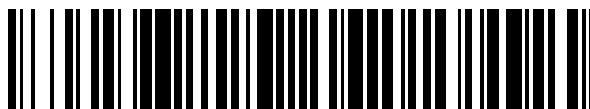


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 319**

51 Int. Cl.:

C07D 515/22 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2017 PCT/EP2017/059511**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2017 WO17182625**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2017 E 17720720 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3445767**

54 Título: **Inhibidores de MCL1 macrocíclicos para tratar el cáncer**

30 Prioridad:

22.04.2016 US 201662326156 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2020

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**HIRD, ALEXANDER;
BELMONTE, MATTHEW, ALAN;
YANG, WENZHAN;
SECRIST, JOHN, PAUL;
ROBBINS, DANIEL, WILLIAM;
KAZMIRSKI, STEVEN, LEE;
WU, DEDONG;
PENG, BO;
JOHANNES, JEFFREY;
LAMB, MICHELLE, LAURAE;
YE, QING y
ZHENG, XIAOLAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 791 319 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de MCL1 macrocíclicos para tratar el cáncer

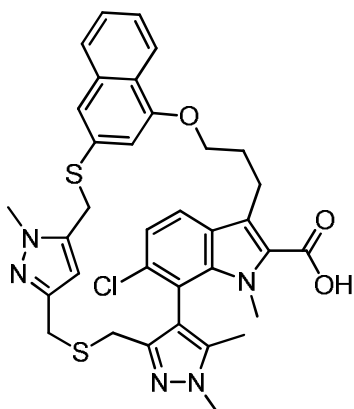
ANTECEDENTES

- 5 La proteína 1 de leucemia de células mieloides (Mcl-1) es un miembro antiapoptótico importante de la familia BCL-2 de proteínas y un regulador maestro de la supervivencia celular. Se ha observado la amplificación del gen MCL1 y/o sobreexpresión de la proteína Mcl-1 en múltiples tipos de cáncer y está implicada comúnmente en el desarrollo tumoral. De hecho, MCL1 es uno de los genes más frecuentemente amplificados en cáncer humano. En muchos tumores malignos, Mcl-1 es un factor de supervivencia crítico y se ha mostrado que media en la resistencia farmacológica a una variedad de agentes anticancerígenos.
- 10 Mcl-1 promueve la supervivencia celular uniéndose a proteínas proapoptóticas como Bim, Noxa, Bak y Bax y neutralizando sus actividades inductoras de muerte. La inhibición de Mcl-1 libera de ese modo estas proteínas proapoptóticas, conduciendo a menudo a la inducción de apoptosis en células tumorales que dependen de Mcl-1 para la supervivencia. La selección como diana de Mcl-1 de manera terapéutica sola o en combinación con otras terapias, por tanto, es una estrategia prometedora para tratar una multitud de tumores malignos y superar la resistencia farmacológica en muchos cánceres humanos.

COMPENDIO

15

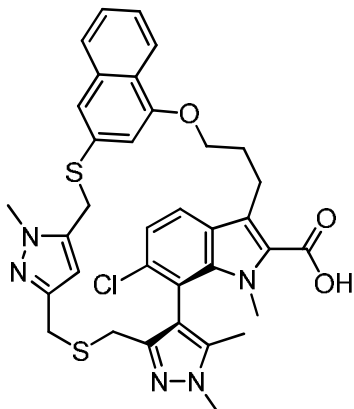
En una realización, se da a conocer ácido 17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico (fórmula I)



(I)

20

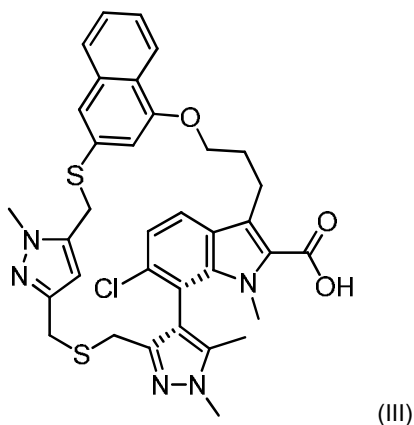
En una realización, se da a conocer ácido (*R_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico (fórmula II)



(II)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, se da a conocer un compuesto que es ácido (S_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico (fórmula III)



- 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, se da a conocer una forma sólida de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico (fórmula II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En una realización, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, portador o diluyente farmacéutico.

En una realización, se da a conocer un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.

Breve descripción de los dibujos

- 15 La **figura 1** ilustra el diagrama de difracción de rayos X en polvo de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico monohidratado de forma A.

- La **figura 2** ilustra los perfiles de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico monohidratado de forma A.
- 20

La **figura 3** ilustra el diagrama de difracción de rayos X en polvo de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma C.

- 25 La **figura 4** ilustra los perfiles de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma C.

- La **figura 5** ilustra el diagrama de difracción de rayos X en polvo de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma D.
- 30

- La **figura 6** ilustra los perfiles de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma D.
- 35

La **figura 7** ilustra el diagrama de difracción de rayos X en polvo de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-

5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma E.

La **figura 8** ilustra el diagrama de difracción de rayos X en polvo de ácido (*R_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico pentahidratado de forma F.

La **figura 9** ilustra los perfiles de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) de ácido (*R_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico pentahidratado de forma F.

La **figura 10** ilustra el diagrama de difracción de rayos X en polvo de sal de sodio de ácido (*R_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico.

La **figura 11** ilustra los perfiles de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) de sal de sodio de ácido (*R_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico.

La **figura 12** ilustra el diagrama de difracción de rayos X en polvo de sal de meglumina de ácido (*R_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico.

La **figura 13** ilustra los perfiles de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) de sal de meglumina de ácido (*R_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico.

