típicamente sólo en cantidades menores. De forma ilustrativa, se pueden incluir fosfatidilcolina + triglicéridos de cadena media 53/29 en el portador en una cantidad de aproximadamente 50% a 100%, por ejemplo de aproximadamente 80% a 100% en peso del portador.

Sin estar limitado por la teoría, se cree que la eficacia terapéutica del Compuesto 1 se debe, al menos en parte, a su capacidad para unirse a una proteína de la familia Bcl-2 tal como Bcl-2, Bcl-X_L o Bcl-w de una manera que inhibe la acción anti-apoptótica de la proteína, por ejemplo ocupando la ranura de unión a BH3 de la proteína.

El compuesto 1 se puede utilizar en un método para tratar una enfermedad caracterizada por disfunción apoptótica y/o la expresión en exceso de una proteína de la familia Bcl-2 antiapoptótica, que comprende administrar a un sujeto que tiene la enfermedad una cantidad terapéuticamente eficaz de la base libre del Compuesto 1 cristalino o una composición farmacéutica que comprende una forma salina o cristalina de la base libre del Compuesto 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 El compuesto 1 se puede utilizar en un método para tratar una enfermedad caracterizada por disfunción apoptótica y/o expresión en exceso de una proteína de la familia Bcl-2 antiapoptótica, donde el método comprende preparar una solución o dispersión de una sal o forma cristalina del Compuesto 1 descrito en la presente memoria en un disolvente o mezcla farmacéuticamente aceptable de disolventes, y administrar la solución o dispersión resultante en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que tiene la enfermedad.

10 El sujeto puede ser un ser humano o no humano (p.ej., un animal de granja, zoológico, trabajo o compañía o un animal de laboratorio utilizado como modelo), pero en una realización importante el sujeto es un paciente humano que necesita el fármaco, por ejemplo para tratar una enfermedad caracterizada por disfunción apoptótica y/o expresión en exceso de una proteína de la familia Bcl-2 anti-apoptótica. Un sujeto humano puede ser hombre o mujer y de cualquier edad, pero es típicamente un adulto.

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

20 Lo que constituye una dosis terapéuticamente eficaz depende de la biodisponibilidad de la formulación particular, el sujeto (incluyendo la especie y el peso corporal del sujeto), la enfermedad (p.ej., el tipo particular de cáncer) que se vaya a tratar, la etapa y/o gravedad de la enfermedad, la tolerancia del sujeto individual al compuesto, si el compuesto se administra en monoterapia o combinado con uno o más de otros fármacos, p.ej., otros agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer, y otros factores. Así, la dosis diaria puede variar dentro de amplios márgenes, por ejemplo de aproximadamente 10 a aproximadamente 1.000 mg. Pueden ser apropiadas dosis diarias mayores o menores en situaciones específicas. Se comprenderá que la recitación en la presente memoria de una dosis "terapéuticamente eficaz" de la presente memoria no requiere necesariamente que el fármaco sea terapéuticamente eficaz si sólo se administra una única dosis; la eficacia terapéutica típica depende de que la
25 composición se administre repetidamente de acuerdo con un régimen que implica una frecuencia y una duración de administración apropiadas. Se prefiere claramente que, aunque la dosis diaria seleccionada sea suficiente para proporcionar un beneficio en términos de tratamiento del cáncer, no debería ser suficiente para provocar un efecto secundario adverso en un grado inaceptable o intolerable. Una dosis terapéuticamente eficaz adecuada puede ser seleccionada por el médico con un conocimiento práctico normal sin experimentación indebida basándose en la descripción de la presente invención y en la técnica citada en la presente memoria, teniendo en cuenta factores tales como los mencionados anteriormente. El médico puede, por ejemplo, comenzar en un paciente de cáncer en el curso de la terapia con una dosis diaria relativamente baja y valorar ascendentemente la dosis durante un período de días o semanas, para reducir el riesgo de efectos secundarios adversos.

40 De manera ilustrativa, las dosis adecuadas del Compuesto 1 son generalmente de aproximadamente 25 a aproximadamente 1000 mg/día o de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 mg/día, más típicamente de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg/día o de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg/día, por ejemplo aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400, aproximadamente 450, aproximadamente 500, aproximadamente 750 o aproximadamente 1000 mg/día, administrados a un intervalo de dosificación promedio de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 7 días, por ejemplo aproximadamente de 8 horas a aproximadamente 3 días, o de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 2 días. En la mayoría de los casos es adecuado un régimen de administración una vez al día (q.d.).

50 Un "intervalo de dosificación promedio" en la presente memoria se define como un intervalo de tiempo, por ejemplo un día o una semana, dividido por el número de dosis unitarias administradas durante ese lapso de tiempo. Por ejemplo, cuando un fármaco se administra tres veces al día, alrededor de las 8 am, alrededor del mediodía y alrededor de las 6 pm, el intervalo de dosificación promedio es de 8 horas (un intervalo de 24 horas dividido por 3). Si el fármaco se formula como una forma de dosificación discreta tal como una comprimido o cápsula, una pluralidad
55 (p.ej., 2 a aproximadamente 10) de las formas de dosificación administradas en un momento se considera una dosis unitaria con el fin de definir el intervalo de dosificación promedio.

60 Las composiciones preparadas de acuerdo con la presente invención son adecuadas para su uso en monoterapia o en terapia combinada, por ejemplo con otros agentes quimioterapéuticos o con radiación ionizante. Una ventaja particular de la presente invención es que permite una administración oral una vez al día, un régimen que es conveniente para el paciente que está en tratamiento con otros fármacos administrados oralmente en un régimen de una vez al día. La administración oral se realiza fácilmente por el propio paciente o por un cuidador en el domicilio del paciente; también es una vía de administración conveniente para pacientes en un hospital o en un establecimiento de atención residencial.

- Las terapias combinadas incluyen de forma ilustrativa la administración de una composición que comprende (o se prepara utilizando como API) una o más formas cristalinas del Compuesto 1 (incluyendo formas de sal cristalina) concomitantemente con uno o más de bortezomid, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, etoposido, fludarabina, hidroxidoxorubicina, irinotecán, paclitaxel, rapamicina, rituximab, vincristina y similares por ejemplo, con una politerapia tal como CHOP (ciclofosfamida + hidroxidoxorubicina + vincristina + prednisona), RCVp (rituximab + ciclofosfamida + vincristina + prednisona), R-CHOP (rituximab + CHOP) o DA-EPOCH-R (etoposido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab con ajuste de dosis).
- Una composición de Compuesto 1 se puede administrar en terapia combinada con uno o más agentes terapéuticos que incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de angiogénesis, agentes antiproliferativos, otros promotores de apoptosis (p.ej., inhibidores de Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de una ruta del receptor de muerte, anticuerpos BiTE (acoplador bi-específico de células T), proteínas de unión de dominio variable dual (DVD), inhibidores de las proteínas de apoptosis (IAP), microARN, inhibidores de quinasa reguladores de la señales extracelular activados por mitógenos, inhibidores de quinasa, inhibidores de tirosinas quinasas de tipo receptor, inhibidores de aurora quinasa, inhibidores de la quinasa tipo polo, inhibidores de bcr-abl quinasa, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de COX-2, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agentes antimetabólicos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, agentes quimioterapéuticos que contienen platino, inhibidores del factor de crecimiento, radiación ionizante, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, agentes inmunológicos, anticuerpos, terapias hormonales, retinoides, deltoides, alcaloides vegetales, inhibidores del proteasoma, inhibidores de HSP-90, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de MEK, inhibidores de CDK, inhibidores de receptor ErbB2, inhibidores de mTOR así como otros agentes antitumorales.
- Los inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de EGFR, inhibidores de PDGFR, inhibidores de VEGFR, inhibidores de TIE2, inhibidores de IGF1R, inhibidores de la metaloproteínasa 2 de la matriz (MMP-2), inhibidores de la metaloproteínasa 9 de la matriz (MMP-9) y análogos de trombospondina.
- Los ejemplos de inhibidores de EGFR incluyen, sin limitación, gefitinib, erlotinib, cetuximab, EMD-7200, ABX-EGF, HR3, anticuerpos IgA. TP-38 (IVAX), proteína de fusión EGFR, vacuna de EGF, inmunoliposomas anti-EGFR y lapatinib.
- Los ejemplos de inhibidores de PDGFR incluyen, pero no se limitan a, CP-673451 y CP-868596.
- Los ejemplos de inhibidores de VEGFR incluyen, pero sin limitarse a, bevacizumab, sunitinib, sorafenib, CP-547632, axitinib, vandetanib, AEE788, AZD-2171, trampa de VEGF, vatalanib, pegaptanib, IM862, pazopanib, ABT-869 y angiozima.
- Los inhibidores de la proteína de la familia Bcl-2 distintos del Compuesto 1 incluyen, pero no se limitan a, ABT-263, AT-101 ((-) gospol), oligonucleótido antisentido dirigido a Genasense™ Bcl-2 (G3139 u oblimersen). IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737), GX-070 (obatoclast) y similares.
- Los activadores de una ruta del receptor de muerte incluyen, pero no se limitan a, TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se dirigen a receptores de muerte (p.ej., DR4 y DR5) tales como apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145 (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.
- Los ejemplos de los análogos de trombospondina incluyen, pero no se limitan a, TSP-1, ABT-510, ABT-567 y ABT-898.
- Los ejemplos de los inhibidores de aurora quinasa incluyen, pero no se limitan a, VX-680, AZD-1152 y MLN-8054.
- Un ejemplo de un inhibidor de quinasa tipo polo incluye, pero no se limita a, BI-2536.
- Los ejemplos de los inhibidores de la bcr-abl quinasa incluyen, pero no se limitan a, imatinib y dasatinib.
- Los ejemplos de los agentes que contienen platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino y satraplatino.
- Los ejemplos de los inhibidores de mTOR incluyen, pero no se limitan a, CCI-779, rapamicina, temsirolimus, everolimus, RAD001 y AP-23573.
- Los ejemplos de los inhibidores de HSP-90 incluyen, pero no se limitan a, geldanamicina, radicicol, 17-AAG, KOS-953, 17-DMAG, CNF-101, CNF-1010, 17-AAG-nab, NCS-683664, efungumab, CNF-2024, PU3, PU24FCI, VER-

49009, IPI-504, SNX-2112 y STA-9090.

Los ejemplos de los inhibidores de HDAC incluyen, pero no se limitan a, ácido suberoilánilido hidroxámico (SAHA), MS-275, ácido valproico, TSA, LAQ-824, trapoxina y depsipéptido.

Los ejemplos de los inhibidores de MEK incluyen, pero no se limitan a, PD-325901, ARRY-142886, ARRY-438162 y PD-98059.

Los ejemplos de los inhibidores de CDK incluyen, pero no se limitan a, flavopiridol, MCS-5A, CVT-2584, seliciclib ZK-304709, PHA-690509, BMI-1040, GPC-286199, BMS-387032, PD-332991 y AZD-5438.

Los ejemplos de los inhibidores de COX-2 incluyen, pero no se limitan a, celecoxib, parecoxib, deracoxib, ABT-963, etoricoxib, lumiracoxib, BMS-347070, RS 57067, NS-398, valdecoxib, rofecoxib, SD-8381, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoil-fenil-1H-pirrol, T-614, JTE-522, S-2474, SVT-2016, CT-3 y SC-58125.

Los ejemplos de los AINE incluyen, pero no se limitan a, salsalato, diflunisal, ibuprofeno, cetoprofeno, nabumetona, piroxicam, naproxeno, diclofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, etodolaco, cetorolaco y oxaprozina.