La **figura 14** ilustra la actividad antitumoral dependiente de la dosis del ejemplo 2 en ratones que portan tumores MOLP-8.

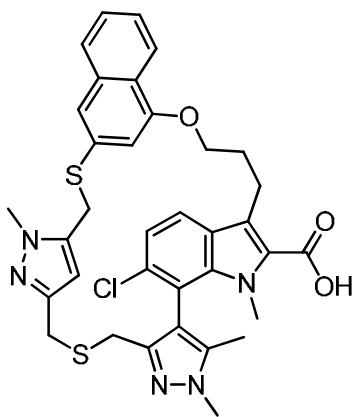
La **figuras 15** ilustra la actividad antitumoral del ejemplo 2 en combinación con bortezomib en ratones que portan tumores NCI-H929.

La **figura 16** ilustra la regresión tumoral inducida por el ejemplo 2 en ratones que portan tumores MV-4-11.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Compuestos

En una realización, se da a conocer ácido 17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico (fórmula I)

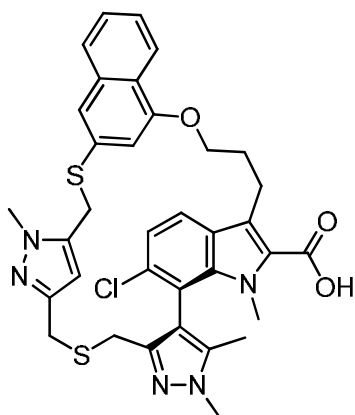


(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunos aspectos, se da a conocer ácido 17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico. En algunos aspectos, se da a conocer una sal farmacéuticamente aceptable de ácido 17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico.

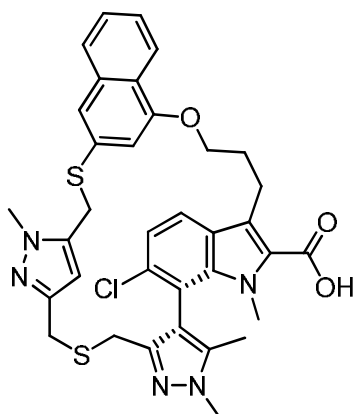
- 5 En algunas realizaciones, se da a conocer ácido (*R_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico (fórmula II)



(II)

- 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunos aspectos, se da a conocer ácido (*R_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico. En algunos aspectos, se da a conocer una sal farmacéuticamente aceptable de ácido (*R_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico.

- 15 En algunas realizaciones, se da a conocer ácido (*S_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico (fórmula III)



(III)

- 20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunos aspectos, se da a conocer ácido (*S_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico. En algunos aspectos, se da a conocer una sal farmacéuticamente aceptable de ácido (*S_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico.

- 25 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácido o base que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de fórmula (I), (II) y (III) y que normalmente no son biológicamente o de otra forma no

deseables. En muchos casos, los compuestos de fórmula (I), (II) y (III) pueden formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos básicos y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable incluye sales de amonio cuaternario.

5 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, p. ej., sales de tipo acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, palmoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, subsalicilato, sulfato/hidrogenosulfato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden obtenerse las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden obtenerse las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido sulfosalicílico y similares.

10 Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases orgánicas e inorgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales pueden obtenerse las sales incluyen, por ejemplo, amoníaco y sales de amonio y metales de las columnas I-XII de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales se obtienen a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; particularmente, las sales adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden obtenerse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Determinadas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) es la sal de sodio. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) es la sal de meglumina.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) pueden sintetizarse a partir de un resto básico o ácido, por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de una base adecuada (tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} o K^+ , o similares) o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido adecuado. Estas reacciones se llevan a cabo normalmente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos. En general, cuando sea posible, es deseable el uso de un medio no acuoso tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, p. ej., en "Remington's Pharmaceutical Sciences," 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); Berge et al., "J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

20 Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente para un compuesto de fórmula (I), (II) o (III). Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas facilitadas en la presente excepto porque uno o más átomos se reemplazan por un átomo del mismo elemento pero con diferente número másico. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de fórmula (I), (II) y (III) y sus sales incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S y ^{125}I . Los compuestos de fórmula (I), (II) y (III) pueden incluir diversos compuestos marcados isotópicamente en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como, ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{35}S y ^{36}Cl . Pueden prepararse generalmente compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), (II) y (III) mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar de los reactivos no marcados empleados anteriormente.

25 Los compuestos de fórmula (I), (II) y (III) pueden tener diferentes formas isoméricas. La expresión "isómero óptico" o "estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de fórmula (I), (II) o (III). En particular, los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) presentan quiralidad axial, en virtud de la rotación restringida alrededor de un enlace de biarilo y como tales pueden existir como mezclas de enantiómeros/atropisómeros con exceso enantiomérico de entre aproximadamente el 0% y >98% e.e. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada centro quiral puede especificarse mediante o bien R_a o bien S_a . Tales designaciones también pueden usarse para mezclas que están enriquecidas en un enantiómero. Puede encontrarse una descripción adicional de atropisomerismo y quiralidad axial y reglas para la asignación de la configuración en Eliel, E.L. & Wilen, S. H. 'Stereochemistry of Organic Compounds' John Wiley y Sons, Inc. 1994. A los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce puede asignárseles (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levógira) en la que rotan la luz polarizada en el plano a la longitud de onda de la línea D de sodio. La presente divulgación pretende incluir todos los posibles isómeros de este tipo, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Pueden

prepararse isómeros (R_a) y (S_a) ópticamente activos usando sintones quirales, reactivos quirales o catalizadores quirales, o resolverse usando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica, tales como HPLC quiral.

También se dan a conocer en la presente los productos intermedios 1-25 en los ejemplos, y sales de los mismos.