Los ejemplos de los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen, pero no se limitan a, CP-724714, canertinib, trastuzumab, pertuzumab, TAK-165, ionafamib, GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2, APC-8024, anticuerpo biespecífico B7.her2lgG3 anti-HER/2neu y anticuerpos biespecíficos HER2 trifuncionales mAB AR-209 y mAB 2B-1.

Los ejemplos de los agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, melfalán, busulfán, mitobronitol, carboquona, tiotepa, ranimustina, nimustina, CloretazineTM (laromustina), AMD-473, altretamina, AP-5280, apaziquona, brostallicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, KW-2170, mafosfamida, mitolactol, lomustina, treosulfán, dacarbazina y temozolomida.

Los ejemplos de los antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, ribosido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o combinado con leucovorina, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, citarabina, octoesfato de citarabina, encitabina, S-1, pemetrexed, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etenilcicidina, arabinósido de citosina, hidroxiiurea, TS-1, melfalán, nelarabina, nolatrexed, pemetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, triapina, trimetrexato, vidarabina, ácido micofenólico, ocfosfato, pentostatina, tiazofurina, ribavirina, EICAR, hidroxiiurea y deferoxamina.

Los ejemplos de los antibióticos incluyen, pero no se limitan a, antibióticos intercalantes, aclarrubicina, actinomicina D, amrrubicina, anamicina, adriamicina, bleomicina, daunorrubicina, doxorrubicina (incluida la doxorrubicina liposomal), elsamitrucina, epirubicina, galarrubicina, idarrubicina, mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, estimalámero, estreptozocina, valrrubicina, zinostatina y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de los agentes inhibidores de topoisomerasa incluyen, pero no se limitan a, aclarubicina, amonafida, belotecán, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-amino-camptotecina, amsacrina, dexrazoxano, diflomotecán, irinotecán HCl, edotecarina, epirubicina, etopósido, exatecán, becatecarina, gimatecán, lurtotecán, oratecina, BN-80915, mitoxantrona, pirarrubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido y topotecán.

Los ejemplos de los anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, rituximab, cetuximab, bevacizumab, trastuzumab, anticuerpos específicos de CD40 y anticuerpos específicos de IGF1R, chTNT-1/B, denosumab, edrecolomab, WX G250, zanolimumab, lintuzumab y ticilimumab.

Los ejemplos de las terapias hormonales incluyen, pero no se limitan a, carbonato de sevelámero, rilostano, hormona liberadora de la hormona luteinizante, modastano, exemestano, acetato de leuprolida, buserelina, cetorelix, deslorelina, histrelina, anastrozol, fosrelina, goserelina, degarelix, doxercalciferol, fadrozol, formestano, tamoxifeno, arzoxifeno, bicalutamida, abarelix, triptorelina, finasterida, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, trilostano, lasofoxifeno, letrozol, flutamida, megestrol, mifepristona, nilutamida, dexametasona, prednisona y otros glucocorticoides.

Los ejemplos de los retinoides o deltoides incluyen, pero no se limitan a, seocalcitol, lexacalcitol, fenretinida, alitretinoína, tretinoína, bexaroteno y LGD-1550.

Los ejemplos de alcaloides vegetales incluyen, pero no se limitan a, vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina.

Los ejemplos de inhibidores de proteasoma incluyen, pero no se limitan a, bortezomib, MG-132, NPI-0052 y PR-171.

Los ejemplos de inmunológicos incluyen, pero no se limitan a, interferones y numerosos otros agentes mejoradores de la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, interferón gamma-1b, interferón gamma-n1 y combinaciones de los mismos. Otros agentes incluyen filgrastim, lentinano, sizofilano, BCG vivo, ubenimex, WF-10 (tetraclorodecaóxido o TCDO), aldesleuquina, 5 alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, denileucina, gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, vacuna contra el melanoma, molgramostim, sargramostim, tasonermina, teceleucina, timalfasina, tositumomab, agente inmunoterapéutico Virulizin™ de Lorux Pharmaceuticals, Z-100 (sustancia específica de Maruyama o SSM), Zevalin™ (90Y-ibritumomab tiuxetán), epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pemtumomab, Provenge™ sipuleucel-T), teceleucina, Therocys™ (Bacillus Calmette-Guerin), anticuerpos contra el antígeno 4 de linfocitos citotóxicos (CTLA4) y agentes capaces de bloquear CTLA4 tales como MDX-010.

Los ejemplos de los modificadores de respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células de tejido para dirigirlos a tener actividad antitumoral. Tales agentes incluyen, pero no se limitan a, creстина, 15 lentinano, sizofirano, picibanilo, PF-3512676 y ubenimex.

Los ejemplos de los análogos de pirimidina incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo, floxuridina, doxifluridina, raltitrexed, citarabina, arabinósido de citosina, fludarabina, triacetiluridina, troxacitabina y gemcitabina.

20 Los ejemplos de los análogos de purina incluyen, pero no se limitan a, mercaptopurina y tioguanina.

Los ejemplos de los agentes antimetabólicos incluyen, pero no se limitan a, N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, paclitaxel, docetaxel, larotaxel, epotilona D. PNU-100940, batabulina, ixabepilona, 25 patupilona, XRP-9881, vinflunina y ZK-EPO (epotilona sintética).

Los ejemplos de radioterapia incluyen, pero no se limitan a, radioterapia de haz externo (XBRT), teleterapia, braquiterapia, radioterapia de fuente sellada y radioterapia de fuente no sellada.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos bi-específicos que dirigen a las células T para atacar células cancerosas uniendo simultáneamente las dos células. La célula T ataca entonces la célula cancerosa diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen, pero no se limitan a, adegatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin estar limitados por la teoría, uno de los mecanismos por los que las células T provocan la apoptosis de la célula cancerosa diana es por exocitosis de componentes de gránulos citolíticos, que incluyen perforina y granzima B. A este respecto, se ha demostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de apoptosis tanto por perforina como por granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría mejorar los efectos citotóxicos provocados por células T cuando se dirigen a las células cancerosas (Sutton et al, (1997) J. Immunol, 158:5783-5790).

Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos químicamente modificados. Las modificaciones no eliminan la actividad celular, sino que más bien imparten una mayor estabilidad y/o una mayor potencia celular. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótido, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil ribonucleótidos, sus combinaciones y similares. El ARNip puede tener longitudes variables (p.ej., 10-200 pb) y estructuras (p.ej., horquillas, hebras sencillas/dobles, protuberancias, muescas/huecos, emparejamientos erróneos) y se procesan en las células para proporcionar silenciamiento génico activo. Un ARNip de doble hebra (ARNdh) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos romos) o extremos asimétricos (salientes). El saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la hebra efectora y/o antisentido, así como presente en los extremos 5' y/o 3' de una hebra dada. Por ejemplo, se ha demostrado que los ARN que se dirigen a Mcl-1 aumentan la actividad del agente promotor de la apoptosis ABT-263 (Tse et al., (2008) Cancer Res. 68:3421-3428 y sus referencias).

Las proteínas de unión multivalente son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Las proteínas de unión multivalente se diseñan para tener los tres o más sitios de unión al antígeno y generalmente son anticuerpos de origen no natural. El término "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína de unión capaz de unirse a dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión de dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que unen proteínas que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Dichos DVD pueden ser mono-específicos (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficos (es decir, capaces de unir dos o más antígenos). Las proteínas de unión a DVD que comprenden dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena ligera se denominan Ig de DVD. Cada mitad de una Ig de DVD comprende un polipéptido de DVD de cadena pesada, un polipéptido de DVD de cadena ligera y dos sitios de unión a antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDR implicadas en la unión al antígeno por sitio de unión al antígeno.

Los inhibidores de PARP incluyen, pero no se limitan a, ABT-888, olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-

201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.

Adicionalmente o alternativamente, se puede administrar una composición de la presente invención en terapia combinada con uno o más agentes antitumorales seleccionados entre ABT-100, N-acetilcolinol-O-fosfato, acitretina, AE-941, aglicona protopanaxadiol, arglabina, trióxido de arsénico, vacuna de HPV adsorbida sobre adyuvante AS04, L-asparaginasa, atamestano, atrasentano, AVE-8062, bosentano, canfosfamida, Canvaxin™, catumaxomab, CeaVac™, celmoleucina, combrestatina A4P, contusugene ladenovec, Cotara™, ciprotecona, desoxicofomicina, dexrazoxano, N-dietil-2-(4-(fenilmetil)fenoxi)etanamina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético, ácido docosahexaenoico/paclitaxel, discodermolida, efaproxiral, enzastaurina, eptilona B, etiniluracilo, exisulind, falimarev Gastrimmune™, GMK, GVAX™, halofuginona, histamina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetano, IL-13-PE38, inalimarev, interleuquina 4, KSB-311, lanreotida, lenalidomida, lonafarnib, lovastatina, 5,10-metilenotetrahidrofolato, mifamurida, miltefosina, motexafin, oblimersen. OncoVAX™, Osidem™, nanopartícula de paclitaxel estabilizada con albúmina, paclitaxel, poliglumex, pamidronato, panitumumab, peginterferón alfa, pegaspargasa, fenoxodiol, poli(I)-poli(C12U), procarbazona, ranpirnasa, vacuna de VPH tetravalente recombinante, escualamina, estaurosporina, vacuna de STn-KLH, endonucleasa V de T4, tazaroteno, 6,6',7,12-tetrametoxi-2,2'-dimetil-1 β -berbaman, talidomida. TNFerade™, ¹³¹I-tositumomab, trabectedina, triazona, factor de necrosis tumoral. Ukrain™, vacuna de vaccinia-MUC-1, L-valina-L-boroprolina, Vitaxin™, vitespen, ácido zoledrónico y zorrubicina.

Una composición que comprende (o se prepara utilizando como API) una o más formas cristalinas del Compuesto 1 (incluyendo sales cristalinas) se puede administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo necesite para tratar una enfermedad durante la cual se expresan en exceso uno o más de la proteína Bcl-2 antiapoptótica, la proteína Bcl-X_L antiapoptótica y la proteína Bcl-w anti-apoptótica.

Una composición que comprende (o se prepara utilizando como API) una o más formas cristalinas del Compuesto 1 (incluyendo sales cristalinas) se puede administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo necesite para tratar una enfermedad de crecimiento celular anormal y/o apoptosis desregulada.

Los ejemplos de tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, cáncer, mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del cuello del útero, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de hueso, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y/o duodenal), leucemia linfocítica crónica, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (conducto hepático y/o biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mielóide crónica, linfoma linfocítico, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides con origen de células T o células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de riñón y/o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkiniano, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma o una combinación de los mismos.

Una composición que comprende (o se prepara utilizando como API) una o más formas cristalinas del Compuesto 1 (incluyendo sales cristalinas) se puede administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo necesite para tratar cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides con origen de células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo.