Formas sólidas

5 En algunas realizaciones, se dan a conocer formas sólidas de los compuestos de fórmula (I), (II) y (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El término "forma sólida" incluye polimorfos, sales cristalinas, solvatos, hidratos y formas amorfas de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III). El término "polimorfo" incluye materiales cristalinos que tienen la misma composición química pero diferente empaquetamiento molecular. La expresión "sal cristalina" incluye estructuras cristalinas con los mismos materiales químicos, pero que incorporan sales de adición de ácido o base dentro del empaquetamiento molecular de la estructura cristalina. El término "solvato" incluye estructuras cristalinas del mismo material químico, pero que incorpora moléculas de disolvente dentro del empaquetamiento molecular de la estructura cristalina. El término "hidratos" incluye estructuras cristalinas del mismo material químico, pero que incorpora moléculas de agua dentro del empaquetamiento molecular de la estructura cristalina. La expresión "forma amorfa" incluye compuestos del mismo material molecular pero sin el orden molecular de una estructura cristalina (*p. ej.*, polimorfo, sal cristalina, solvato o hidrato) del mismo material molecular.

Se sabe generalmente que los materiales sólidos pueden caracterizarse usando técnicas convencionales tales como difracción de rayos X en polvo (DRXP), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier con reflectancia difusa (DRIFT), espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR), espectroscopía de resonancia magnética nuclear en disolución y/o estado sólido. El contenido en agua de tales materiales sólidos puede determinarse mediante análisis de Karl Fischer.

Las formas sólidas descritas en la presente proporcionan patrones de DRXP sustancialmente iguales de los patrones de DRXP mostrados en las figuras, y tienen los diversos valores de 2-theta (2θ) mostrados en las tablas incluidas en la presente. Un experto en la técnica comprenderá que puede obtenerse un difractograma o patrón de DRXP que tiene uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de registro, tales como el equipo o la máquina usados. De manera similar, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón de DRXP pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición o la preparación de la muestra como resultado de una orientación preferida. Los expertos en la técnica de DRXP se darán cuenta además de que la intensidad relativa de los picos también puede verse afectada por, por ejemplo, granos por encima de 30 μm de tamaño y razones de aspecto no unitarias. El experto entiende que la posición de las reflexiones puede verse afectada por la altura precisa a la que se asienta la muestra en el difractómetro, y también la calibración del cero del difractómetro. Puede que también tenga un pequeño efecto la planaridad de la superficie de la muestra.

Como resultado de estas consideraciones, los datos de patrones de difracción presentados no deben tomarse como valores absolutos (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), 'Chemical Crystallography', Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), 'X-Ray Diffraction Procedures'). Debe entenderse también que las formas sólidas que son realizaciones en la presente no se limitan a las que proporcionan patrones de DRXP que son idénticos al patrón de DRXP mostrado en las figuras, y cualquier forma sólida que proporcione patrones de DRXP sustancialmente iguales a los mostrados en las figuras se encuentran dentro del alcance de la realización correspondiente. Un experto en la técnica de DRXP puede juzgar la identidad sustancial de patrones de DRXP. Generalmente, el error de medición de un ángulo de difracción en un DRXP es de aproximadamente $2\theta (\pm 0.2^\circ)$, y tal grado de error de medición debe tenerse en cuenta cuando se considera el patrón de difracción de rayos X en polvo en las figuras y cuando se leen los datos contenidos en las tablas incluidas en la presente.

Un experto en la técnica también comprende que el valor o intervalo de valores observado en un termograma de DSC de un compuesto particular mostrará variación entre lotes de diferentes purezas. Por tanto, aunque para un compuesto el intervalo puede ser pequeño, para otros el intervalo puede ser bastante grande. Generalmente, el error de medición de un ángulo de difracción en acontecimientos térmicos de DSC es de aproximadamente más o menos 5°C , y tal grado de error de medición debe tenerse en cuenta cuando se consideran los datos de DSC incluidos en la presente. Los termogramas de TGA muestran variaciones similares, de manera que un experto en la técnica reconoce que los errores de medición deben tenerse en cuenta cuando se juzga la identidad sustancial de termogramas de TGA.

En algunas realizaciones, se da a conocer una forma sólida de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, se da a conocer la forma amorfa de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma A

En algunas realizaciones, se da a conocer ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico monohidratado de forma A.

- 5 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico monohidratado de forma A tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2 θ ($\pm 0.2^\circ$) a 7.0°.
- 10 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico monohidratado de forma A tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2 θ ($\pm 0.2^\circ$) a 8.4°.
- 15 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico monohidratado de forma A tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2 θ ($\pm 0.2^\circ$) a 12.5°.
- 20 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico monohidratado de forma A tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2 θ ($\pm 0.2^\circ$) a 7.0° y 8.4°.
- 25 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico monohidratado de forma A tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2 θ ($\pm 0.2^\circ$) a 8.4° y 12.5°.
- 30 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico monohidratado de forma A tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2 θ ($\pm 0.2^\circ$) a 7.0°, 8.4° y 12.5°.
- 35 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico monohidratado de forma A tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2 θ ($\pm 0.2^\circ$) seleccionado de 5.4°, 7.0°, 8.4°, 10.7°, 12.5°, 13.1°, 14.4°, 15.1°, 15.6°, 17.1° y 18.2°.
- 40 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico monohidratado de forma A tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2 θ ($\pm 0.2^\circ$) seleccionado de los picos enumerados en la tabla 2.
- 45 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico monohidratado de forma A tiene un patrón de DRXP sustancialmente similar a la **figura 1**.
- 50 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico monohidratado de forma A tiene un termograma de DSC que comprende una endoterma con un comienzo de desolvatación a aproximadamente 121 °C y un pico a aproximadamente 152 °C.

fusión/descomposición a aproximadamente 181 °C y un pico a aproximadamente 194 °C.