La composición puede administrarse en terapia combinada con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Por ejemplo, un método para tratar mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de hueso, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y/o duodenal), leucemia linfocítica crónica, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de testículo, cáncer hepatocelular (conducto hepático y/o biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mielóide crónica, linfoma linfocito, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides con origen de células T o de

- células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de riñón y/o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central primario, linfoma no Hodgkiniano, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma o una combinación de los mismos en un sujeto comprende administrar al sujeto cantidades terapéuticamente eficaces de (a) una composición que comprende (o se prepara utilizando como API) la base libre cristalina del Compuesto 1 y (b) uno o más de etopósido, vincristina, CHOP, rituximab, rapamicina, R-CHOP, RCVP, DA-EPOCH-R o bortezomib.
- 5
- 10 Una composición que comprende (o se prepara utilizando como API) la base libre cristalina del Compuesto 1 puede administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo necesite en terapia combinada con etopósido, vincristina, CHOP, rituximab, rapamicina, R-CHOP, RCVP, DA-EPOCH-R o bortezomib en una cantidad terapéuticamente eficaz, para el tratamiento de una neoplasia maligna linfoide, tal como linfoma de células B o linfoma no Hodgkiniano.
- 15
- 20 Una composición de la invención puede administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo necesite para tratar un trastorno inmunitario o autoinmunitario. Tales trastornos incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias, trombocitopenia, enfermedades inmunitarias agudas y crónicas asociadas con trasplante de órganos, enfermedad de Addison, enfermedades alérgicas, alopecia, alopecia areata, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, aterosclerosis, artritis (incluyendo osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriásica y artritis reactiva), enfermedad bulosa autoinmunitaria, abetalipoproteinemia, enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, enfermedad inmunitaria aguda asociada con trasplante de órganos, acrocianosis adquirida, procesos parasitarios o infecciosos agudos y crónicos, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, fiebre reumática aguda, mielitis transversa aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (aguda), complejo de demencia de SIDA, cirrosis alcohólica, lesión hepática inducida por alcohol, hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica de contacto, rinitis alérgica, alergia y asma, rechazo de aloinjertos, deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, enfermedad pulmonar asociada a espondilitis anquilosante, degeneración de células del cuerno anterior, citotoxicidad mediada por anticuerpos, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptores, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, artropatía, astenia, asma, ataxia, alergia atópica, fibrilación auricular (sostenida o paroxística), flutter auricular, bloqueo atrioventricular, hipotiroidismo autoinmunitario atrofico, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria tipo 1 (hepatitis autoinmunitaria clásica o lupoide), hipoglucemia autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, linfoma de células B, rechazo de injerto óseo, rechazo de trasplante de médula ósea (TMO), bronquiolitis obliterante, bloqueo de rama, quemaduras, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta de inflamación de bypass cardiopulmonar, rechazo de trasplante de cartilago, degeneraciones corticales cerebelosas, trastornos cerebelosos, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados con quimioterapia, clamidia, coleostasis, alcoholismo crónico, hepatitis activa crónica, síndrome de fatiga crónica, enfermedad inmunitaria crónica asociada con el trasplante de órganos, neumonía eosinofílica crónica, patologías inflamatorias crónicas, candidiasis mucocutánea crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), intoxicación por salicilato crónica, inmunodeficiencia común variada colorrectal (hipogammaglobulinemia variable común), conjuntivitis, enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedades del tejido conjuntivo, dermatitis de contacto, anemia hemolítica Coombs-positiva, cor pulmonale, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hepatitis autoinmunitaria criptogénica, alveolitis fibrosante criptogénica, sepsis con cultivo negativo, fibrosis quística, trastornos asociados a la terapia con citoquinas, enfermedad de Crohn, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre hemorrágica del dengue, dermatitis, dermatitis esclerodermia, afecciones dermatológicas, enfermedad pulmonar asociada con dermatomiositis/polimiositis, diabetes, enfermedad arteriosclerótica diabética, diabetes mellitus, enfermedad difusa de cuerpos de Lewy, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía congestiva dilatada, lupus eritematoso discoide, trastornos de los ganglios basales, coagulación intravascular diseminada, síndrome de Down en la edad madura, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, hepatitis inducida por fármacos, trastornos del movimiento inducidos por fármacos inducidos por fármacos que bloquean los receptores de dopamina del SNC, sensibilidad a fármacos, eczema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, sinovitis enteropática, epiglotitis, infección por el virus de Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelosos, linfohistiocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de Friedrich, trastornos arteriales periféricos funcionales, infertilidad femenina, fibrosis, enfermedad pulmonar fibrótica, sepsis fúngica, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, arteritis de células gigantes, nefritis glomerular, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, hipotiroidismo autoinmunitario goitroso (enfermedad de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, sepsis gramnegativa, sepsis grampositiva, granulomas debidos a organismos intracelulares, infección por estreptococos del grupo B (GBS), enfermedad de Graves, enfermedad pulmonar asociada a hemosiderosis, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hallerorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo de trasplante de corazón, hemocromatosis, neoplasias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), anemia hemolítica,
- 55
- 60

síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia, púrpura de Henoch-Schoenlein, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, hipoparatiroidismo, corea de Huntington, trastornos del movimiento hipercinéticos, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, hipertiroidismo, trastornos del movimiento hipocinéticos, evaluación del eje
5 hipotalámico-hipofisario-adrenal, enfermedad de Addison idiopática, leucopenia idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopenia idiopática, enfermedad hepática idiosincrásica, atrofia muscular espinal infantil, enfermedades infecciosas, inflamación de la aorta, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus insulino dependiente, neumonitis intersticial, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesión por isquémica-reperusión, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kawasaki, rechazo de
10 trasplante de riñón, legionella, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticospinal, enfermedad de IgA lineal, lipidema, rechazo de trasplante de hígado, enfermedad de Lyme, linfedema, enfermedad pulmonar infiltrante linfocítica, infertilidad masculina idiopática o NOS, histiocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococcemia, vasculitis microscópica de los riñones, cefalea migrañosa, trastorno multisistémico mitocondrial, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada a enfermedad mixta del tejido conectivo,
15 gammapatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de sistemas múltiples (Mencel, Dejerine-Thomas. Shy-Drager y Machado-Joseph), encefalitis miálgica/enfermedad de Royal Free, miastenia gravis, vasculitis microscópica de los riñones, mycobacterium avium intracellulare, mycobacterium tuberculosis, síndrome mielodisplásico, infarto de miocardio, trastornos isquémicos miocárdicos, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar crónica neonatal, nefritis, nefrosis, síndrome nefrótico, enfermedades neurodegenerativas, atrofas musculares neurogénicas I, fiebre neutropénica, esteatohepatitis no alcohólica, oclusión de la aorta abdominal y sus ramas, trastornos arteriales oclusivos, rechazo del trasplante de órganos, orquitis/epididimitis, orquitis/procedimientos de reversión de vasectomía, organomegalia, osteoartritis, osteoporosis, insuficiencia ovárica, rechazo de trasplante de páncreas, enfermedades parasitarias, rechazo de trasplante de paratiroides, enfermedad de Parkinson, enfermedad
20 inflamatoria pélvica, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide, rinitis perenne, enfermedad pericárdica, enfermedad aterosclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, uveítis facogénica, neumonía por pneumocystis carinii, neumonía, síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y síndrome de cambios cutáneos) síndrome post-perfusión, síndrome post-bombeo, síndrome de cardiectomía post-IAM, insuficiencia pulmonar intersticial postinfectiva, insuficiencia ovárica prematura, cirrosis biliar primaria, hepatitis esclerosante primaria, mixedema primario, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria, vasculitis primaria, parálisis supranuclear progresiva, psoriasis, psoriasis tipo 1, psoriasis tipo 2, artropatía psoriásica, hipertensión pulmonar secundaria a la enfermedad del tejido conjuntivo, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, enfermedad pulmonar intersticial postinflamatoria, fibrosis por radiación, radioterapia, fenómeno de Raynaud y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia regular de QRS estrecho, enfermedad de Reiter, enfermedad renal NOS, hipertensión renovascular, lesión por reperusión, cardiomiopatía restrictiva, enfermedad pulmonar intersticial asociada con la artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, esclerodermia, corea senil, demencia senil de tipo de cuerpo de Lewy, síndrome de sepsis, choque séptico, artropatías seronegativas, choque, anemia de células falciformes, enfermedad pulmonar asociada a la enfermedad de Sjögren, síndrome de Sjögren, rechazo de aloinjertos cutáneos, síndrome de cambios cutáneos, rechazo de trasplante de intestino delgado, autoinmunidad de esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelares, espondiloartropatía, deficiencia poliglandular esporádica tipo I, deficiencia poliglandular esporádica tipo II, enfermedad de Still, miositis estreptocócica, accidente cerebrovascular, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, oftalmía simpática, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil de aparición sistémica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar intersticial asociada a lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, LLA de células T o FAB, enfermedad de Takayasu/arteritis, telangiectasia, enfermedades mediadas tipo Th2 y tipo Th1, tromboangitis obliterans, trombocitopenia, tiroiditis, toxicidad, síndrome de choque tóxico, trasplantes, trauma/hemorragia, hepatitis autoinmunitaria de tipo 2 (hepatitis con anticuerpo anti-LKM), resistencia a la insulina tipo B con acantosis nigricans, reacciones de hipersensibilidad tipo III, hipersensibilidad tipo IV, artropatía colítica ulcerosa, colitis ulcerosa, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, uveítis, enfermedades de las válvulas cardíacas, venas varicosas, vasculitis, enfermedad pulmonar difusa vasculítica, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, enfermedad hepática aguda con vitíligo, infecciones virales y fúngicas, encefalitis viral/meningitis aséptica, síndrome hemofagocítico asociado a virus, granulomatosis de Wegener, síndrome de Wernicke-Korsakof, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjertos de
55 cualquier órgano o tejido, artropatía asociada a yersinia y salmonella y similares.

Una composición farmacéutica como la descrita en la presente memoria se puede utilizar en un método para mantener en el torrente sanguíneo de un paciente de cáncer humano una concentración en plasma terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y/o uno o más de sus metabolitos, que comprende administrar al sujeto
60 una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria, en una cantidad de dosificación equivalente a aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg de Compuesto 1 por día, a un intervalo de dosificación promedio de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 7 días.

Lo que constituye una concentración plasmática terapéuticamente eficaz depende, entre otros, del cáncer concreto

5 presente en el paciente, el estadio, la gravedad y la agresividad del cáncer, y el resultado buscado (p.ej. estabilización, reducción del crecimiento tumoral, retracción tumoral, reducción del riesgo de metástasis, etc.). Se prefiere claramente que, aunque la concentración en plasma sea suficiente para proporcionar un beneficio en términos de tratamiento del cáncer, no sea suficiente para provocar un efecto secundario adverso en un grado inaceptable o intolerable.

10 Para el tratamiento del cáncer en general y de un tumor maligno linfoide, tal como el linfoma no Hodgkiniano en particular, la concentración plasmática del Compuesto 1 debe mantenerse en la mayoría de los casos en un intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 µg/ml. Por lo tanto, durante un curso de la terapia del Compuesto 1, el estado estacionario C_{max} en general no debe exceder de aproximadamente 10 µg/ml, y el estado estacionario C_{min} en general no debe caer por debajo de aproximadamente 0,5 µg/ml. Adicionalmente, será deseable seleccionar, dentro de los intervalos proporcionados anteriormente, una cantidad de dosificación diaria y un intervalo de dosificación promedio efectivo para proporcionar una concentración de C_{max}/C_{min} no mayor que aproximadamente 5, por ejemplo no mayor que aproximadamente 3, en el estado estacionario. Se comprenderá que intervalos de dosificación más amplios tenderán a dar como resultado mayores proporciones de C_{max}/C_{min} . Ilustrativamente, en el estado estacionario, se pueden elegir como diana una C_{max} de Compuesto 1 aproximadamente 3 a aproximadamente 8 µg/ml y C_{min} de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 µg/ml por medio del presente método.

20 Una cantidad de dosificación diaria eficaz para mantener un nivel en plasma del Compuesto 1 terapéuticamente eficaz es, de acuerdo con la presente realización, de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 mg. En la mayoría de los casos, una cantidad de dosificación diaria adecuada es de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg. Ilustrativamente, la cantidad de dosificación diaria puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400, aproximadamente 450, aproximadamente 500, aproximadamente 750 o aproximadamente 1000 mg.

30 Un intervalo de dosificación promedio eficaz para mantener un nivel en plasma del Compuesto 1 terapéuticamente eficaz es, de acuerdo con la presente realización, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 7 días. En la mayoría de los casos, un intervalo de dosificación promedio adecuado es de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 3 días, o aproximadamente 12 horas a aproximadamente 2 días. A menudo es adecuado un régimen de administración una vez al día (q.d.).

35 Como en otras realizaciones, la administración de acuerdo con la presente realización puede ser con o sin alimento, es decir, en condiciones de ayuno o sin ayuno. Generalmente se prefiere administrar las presentes composiciones a un paciente sin ayuno.

40 Cuando se introducen elementos de la presente descripción o sus realizaciones preferidas, se pretende que los artículos "un", "uno", "una", "el", "la" y "dicho" y "dicha" signifiquen que hay uno o más de los elementos. Se pretende que los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" sean inclusivos y signifiquen que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto que tiene el nombre sistemático 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il] metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida (Compuesto 1) o una sal en forma cristalina.
- 10 2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde la forma cristalina es el anhidrato de la base libre del Compuesto 1, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos un pico seleccionado entre los de 6,3, 7,1, 9,0, 9,5, 12,5, 14,5, 14,7, 15,9, 16,9 y 18,9 grados 2θ (patrón A), siendo cada pico $\pm 0,2$ grados 2θ , cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación de $\text{Cu K}\alpha$ a $1,54178 \text{ \AA}$.
- 15 3. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde la forma cristalina es el anhidrato de la base libre del Compuesto 1, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos un pico seleccionado entre los de 5,8, 7,7, 8,3, 9,9, 13,0, 13,3, 14,2, 15,3, 16,6, 17,9, 18,3, 19,8, 20,7, 21,2, 21,9, 22,5, 23,6, y 24,1 grados 2θ (patrón B), siendo cada pico de $\pm 0,2$ grados 2θ , cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación de $\text{Cu K}\alpha$ a $1,54178 \text{ \AA}$.
- 20 4. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde la forma cristalina es el hidrato de la base libre del Compuesto 1, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos un pico seleccionado entre los de 5,8, 7,6, 7,9, 10,7, 11,7, 14,0, 15,3, 15,8, 17,4, 18,3, 19,9, 20,4, 20,7, 22,5, 24,9, 25,8 y 26,7 grados 2θ (patrón C), siendo cada pico de $\pm 0,2$ grados 2θ , cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación de $\text{Cu K}\alpha$ a $1,54178 \text{ \AA}$.
- 25 5. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde la forma cristalina es el hidrato de la base libre del Compuesto 1, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos un pico seleccionado entre los de 3,3, 6,4, 7,1, 7,3, 10,1, 11,4, 13,2, 14,4, 14,6, 15,1, 15,8, 16,2, 17,2, 17,6, 18,0, 18,6, 19,0, 19,5, 19,8, 20,2, 20,7, 21,0, 22,5, 23,0, 26,0, 28,9 y 29,2 grados 2θ (patrón D), siendo cada pico de $\pm 0,2$ grados 2θ , cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación de $\text{Cu K}\alpha$ a $1,54178 \text{ \AA}$.
- 30 6. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde la forma cristalina es el solvato de diclorometano de la base libre del Compuesto 1, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos un pico seleccionado de los de 5,9, 7,1, 9,6, 10,0, 10,7, 11,1, 13,2, 14,8 y 18,2 grados 2θ , siendo cada pico $\pm 0,2$ grados 2θ (patrón E), cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación $\text{Cu K}\alpha$ a $1,54178 \text{ \AA}$.
- 35 7. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde la forma cristalina es el solvato de diclorometano de la base libre del Compuesto 1, **caracterizado por** un tipo de red monoclinica y un grupo espacial P21/n que tiene longitudes de celdas unitarias para los tres ejes de aproximadamente (a) 13,873 \AA , (b) 12,349 \AA , (c) 29,996 \AA y los tres ángulos unitarios de celdas de aproximadamente (α) $90,00^{\circ}$, (β) $92,259^{\circ}$ y (γ) $90,00^{\circ}$.
- 40 8. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde la forma cristalina es el solvato de acetato de etilo de la base libre del Compuesto 1, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos un pico seleccionado entre los valores de 5,8, 7,1, 9,5, 9,9, 10,6, 11,6, 13,1, 13,8, 14,8, 16,0, 17,9, 20,2, 21,2, 23,2, 24,4 y 26,4 grados 2θ (patrón F), siendo cada pico de $\pm 0,2$ grados 2θ , cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación $\text{Cu K}\alpha$ a $1,54178 \text{ \AA}$.
- 45 9. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde la forma cristalina es el solvato de acetato de etilo de la base libre del Compuesto 1, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos un pico seleccionado entre los de 3,3, 6,5, 7,0, 7,3, 9,2, 9,7, 11,2, 11,4, 11,9, 12,9, 14,4, 14,9, 15,8, 16,2, 17,2, 17,4, 17,8, 18,5, 18,9, 19,4, 20,1, 20,7, 20,9, 22,0, 22,7, 23,4, 23,8, 24,7, 25,9, 27,0 y 28,9 grados 2θ (patrón G), siendo cada pico de $\pm 0,2$ grados 2θ cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación a $1,54178 \text{ \AA}$.
- 50 10. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde la forma cristalina es el solvato de acetonitrilo de la base libre del Compuesto 1, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos un pico seleccionado de los de 5,8, 7,4, 7,6, 10,2, 13,0, 13,6, 14,9, 16,4, 17,0, 17,5, 18,2, 19,4, 19,7, 20,4, 21,0, 21,2, 21,8, 22,4, 22,9, 24,2, 24,3, 26,1 y 29,2 grados 2θ (patrón H), siendo cada pico de $\pm 0,2$ grados 2θ , cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación a $1,54178 \text{ \AA}$.
- 55 11. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde la forma cristalina es el solvato de acetonitrilo de la base libre del Compuesto 1, **caracterizado por** un tipo de red triclinica y un grupo espacial P1 que tiene longitudes de celdas unitarias para los tres ejes de aproximadamente (a) 12,836 \AA , (b) 13,144 \AA , (c) 15,411 \AA y los tres ángulos unitarios de celda de aproximadamente (α) $92,746^{\circ}$, (β) $95,941^{\circ}$, y (γ) $113,833^{\circ}$.
- 60 12. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde la forma cristalina es el solvato de acetonitrilo de la base libre del Compuesto 1, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos un pico seleccionado entre los de 6,4, 6,9, 7,7, 8,8, 9,4, 11,1, 12,3, 12,8, 16,5, 17,0, 17,4, 18,3, 18,6, 19,0, 19,2, 20,3, 21,6,

22,3, 22,9 y 23,7 grados 2θ (patrón I), siendo cada pico de $\pm 0,2$ grados 2θ , cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación a 1,54178 Å.

5 13. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde la forma cristalina es el solvato de acetona de la base libre del Compuesto 1, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos un pico seleccionado entre los de 6,0, 6,8, 8,0, 9,0, 9,7, 11,2, 11,9, 12,6, 14,7, 15,0, 15,2, 15,8, 16,4, 16,6, 17,6, 17,8, 17,9, 18,7, 20,2, 20,8, 21,6, 22,2, 22,6, 23,3, 23,8, 24,0, 24,4, 26,8, 27,1, 28,0 y 28,2 grados 2θ (patrón J), siendo cada pico de $\pm 0,2$ grados 2θ , cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación a 1,54178 Å.

10 14. La sal de la Reivindicación 1, en donde la forma cristalina es el hidrocloreuro del Compuesto 1, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos un pico seleccionado entre los de 5,1, 5,9, 7,7, 9,9, 10,2, 10,8, 13,6, 14,0, 15,4, 15,9, 16,2, 17,6, 18,3, 18,7, 19,7, 19,9, 20,1, 20,4, 20,7, 20,9, 22,9 y 26,2 grados 2θ (Patrón K), siendo cada pico de $\pm 0,2$ grados 2θ , cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación Cu K α a 1,54178 Å.

15 15. La sal de la Reivindicación 1, en donde la forma cristalina es el hidrocloreuro del Compuesto 1, **caracterizado por** un tipo de red triclínica y un grupo espacial P1 que tiene longitudes de celdas unitarias para los tres ejes de aproximadamente (a) 10,804 Å, (b) 12,372 Å, (c) 19,333 Å y los tres ángulos unitarios de las celdas de aproximadamente (76,540°) (β) 87,159°, y (γ) 70,074°.

20 16. La sal de la Reivindicación 1, en donde la forma cristalina es el hidrato de hidrocloreuro del Compuesto 1, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos un pico seleccionado entre los valores de 4,6, 8,7, 9,6, 9,9, 12,3, 14,9, 15,7, 17,6, 18,1, 18,4, 19,3, 19,6, 21,0, 23,3, 23,9, 24,8, 26,5, 27,2, 27,4, 29,0 y 30,1 grados 2θ (patrón L), siendo cada pico de $\pm 0,2$ grados 2θ , cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación Cu K α a 1,54178 Å.

25 17. La sal de la Reivindicación 1, en donde la forma cristalina es sulfato de Compuesto 1, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos un pico seleccionado entre los de 4,8, 7,7, 8,3, 9,7, 10,2, 12,0, 12,6, 14,5, 15,4, 17,4, 17,9, 18,4, 19,1, 19,5, 21,0, 22,4, 23,3, 23,9, 25,1 y 26,8 grados 2θ (patrón M), siendo cada pico de $\pm 0,2$ grados 2θ , cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación Cu K α a 1,54178 Å.

30 18. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 19. Un procedimiento para preparar una solución farmacéutica del Compuesto 1 o una sal del mismo que comprende disolver el compuesto o sal de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17 en un solvente o mezcla de solventes farmacéuticamente aceptables.

40 20. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método para tratar una enfermedad **caracterizada por** disfunción apoptótica y/o expresión en exceso de una proteína de la familia Bcl-2 anti-apoptótica en donde la enfermedad es una enfermedad neoplásica, inmunitaria o autoinmunitaria.