En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico monohidratado de forma A tiene un patrón de DSC sustancialmente similar a la **figura 2**.

5 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico monohidratado de forma A tiene un termograma de TGA que presenta una pérdida de masa de aproximadamente el 4.0% tras el calentamiento desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 160 °C.

10 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico monohidratado de forma A tiene un patrón de TGA sustancialmente similar a la **figura 2**.

Forma B

15 En algunas realizaciones, se da a conocer ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma B, solvato en metanol

Forma C

En algunas realizaciones, se da a conocer ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma C.

20 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma C tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2θ ($\pm 0.2^\circ$) seleccionado de aproximadamente 5.1°, 6.8°, 8.1°, 10.1°, 12.0°, 14.1°, 14.8°, 15.3°, 16.5° y 17.2°.

25 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma C tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2θ ($\pm 0.2^\circ$) seleccionado de los picos enumerados en la tabla 3.

30 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma C tiene un patrón de DRXP sustancialmente similar a la **figura 3**.

En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma C tiene un termograma de DSC que comprende una endoterma con un comienzo de desolvatación a aproximadamente 123 °C y un pico a aproximadamente 140 °C.

35 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma C tiene un termograma de DSC que comprende una endoterma con un comienzo de fusión/descomposición a aproximadamente 185 °C y un pico a aproximadamente 196 °C.

40 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma C tiene un patrón de DSC sustancialmente similar a la **figura 4**.

45 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma C tiene un termograma de TGA que presenta una pérdida de masa de aproximadamente el 6.4% tras el calentamiento desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 160 °C.

En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma C tiene un patrón de TGA sustancialmente similar a la **figura 4**.

Forma D

En algunas realizaciones, se da a conocer ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma D.

5 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma D tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2θ ($\pm 0.2^\circ$) seleccionado de aproximadamente 5.7° , 8.0° , 11.7° , 13.4° , 14.7° , 16.5° , 18.5° , 19.5° y 21.9° .

10 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma D tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2θ ($\pm 0.2^\circ$) seleccionado de los picos enumerados en la tabla 4.

15 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma D tiene un patrón de DRXP sustancialmente similar a la **figura 5**.

En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma D tiene un termograma de DSC que comprende una endoterma con un comienzo de fusión a aproximadamente 156°C y un pico a aproximadamente 175°C .

20 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma D tiene un patrón de DSC sustancialmente similar a la **figura 6**.

25 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma D tiene un termograma de TGA que presenta una pérdida de masa de aproximadamente el 3.6% tras el calentamiento desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 170°C .

En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma D tiene un patrón de TGA sustancialmente similar a la **figura 6**.

30 Forma E

En algunas realizaciones, se da a conocer ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma E.

35 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma E tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2θ ($\pm 0.2^\circ$) seleccionado de aproximadamente 8.3° , 10.2° , 11.6° , 12.6° , 13.9° , 14.9° , 16.0° , 16.5° , 17.5° y 18.6° .

40 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma E tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2θ ($\pm 0.2^\circ$) seleccionado de los picos enumerados en la tabla 5.

En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma E tiene un patrón de DRXP sustancialmente similar a la **figura 7**.

45 Forma F

En algunas realizaciones, se da a conocer ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico pentahidratado de forma F.

- En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico pentahidratado de forma F tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2θ (±0.2°) a aproximadamente 7.9°.
- 5 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico pentahidratado de forma F tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2θ (±0.2°) a aproximadamente 11.9°.
- 10 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico pentahidratado de forma F tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2θ (±0.2°) a aproximadamente 17.0°.
- 15 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico pentahidratado de forma F tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2θ (±0.2°) a aproximadamente 7.9° y 11.9°.
- 20 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico pentahidratado de forma F tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2θ (±0.2°) a aproximadamente 7.9° y 17.0°.
- 25 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico pentahidratado de forma F tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2θ (±0.2°) a aproximadamente 7.9°, 11.9° y 17.0°.
- 30 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico pentahidratado de forma F tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2θ (±0.2°) seleccionado de aproximadamente 5.4°, 7.9°, 10.6°, 11.9°, 12.9°, 14.3°, 14.9°, 15.7°, 17.0° y 18.9°.
- 35 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico pentahidratado de forma F tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2θ (±0.2°) seleccionado de los picos enumerados en la tabla 6.
- 40 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico pentahidratado de forma F tiene un patrón de DRXP sustancialmente similar a la **figura 8**.
- 45 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico pentahidratado de forma F tiene un termograma de DSC que comprende una endoterma con un comienzo de desolvatación a aproximadamente 40°C y un pico a aproximadamente 67 °C.
- En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico pentahidratado de forma F tiene un termograma de DSC que comprende una endoterma con un comienzo de fusión/descomposición a aproximadamente 185 °C y un pico a aproximadamente 195 °C.
- 50 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico pentahidratado de forma F tiene un patrón de DSC sustancialmente similar a la **figura 9**.

En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico pentahidratado de forma F tiene un termograma de TGA que presenta una pérdida de masa de aproximadamente el 4.3% tras el calentamiento desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 100 °C.

- 5 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico pentahidratado de forma F tiene un patrón de TGA sustancialmente similar a la **figura 9**.

Sal de sodio

- 10 En algunas realizaciones, se da a conocer ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, sal de sodio.

- 15 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, sal de sodio tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2θ ($\pm 0.2^\circ$) seleccionado de aproximadamente 10.7°, 11.5°, 13.4°, 15.3°, 16.3°, 18.0°, 18.6°, 19.2°, 19.9° y 23.2°.