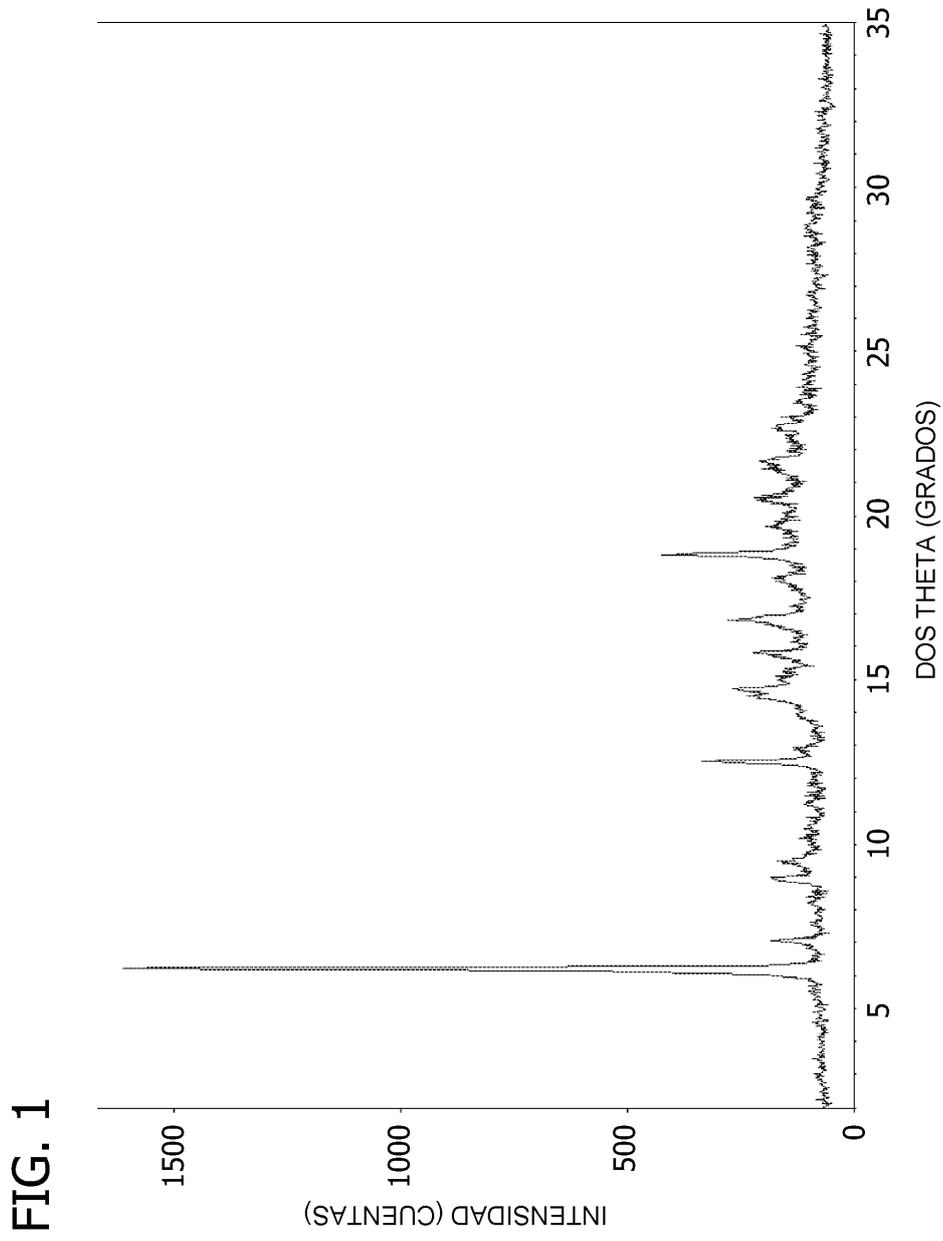
45 21. El compuesto o sal o composición farmacéutica para el uso de la Reivindicación 20, en donde dicho método comprende la administración de dicho compuesto o sal o de dicha composición farmacéutica por una vía oral, parenteral, sublingual, bucal, intranasal, pulmonar, tópica, transdérmica, intradérmica, ótica, rectal, vaginal, intragástrica, intracraneal, intrasinovial o intraarticular.

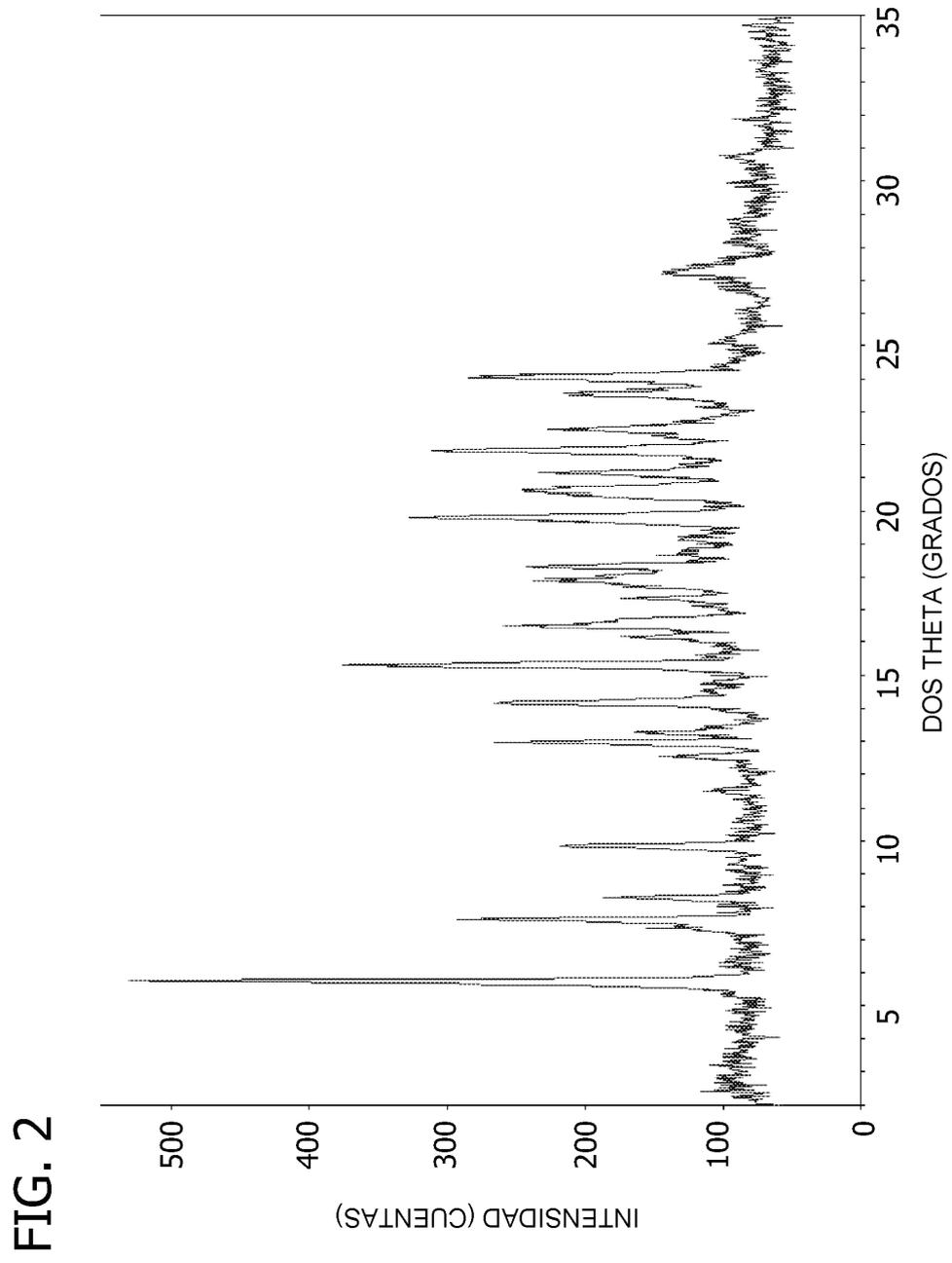
50 22. El compuesto o sal o composición farmacéutica para el uso de la Reivindicación 20, en donde la enfermedad neoplásica se selecciona del grupo que consiste en cáncer, mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello del útero, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de hueso, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer duodenal, leucemia linfocítica crónica, cáncer esofágico, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular, cáncer hepático, cáncer de conducto biliar, tumor del sistema nervioso central primario o secundario, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma linfocítico, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasia maligna linfocítica con origen de células T o células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de riñón y/o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkiniano, tumor del ojo

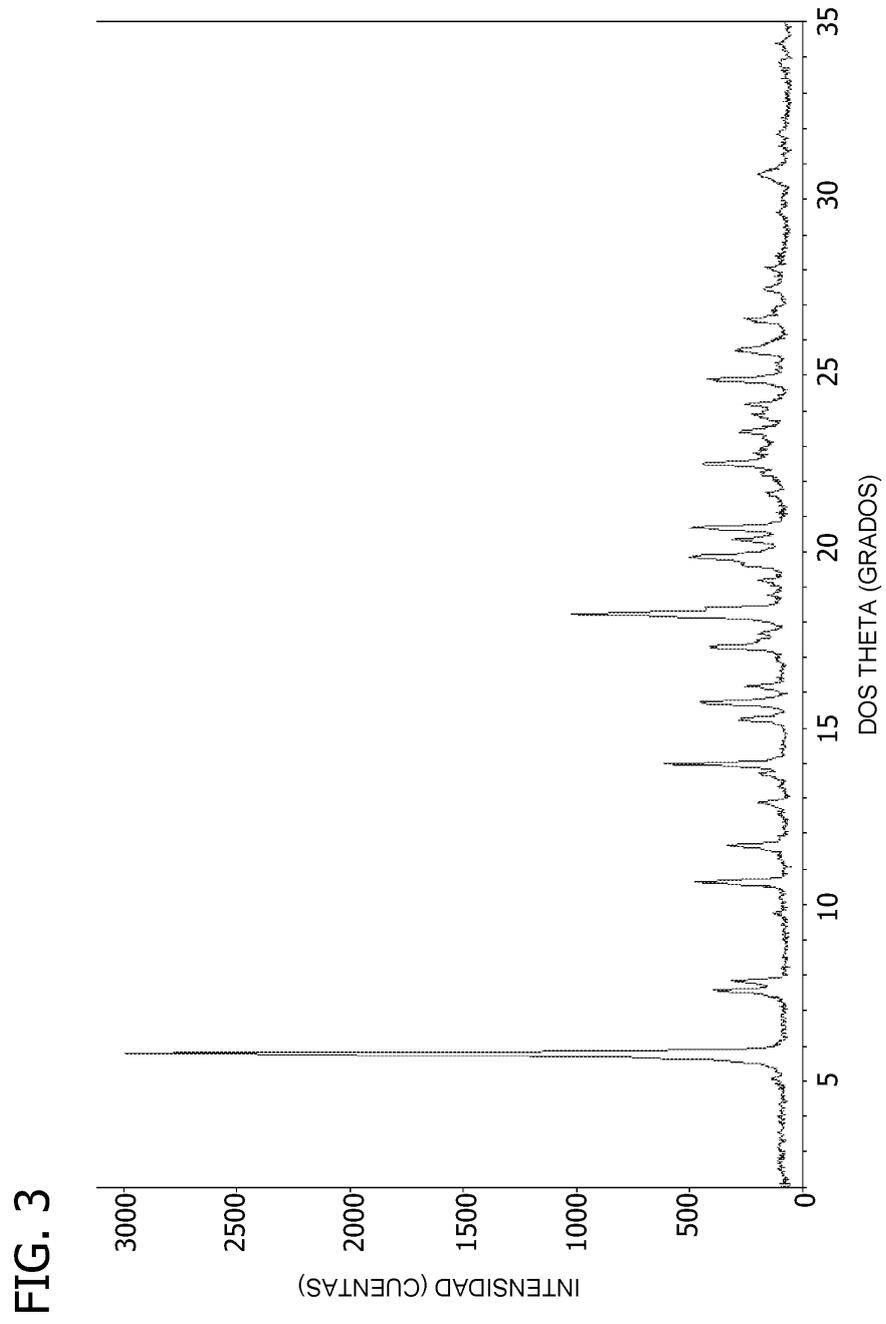
espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma y combinaciones de los mismos.

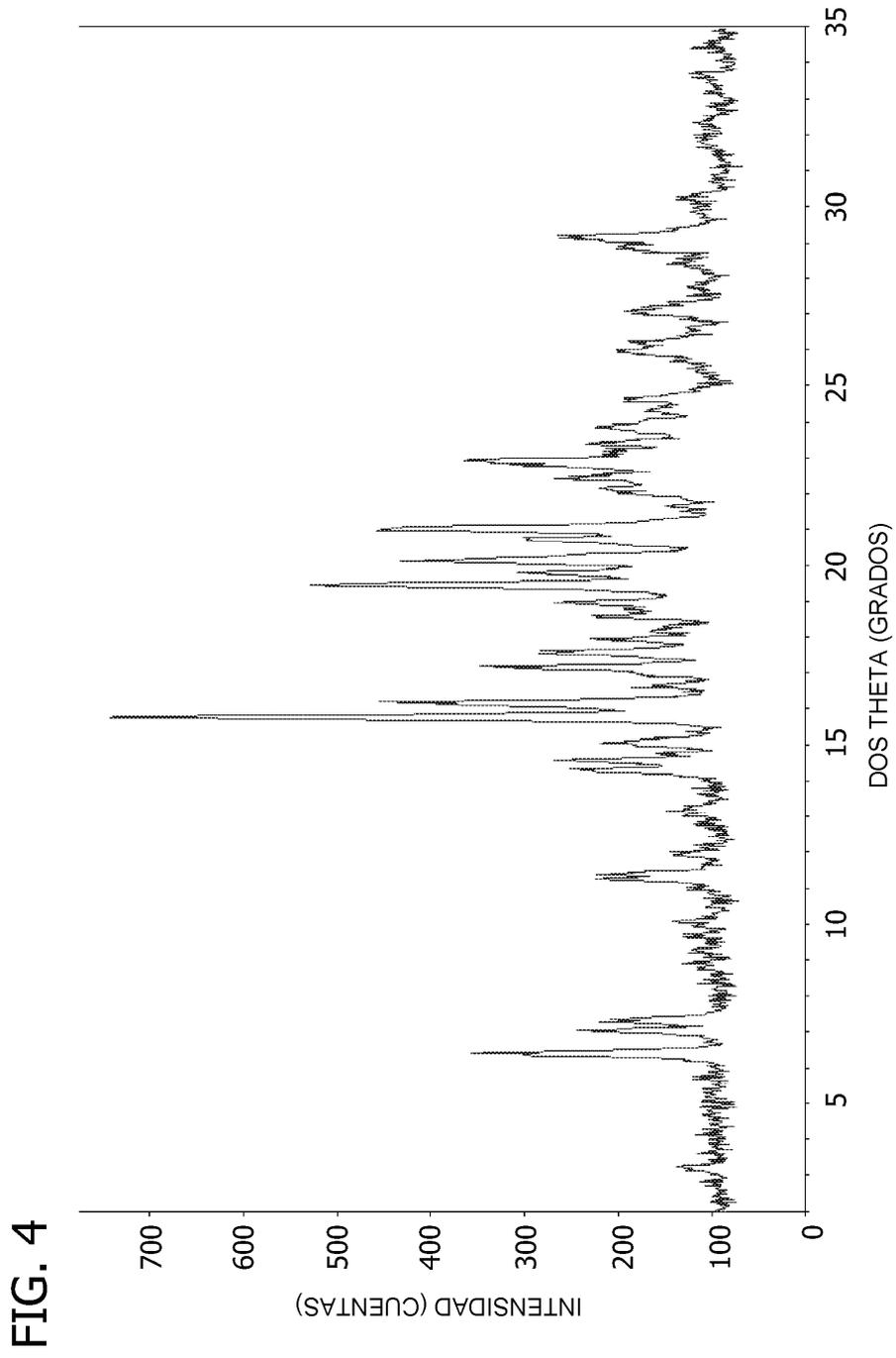
- 5 23. El compuesto o sal o composición farmacéutica para el uso de la Reivindicación 20, en donde la enfermedad es una neoplasia maligna linfoide.
24. El compuesto o sal o composición farmacéutica para el uso de la Reivindicación 23, en donde la neoplasia maligna linfoide es el linfoma no Hodgkiniano, la leucemia linfocítica crónica o la leucemia linfocítica aguda.
- 10 25. El compuesto o sal o composición farmacéutica para el uso de la Reivindicación 20, en donde dicho método comprende la administración de dicho compuesto o sal o dicha composición farmacéutica oralmente en una dosis de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 mg de Compuesto 1 o una sal del mismo por día a un intervalo de tratamiento promedio de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 7 días.
- 15 26. El compuesto o sal o composición farmacéutica para el uso de la Reivindicación 20, en donde dicho método comprende la administración de dicho compuesto o sal o dicha composición farmacéutica oralmente una vez al día a una dosis de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg de equivalentes de la base libre del Compuesto 1 por día.
- 20 27. Una dispersión del compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso en un método para tratar una enfermedad **caracterizada por** disfunción apoptótica y/o expresión en exceso de una proteína de la familia Bcl-2 anti-apoptótica, en donde la enfermedad es una enfermedad neoplásica, inmunitaria o autoinmunitaria.
- 25 28. La dispersión para el uso de la Reivindicación 27, en donde dicho método comprende la administración de dicha dispersión por vía oral, parenteral, sublingual, bucal, intranasal, pulmonar, tópica, transdérmica, intradérmica, ocular, ótica, rectal, vaginal, intragástrica, intracraneal, o intra-articular.
- 30 29. La dispersión para el uso de la Reivindicación 27, en donde la enfermedad neoplásica se selecciona del grupo que consiste en cáncer, mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de hueso, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer duodenal, leucemia linfocítica crónica, cáncer esofágico, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular, cáncer hepático, cáncer del conducto biliar, tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma linfocítico, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasia maligna linfoide con origen de células T o células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de riñón y/o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkiniano, tumor de eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de vesícula biliar, cáncer del bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma y combinaciones de los mismos.
- 45 30. La dispersión para el uso de la Reivindicación 27, en donde la enfermedad es una neoplasia maligna linfoide.
- 50 31. La dispersión para el uso de la Reivindicación 30, en donde la neoplasia maligna linfoide es linfoma no Hodgkiniano, leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica aguda.
- 55 32. La dispersión para el uso de la Reivindicación 27, en donde dicho método comprende la administración de dicha dispersión oralmente a una dosis de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 mg de Compuesto 1 o una sal del mismo por día a un intervalo de tratamiento promedio de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 7 días.
- 60 33. La dispersión para el uso de la Reivindicación 27, en donde dicho método comprende la administración de dicha dispersión por vía oral una vez al día en una dosis de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg de equivalentes de la base libre del Compuesto 1 por día.
34. Un compuesto de la Reivindicación 1 que tiene el nombre sistemático 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida en una forma cristalina.
35. Un compuesto de la Reivindicación 1 que tiene el nombre sistemático 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-

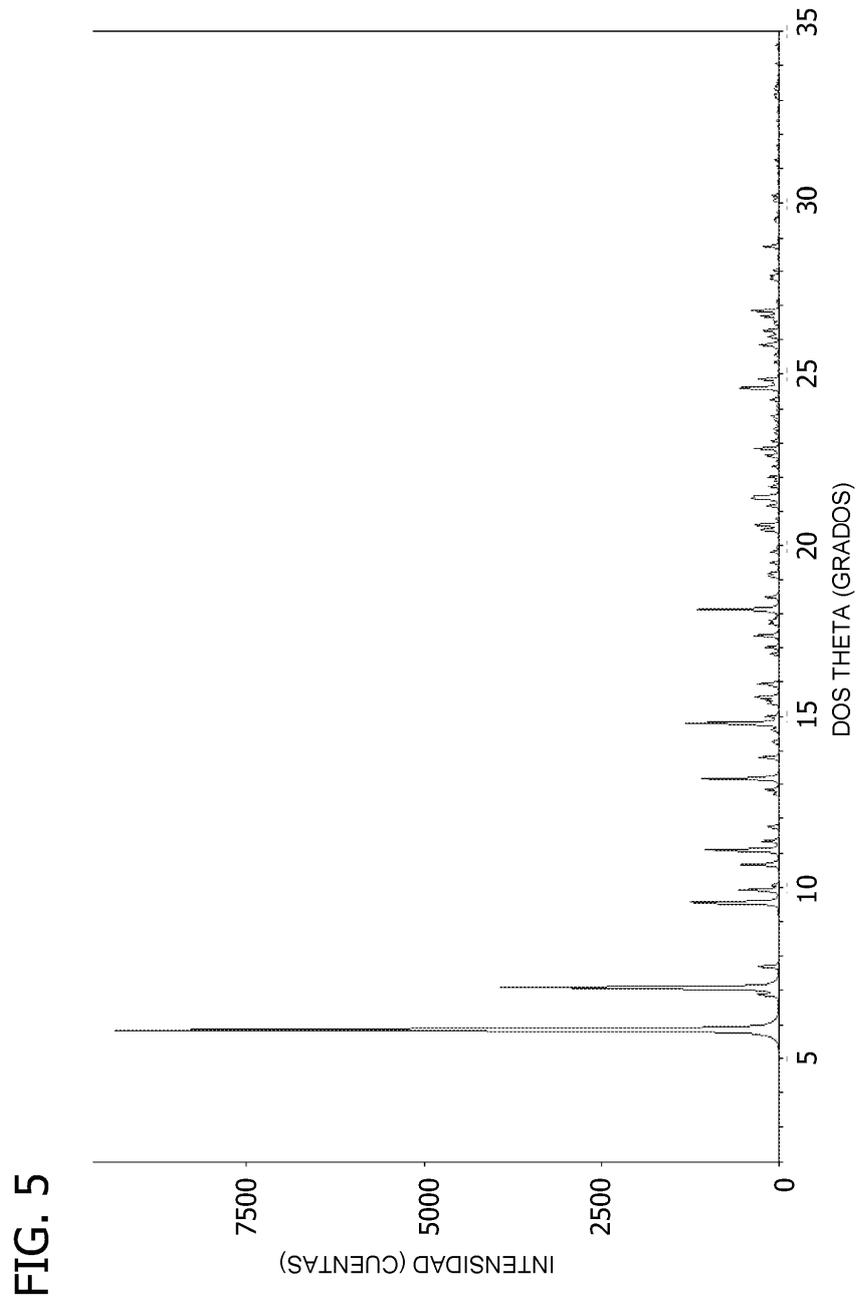
5-iloxi)benzamida en una forma cristalina.