En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, sal de sodio tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2θ ($\pm 0.2^\circ$) seleccionado de los picos enumerados en la tabla 7.

- 20 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, sal de sodio tiene un patrón de DRXP sustancialmente similar a la **figura 10**.

- 25 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, sal de sodio tiene un termograma de DSC que comprende una endoterma con un comienzo de desolvatación amplio a de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 200 °C. En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, sal de sodio tiene un termograma de DSC que comprende una endoterma con un comienzo de fusión/descomposición a aproximadamente 239 °C y un pico a aproximadamente 246 °C.

En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, sal de sodio tiene un patrón de DSC sustancialmente similar a la **figura 11**.

- 35 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, sal de sodio tiene un termograma de TGA que presenta una pérdida de masa de aproximadamente el 4.0% tras el calentamiento desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 175 °C.

- 40 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, sal de sodio tiene un patrón de TGA sustancialmente similar a la **figura 11**.

Sal de meglumina

En algunas realizaciones, se da a conocer ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, sal de meglumina.

- 45 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, sal de meglumina tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2θ ($\pm 0.2^\circ$) seleccionado de aproximadamente 6.3°, 7.6°, 8.5°, 9.2°, 11.8°, 12.9°, 14.3°, 15.7° y 18.2°.

- 50 En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-

23-carboxílico, sal de meglumina tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2θ ($\pm 0.2^\circ$) seleccionado de los picos enumerados en la tabla 8.

En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, sal de meglumina tiene un patrón de DRXP sustancialmente similar a la **figura 12**.

En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, sal de meglumina tiene un termograma de DSC que comprende una endoterma con un comienzo de desolvatación a aproximadamente 69°C y un pico a aproximadamente 88°C . En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, sal de meglumina tiene un termograma de DSC que comprende una endoterma con un comienzo de fusión/descomposición a aproximadamente 102°C y un pico a aproximadamente 104°C .

En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, sal de meglumina tiene un patrón de DSC sustancialmente similar a la **figura 13**.

En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, sal de meglumina tiene un termograma de TGA que presenta una pérdida de masa de aproximadamente el 10.6% tras el calentamiento desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 150°C .

En algunas realizaciones, el ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, sal de meglumina tiene un patrón de TGA sustancialmente similar a la **figura 13**.

Composiciones farmacéuticas

En algunas realizaciones, se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), (II) y (III), y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La expresión "excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable" incluye compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico sensato, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, tal como determina un experto en la técnica.

Las composiciones dadas a conocer pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, pastillas para chupas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, pomadas, geles, o disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, en forma de una disolución acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o en forma de un supositorio para la dosificación rectal).

Las composiciones dadas a conocer pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales bien conocidos en la técnica. Así pues, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación en comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio; agentes granulantes y disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo; y antioxidantes tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimido pueden estar recubiertas o no recubiertas o bien para modificar su disgregación y la posterior absorción del principio activo dentro del tracto gastrointestinal, o bien para mejorar su estabilidad y/o aspecto usando agentes de recubrimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o con un aceite como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

- Las suspensiones acuosas generalmente contienen el principio activo en forma de polvo fino o de nanopartículas o partículas micronizadas junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de la condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno) o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietilen-sorbitol, o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietilen-sorbitol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilen-sorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de propilo o etilo; antioxidantes tales como ácido ascórbico; agentes colorantes; agentes saborizantes y/o agentes edulcorantes tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.
- Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden agregarse agentes edulcorantes, tales como los mencionados anteriormente, y agentes saborizantes para obtener un preparado oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse agregando un antioxidante como ácido ascórbico.
- Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparar una suspensión acuosa mediante la adición de agua contienen generalmente el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados quedan ejemplificados por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.
- Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral tal como, por ejemplo, parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas de origen natural tales como goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural tales como la soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán), y productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.
- Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un agente demulcente, conservante, saborizante y/o colorante.
- Las composiciones farmacéuticas también pueden presentarse en forma de una suspensión oleosa o acuosa inyectable estéril, que puede formularse de acuerdo con procedimientos conocidos utilizando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, los cuales se han mencionado anteriormente. Un preparado inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, una disolución en 1,3-butanodiol.
- Las composiciones para la administración por inhalación pueden presentarse en forma de un aerosol presurizado convencional diseñado para dispensar el principio activo, ya sea como un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o como microgotas líquidas. Pueden emplearse propelentes para aerosoles convencionales tales como hidrocarburos o hidrocarburos fluorados volátiles y el dispositivo de aerosol se diseña convenientemente para dispensar una cantidad controlada de principio activo.
- Para información adicional sobre la formulación se remite al lector al capítulo 25.2 en el volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.
- La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma de dosificación variará necesariamente según el huésped tratado y la vía de administración particular. Para información adicional sobre vías de administración y regímenes de dosificación se remite al lector al capítulo 25.3 en el volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.
- Los compuestos de fórmula (I), (II) y (III) pueden administrarse una vez, dos veces, tres veces al día o tantas veces en un periodo de 24 horas como sea médicamente necesario. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I), (II) y (III) pueden administrarse diariamente, una vez a la semana, dos veces a la semana, 3 veces a la semana, 4 veces a la semana, 5 veces a la semana o 6 veces a la semana. Un experto en la técnica podría determinar fácilmente la cantidad de cada dosis individual dependiendo del sujeto. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I), (II) y (III) se administran en una forma de dosificación. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I), (II) y (III) se administran en múltiples formas

de dosificación.

Método de uso

En un aspecto, se dan a conocer métodos para tratar cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En un aspecto, se da a conocer un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.

En un aspecto, se da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer.