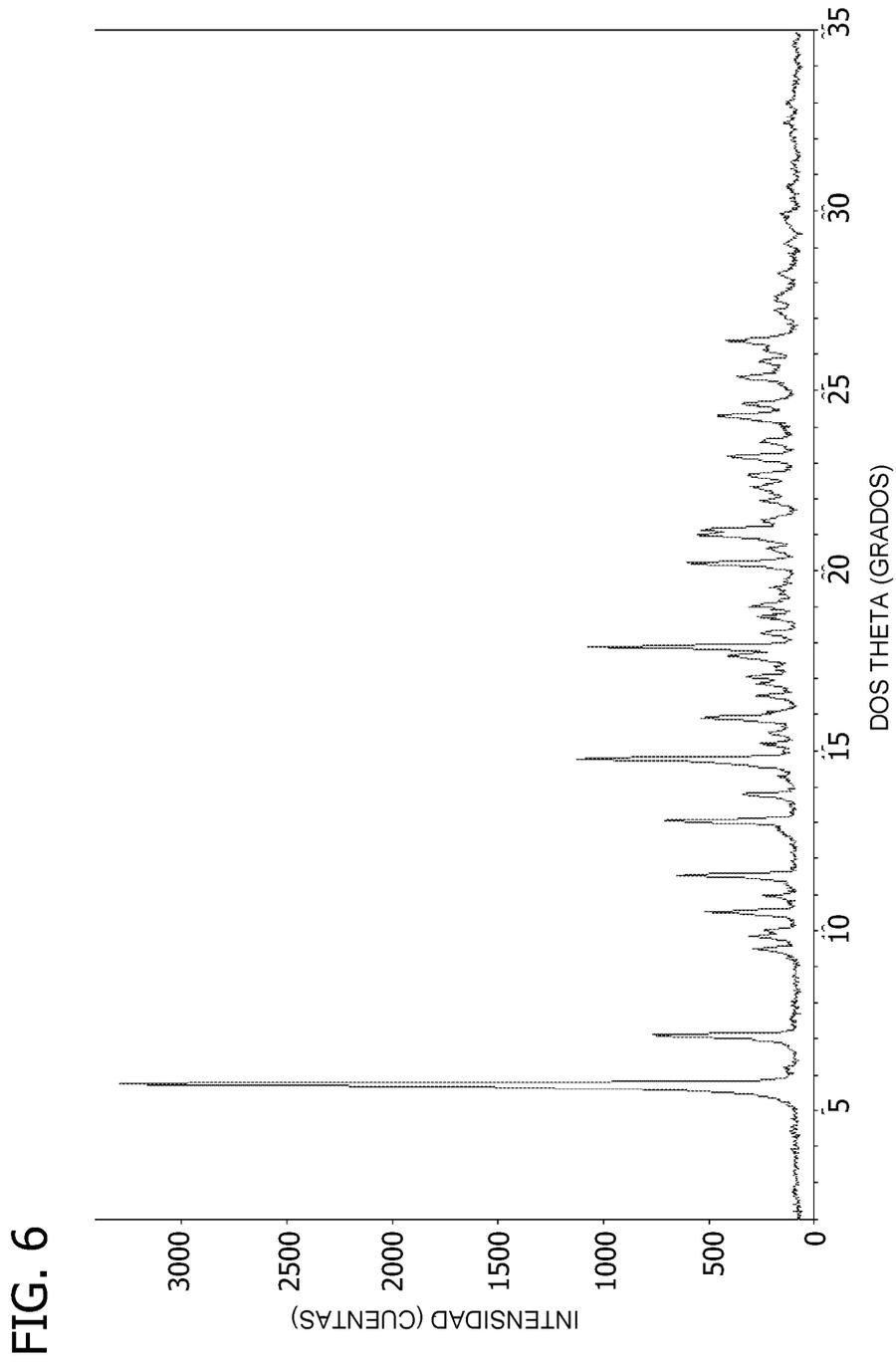


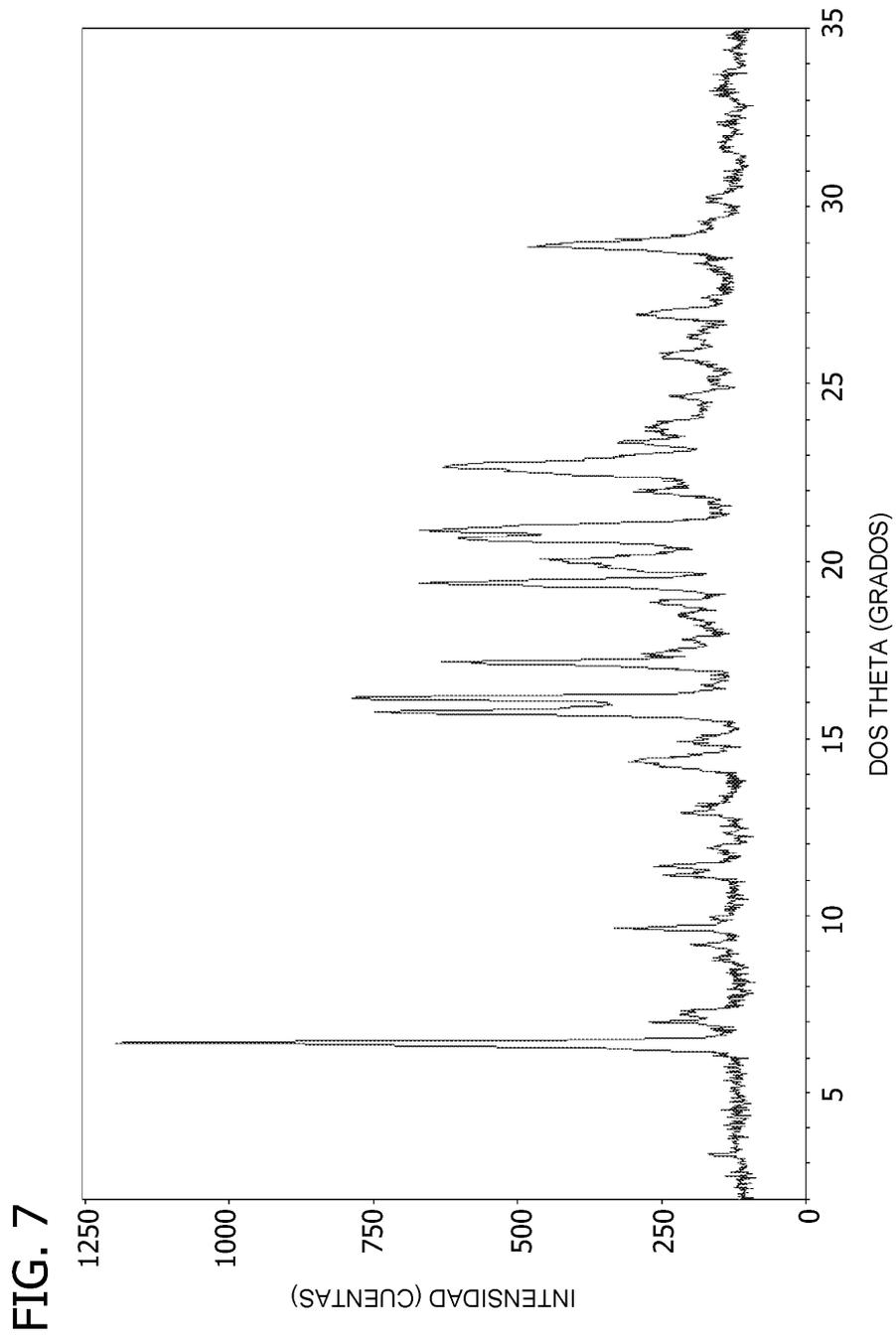


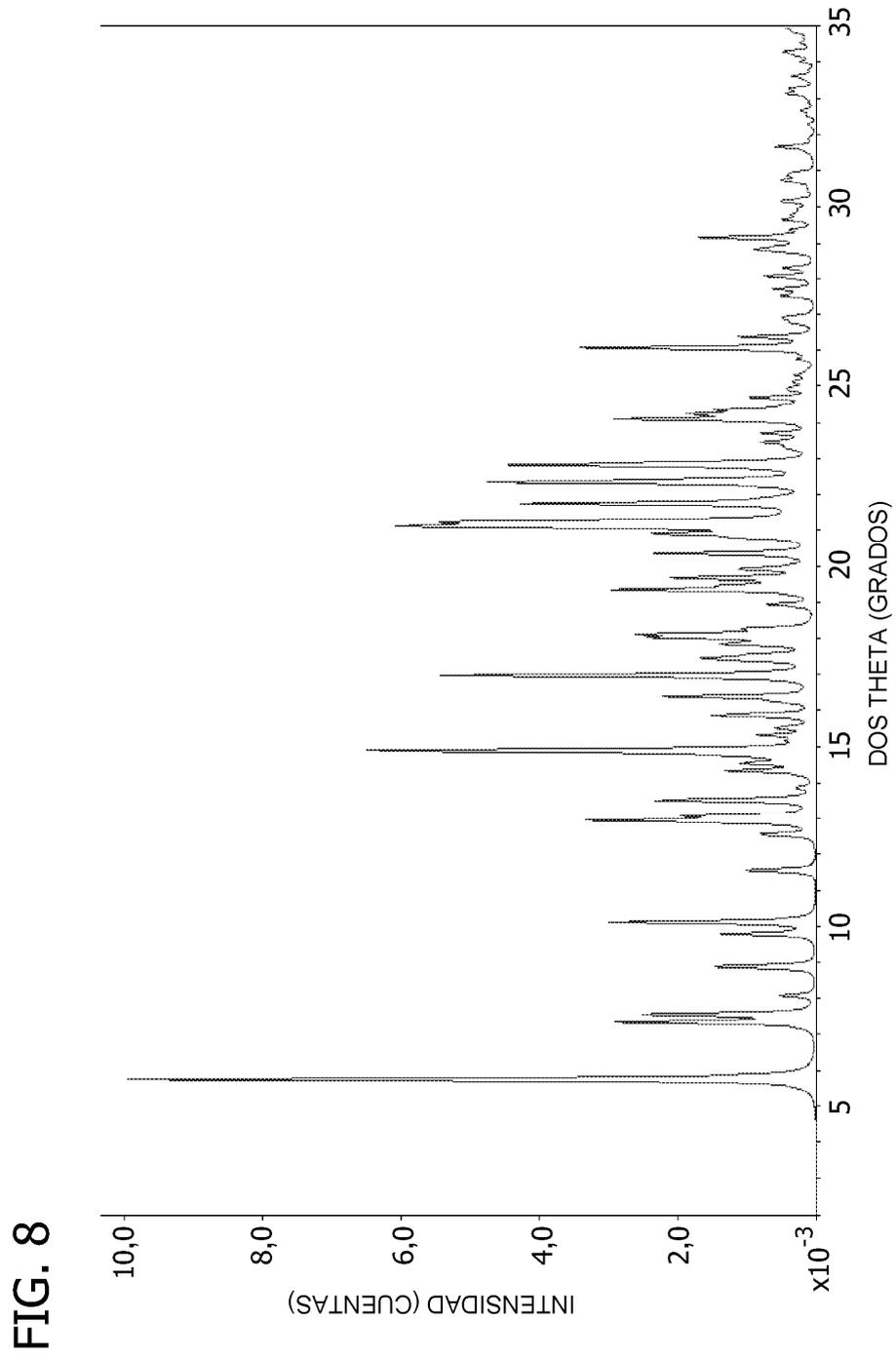












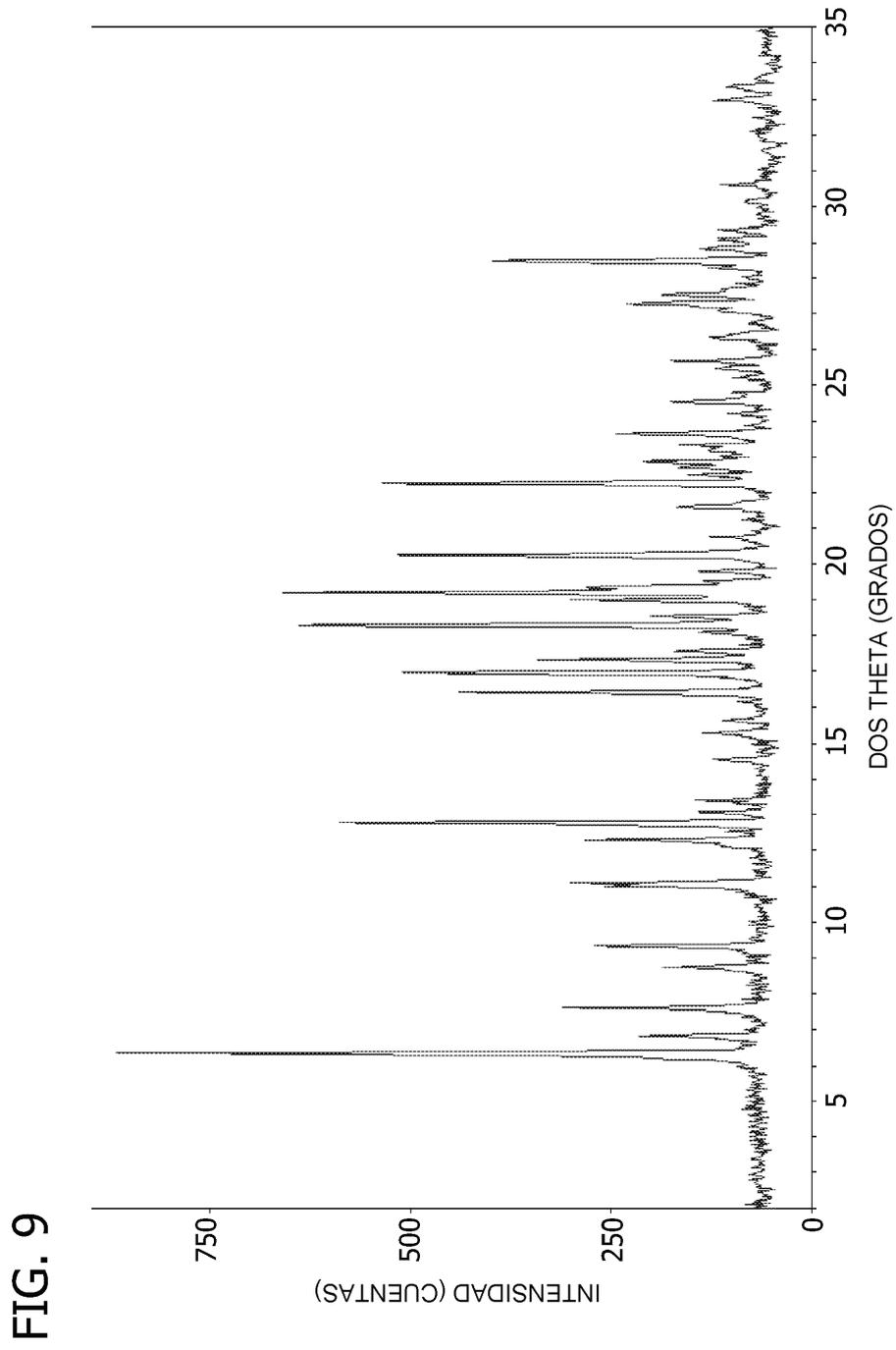


FIG. 10

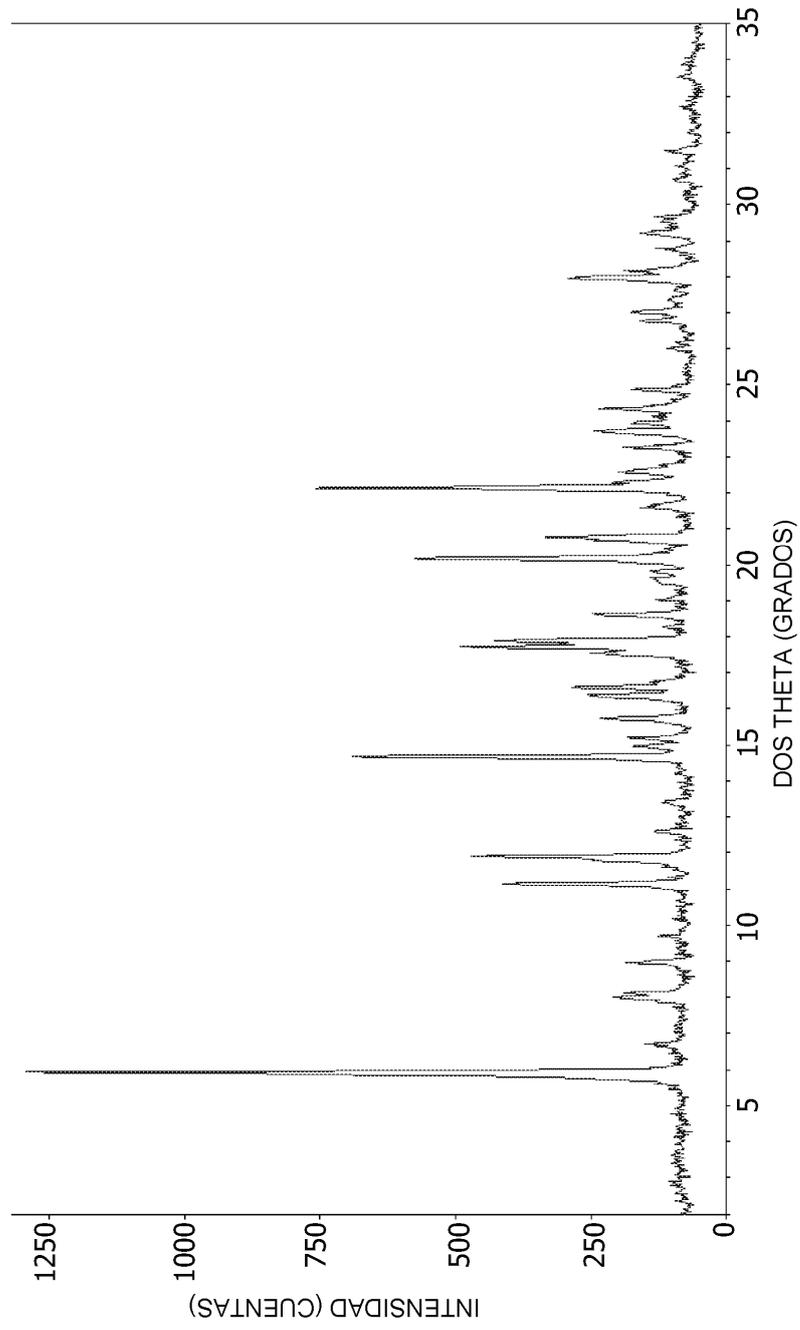


FIG. 11

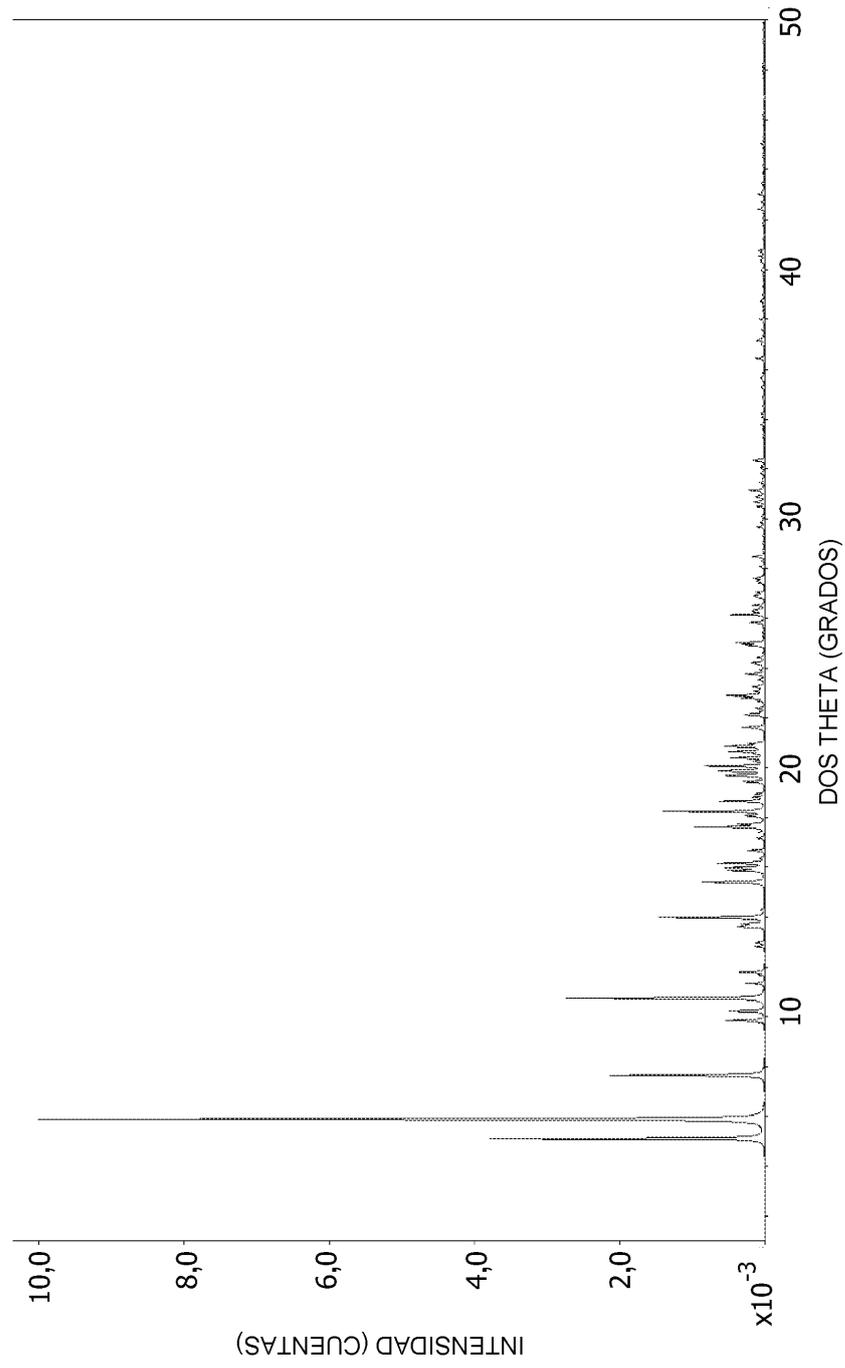


FIG. 12

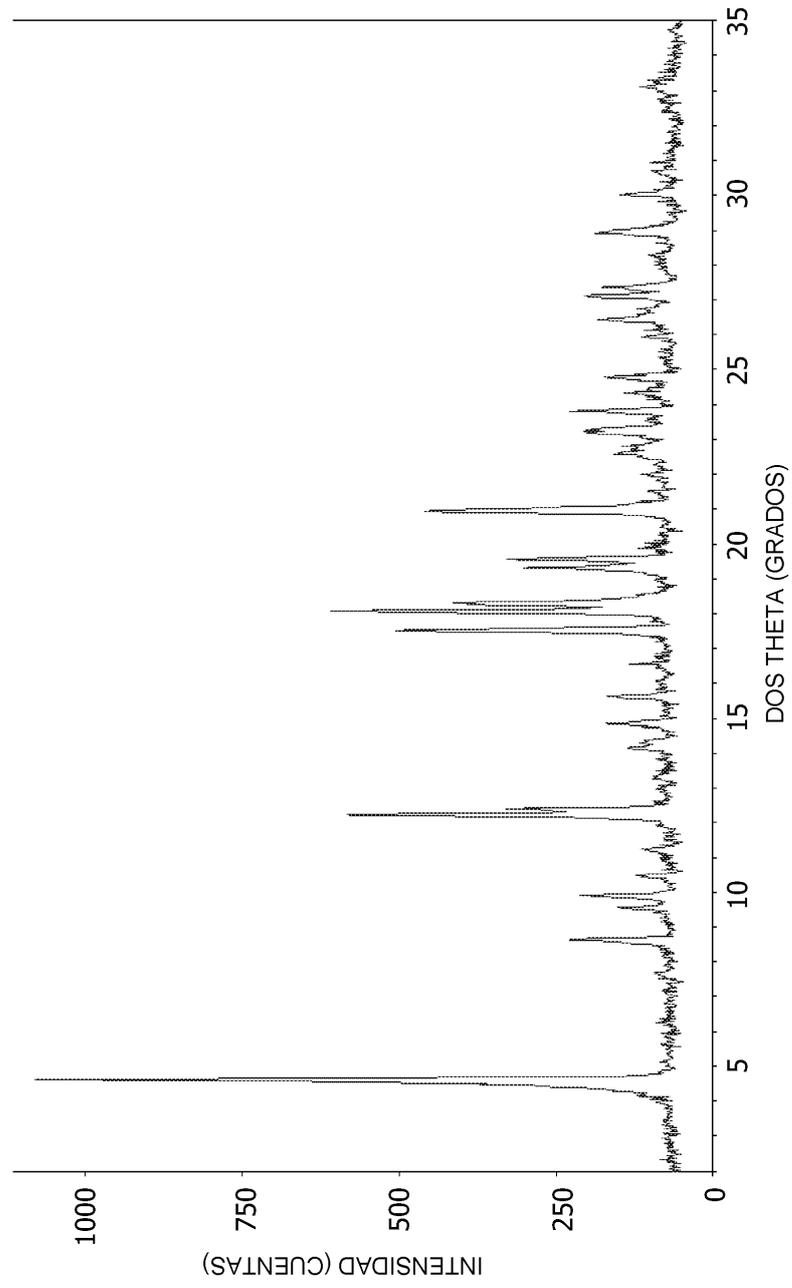


FIG. 13