- 10 En un aspecto, se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.

El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, tumores malignos hematológicos tales como leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B grandes difuso, linfoma de Burkitt, linfoma folicular y tumores sólidos, por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer de mama, neuroblastoma, cáncer de próstata, melanoma, cáncer pancreático, cáncer uterino, endometrial y de colon.

- 15 En un aspecto, se dan a conocer métodos para tratar mieloma múltiple en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En un aspecto, se da a conocer un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de mieloma múltiple.

En un aspecto, se da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar un mieloma múltiple.

En un aspecto, se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de mieloma múltiple.

- 25 En un aspecto, se dan a conocer métodos para tratar leucemia mieloide aguda en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, se da a conocer un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de leucemia mieloide aguda.

- 30 En un aspecto, se da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una leucemia mieloide aguda.

En un aspecto, se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de leucemia mieloide aguda.

- 35 En un aspecto, se dan a conocer métodos para cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agente anticancerígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, se da a conocer un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agente anticancerígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un cáncer.

- 40 En un aspecto, se da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente anticancerígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar cáncer.

En un aspecto, se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente anticancerígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.

- 45

La expresión "en combinación con" incluye administrar el compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, y el agente anticancerígeno, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, secuencialmente, por separado o simultáneamente. En algunos aspectos, el compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente anticancerígeno, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en la misma formulación, por ejemplo, en una formulación de dosis fija. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente anticancerígeno, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en formulaciones separadas, y se administran a sustancialmente el mismo tiempo, secuencialmente o por separado.

5

10

15

20

25

30

35

40

La expresión "agente anticancerígeno" incluye, pero no se limita a, radiación, agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, conjugados de anticuerpo-fármaco, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de aurora cinasa, otros activadores de muerte celular (por ejemplo, inhibidores de Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Bfl-1), activadores de rutas de receptores de muerte (por ejemplo, agonistas de FAS o TRAIL), inhibidores de Bcr-Abl cinasa, inhibidores de BET (bromodominio), anticuerpos BiTE (*Bi-Specific T cell Engager*), modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de cinasa dependiente de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de ciclooxigenasa-2, DVD (anticuerpos de dominio variable doble), inhibidores de receptor de homólogo de oncogén viral de leucemia (ErbB2), inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de EGFR, inhibidores de proteína de choque térmico (HSP), inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, productos inmunológicos, inhibidores de los inhibidores de proteínas de apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de cinasa, inhibidores de cinesina, inhibidores de Jak2, diana de mamífero de inhibidores de rapamicina (mTOR), microARN, inhibidores de cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno (MEK), inhibidores de BRAF, proteínas de unión multivalentes, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de poli ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), agentes quimioterápicos de platino, inhibidores de cinasa de tipo polo (Plk), inhibidores de fosfoinosítido-3 cinasa, inhibidores de proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de tirosina cinasa receptora, alcaloides de plantas etinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (ARNip), inhibidores de topoisomerasa e inhibidores de ubiquitina ligasa. Se dan a conocer en la presente combinaciones de cualquiera de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) y un agente anticancerígeno.

Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostalicina, busulfano, cisplatino, carboplatino, carboquona, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza de nitrógeno, nitrosoureas, oxaliplatino, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA® (bendamustina), treosulfano, rofosfamida y similares.

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

Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (pemetrexed disodio, LY231514, MTA), 5-azacidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, octafofato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etinilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, pemextred, raltitrexed, ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen ABT-199, AT-101 ((-)-gospol), GENASENSE® (G3139 u oblimersen (oligonucleótido antisentido que selecciona como diana Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, ABT-737, ABT-263, GX-070 (obatoclax) y similares.

45 Los inhibidores de Btk incluyen ibrutinib y acalabrutinib y similares.

Los inhibidores de bromodominio incluyen I-BET 762, OTX-015, CPI-203, LY294002 y similares.

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

50 Los inhibidores de EGFR incluyen anticuerpos frente a EGFR, ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna contra EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión de EGFR, TYKERB® (lapatinib), TAGRISSO (AZD9291), y similares.

Los inhibidores de ALK incluyen crizotinib, ceritinib, y similares.

- Los inhibidores del receptor de ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna contra HER2), APC-8024 (vacuna contra HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, anticuerpos biespecíficos bifuncionales frente a AS HER2, AcM AR-209, AcM 2B-1 y similares.
- 5 Los conjugados de anticuerpo-fármaco incluyen anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 y similares.
- Los inhibidores de cinesina incluyen inhibidores de Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; inhibidores de CENPE tales como GSK923295A y similares.
- 10 Los inhibidores de MEK incluyen trametinib (GSK1120212), binimetinib (MEK162), selumetinib (AZD6244), cobimetinib (XL518), ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059, y similares.
- Los inhibidores de BRAF incluyen sorafenib, vemurafenib, dabrafenib, GDC-0879, LGX818 y similares.
- Los agentes quimioterápicos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino, picoplatino y similares.
- 15 Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, Colo.) y Chiron, (Emeryville, Calif.)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-806), anticuerpos específicos frente a ErbB3, anticuerpos específicos frente a BSG2, anticuerpos específicos frente a DLL4 y anticuerpos específicos frente a C-met, y similares.
- 20 Los antibióticos antitumorales incluyen los antibióticos intercalantes aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, annamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina liposomal), elsamitrucina, epirubicina, glarubicina, ZAVEDOS® (idarubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebeccamicina, estimalámero, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y similares.
- 25 Inhibidores de mecanismos de reparación del ADN tales como CHK cinasa; inhibidores de proteína cinasa dependiente de ADN; inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa (inhibidores de PARP) incluyendo ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares; e inhibidores de Hsp90 tales como tanespimicina y retaspimicina.
- Los inhibidores de proteosoma incluyen VELCADE® (bortezomib), KYPROLIS (carfilzomib), NINLARO (ixazomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.
- 30 Los ejemplos de productos inmunológicos incluyen interferones y otros agentes de potenciación inmunitaria. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b) o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE®, (IFN-α), BAM-002 (glutación oxidado), BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), decarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, interferón alfa de leucocitos, imiquimod,
- 35 MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleucina, THERACYS® (bacilo Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (producto inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleucina), ZADAXIN® (timalfasina), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-lbritumomab
- 40 tiuxetano) y similares.
- Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina) y similares.
- 45 Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.
- Adicionalmente, pueden combinarse compuestos de fórmula (I), (II) y (III) con otros agentes quimioterápicos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de farnesilo transferasa), ADVEXIN® (vacuna contra Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN® (exisulind),
- 50 AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE®

(tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina) BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CEAVAC® (vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleucina), CEPLINE® (diclorhidrato de histamina), CERVARIX® (vacuna contra el virus del papiloma humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorubicina); O: vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalítico y de translocación de toxina diftérica fusionados por medio de un ligador de His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R™ (toxinas diftéricas), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (loción de liposomas T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecán), enzastaurina, EPO906 (epitilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante contra virus del papiloma humano cuadrivalente (tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna de conjugado de gangliósido), GVAX® (vacuna contra cáncer de prostata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandronico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), IL-13-exotoxina de *Pseudomonas*, interferón-α, interferón-γ, JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexato glucuronato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento con vacuna contra melanoma), ONCOVAX® (vacuna de IL-2), ORATHECIN™ (rubitecán), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpo), AcM OVAREX® (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas de aglicona de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, PEG interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (diclorhidrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridilto)quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: portador de ADN que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral-α), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentano), tretinoína (Retin-A), tetradrina, TRISENOX® (trío de arsénico), VIRULIZIN®, ukraina (derivado de alcaloides de la planta de celandina mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolinio), XINLAY™ (atrasentano), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxana), ZOMETA® (ácido zolendronico), zorubicina y similares.

En un aspecto, se dan a conocer métodos para tratar cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con bortezomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, se da a conocer un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con bortezomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un cáncer.

En un aspecto, se da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con bortezomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar cáncer.

En un aspecto, se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con bortezomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.

En un aspecto, se dan a conocer métodos para tratar mieloma múltiple en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con bortezomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, se da a conocer un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con bortezomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de mieloma múltiple.

En un aspecto, se da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con bortezomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar mieloma múltiple.

En un aspecto, se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con bortezomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de mieloma múltiple.

En un aspecto, se dan a conocer métodos para inhibir Mcl-1 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, se da a conocer un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en la inhibición de Mcl-1

En un aspecto, se da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para inhibir Mcl-1.

- 5 En un aspecto, se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de Mcl-1.

El término "Mcl-1" se refiere a proteína 1 de leucemia de células mieloides, un miembro antiapoptótico de la familia BCL-2 de proteínas.

- 10 La expresión "cantidad eficaz" incluye una cantidad de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) que provocará una respuesta biológica o médica en un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de enzimas o proteínas relacionadas con Mcl-1 o cáncer; mejora de los síntomas de cáncer; o la ralentización o el retraso de la progresión del cáncer. En algunas realizaciones, la expresión "cantidad eficaz" incluye la cantidad de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III), que cuando se administra a un sujeto, es eficaz para aliviar, inhibir y/o mejorar al menos parcialmente el cáncer o inhibir Mcl-1, y/o reducir o inhibir el crecimiento de un tumor o la proliferación de células cancerosas en un sujeto.

- 15 El término "sujeto" incluye mamíferos de sangre caliente, por ejemplo, primates, perros, gatos, conejos, ratas y ratones. En algunas realizaciones, el sujeto es un primate, por ejemplo, un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto padece cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto necesita tratamiento (*p. ej.*, el sujeto se beneficiaría biológica o médicamente del tratamiento).

La expresión "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" incluye una disminución en la actividad inicial de un proceso o actividad biológica. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) inhiben Mcl-1.

- 20 La expresión "tratar", "que trata" y "tratamiento" incluye la reducción o inhibición de la actividad de enzimas o proteínas relacionada con Mcl-1 o cáncer en un sujeto, la mejora de uno o más síntomas de cáncer en un sujeto, o la ralentización o el retraso de la progresión del cáncer en un sujeto. La expresión "tratar", "que trata" y "tratamiento" también incluye la reducción o inhibición del crecimiento de un tumor o la proliferación de células cancerosas en un sujeto.

Ejemplos

- 25 Pueden definirse adicionalmente aspectos de la presente divulgación mediante referencia a los siguientes ejemplos no limitativos, que describen en detalle la preparación de determinados compuestos y productos intermedios de la presente divulgación y métodos para usar compuestos de la presente divulgación. Resultará evidente para los expertos en la técnica que pueden ponerse en práctica muchas modificaciones, tanto en los materiales como en los métodos.

A menos que se establezca otra cosa:

- 30 (i) todas las síntesis se llevaron a cabo a temperatura ambiental, *es decir* en el intervalo de 17 a 25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno a menos que se establezca otra cosa;
- (ii) las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación rotatoria o utilizando un equipo Genevac o un evaporador Biotage v10 a presión reducida;
- 35 (iii) las purificaciones mediante cromatografía en gel de sílice se realizaron en un instrumento automatizado Teledyne Isco CombiFlash® Rf o Teledyne Isco CombiFlash® Companion® usando columnas de sílice RediSep Rf Gold™ preempaquetadas (20-40 µm, partículas esféricas), cartuchos GraceResolv™ (sílice Davisil®) o cartuyos Silicycle (40 - 63 µm).
- (iv) la cromatografía preparativa quiral se realizó en un instrumento de SFC-EM Waters Prep 100 con recogida desencadenada por EM y UV o un instrumento de SFC Thar MultiGram III con recogida por UV.
- 40 (v) La cromatografía analítica quiral se realizó en o bien un instrumento de SFC-EM Waters X5 con detección por UV o bien un instrumento de SFC-EM Waters UPC2 con detección por UV y ELSD.
- (vi) Los rendimientos, cuando estén presentes, no son necesariamente los máximos que pueden obtenerse.
- (vii) en general, las estructuras de productos finales de fórmula I se confirmaron mediante espectroscopía de RMN; los valores de desplazamientos químicos de RMN se midieron en la escala delta, usando el pico residual de disolvente como patrón interno [se determinaron los espectros de resonancia magnética de protón usando un instrumento Bruker Avance 500 (500 MHz), Bruker Avance 400 (400 MHz), Bruker Avance 300 (300 MHz) o Bruker DRX (300 MHz)]; se tomaron mediciones a temperatura ambiental a menos que se especifique otra cosa; se han usado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d,
- 45

doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; dd, doblete de dobletes; ddd, doblete de doblete de doblete; dt, doblete de tripletes; sa, señal amplia; ABq, cuartete de AB.

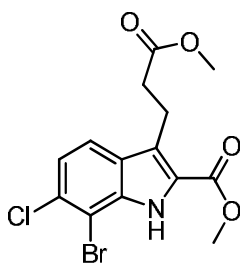
- (viii) en general, los productos finales de fórmula I también se caracterizaron mediante espectroscopía de masas tras cromatografía de líquidos (UPLC); usando un instruemnto Waters UPLC equipado con un espectrómetro de masas Waters SQ (temp. de columna de 40 °C, UV = 220-300 nm o 190-400 nm, espec. de masas = ESI con cambio positivo/negativo) a una velocidad de flujo de 1 ml/min usando un sistema de disolventes del 97% de A + el 3% de B al 3% de A + el 97% de B a lo largo de 1.50 min (tiempo de ejecución total con equilibración de nuevo a las condiciones de partida, etc., 1.70 min), en donde A = ácido fórmico al 0.1% o ácido trifluoroacético al 0.05% en agua (para trabajo ácido) o hidróxido de amonio al 0.1% en agua (para trabajo básico) y B = acetonitrilo. Para el análisis ácido, la columna usada fue una Waters Acquity HSS T3 (1.8 µm, 2.1 x 50 mm), para el análisis básico la columna usada fue una Waters Acquity BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm). Alternativamente, se llevó a cabo UPLC usando un instrumento Waters UPLC equipado con un espectrómetro de masas Waters SQ (temp. de la columna 30 °C, UV = 210-400 nm, espec. de masas = ESI con cambio positivo/negativo) a una velocidad de flujo de 1 ml/min usando un gradiente de disolvente del 2 al 98% de B a lo largo de 1.5 min (tiempo de ejecución total con equilibración de nuevo a las condiciones de partida 2 min), en donde A = ácido fórmico al 0.1% en agua y B = ácido fórmico al 0.1% en acetonitrilo (para trabajo ácido) o A = hidróxido de amonio al 0.1% en agua y B = acetonitrilo (para trabajo básico). Para el análisis ácido la columna usada fue una Waters Acquity HSS T3 (1.8 µm, 2.1 x 30 mm), para el análisis básico la columna usada fue una Waters Acquity BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 30 mm); el ión molecular notificado corresponde al [M+H]⁺ a menos que se especifique otra cosa; para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl, etc.) el valor notificado es el obtenido con la mayor intensidad a menos que se especifique otra cosa.
- (x) Se evaluó la pureza de productos intermedios mediante análisis de cromatografía en capa fina, espectroscopía de masas, CLEM, UPLC/EM, HPLC y/o RMN;

(xi) se han usado las siguientes abreviaturas:

ACN	acetonitrilo
ac.	acuoso/a
conc.	concentrado
DCM	diclorometano
di-t-BPF	1,1'-bis(di- <i>tert</i> -butilfosfino)ferroceno
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DSC	calorimetría diferencial de barrido
DTBAD	Diazeno-1,2-dicarboxilato de di- <i>tert</i> -butilo
e.e.	exceso enantiomérico
equiv.	equivalentes
ES	modo de electrospray
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
Iny.	Inyección
IPA	Alcohol isopropílico
LAH	hidruro de aluminio y litio
CLEM	cromatografía líquida/espectroscopía de masas
EM	espectrometría de masas
NaHMDS	hexametildisilazano de sodio

NBS	N-bromosuccinimida
RMN	resonancia magnética nuclear
PE	Éter de petróleo
PMB	4-metoxibencilo
MFR	matraz de fondo redondo
TA	Temperatura ambiente/ambiental
sat.	saturado/a
SFC	cromatografía de fluido supercrítico
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDPS	terc-butildifenilsililo
TBDPSCI	terc-butilclorodifenilsilano
TFA	ácido trifluoroacético
TGA	análisis termogravimétrico
THF	tetrahidrofurano
Tol.	tolueno
UPLC	cromatografía líquida de rendimiento ultra alto
%p	Porcentaje en peso
DRXP	Difracción de rayos X en polvo

Producto intermedio 1: 7-Bromo-6-cloro-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1H-indol-2-carboxilato de metilo



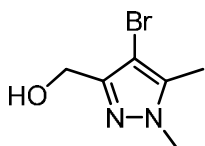
Se colocaron 2-bromo-3-cloroanilina (600 g, 2.91 mol) y HCl acuoso concentrado (1500 ml, 49.4 mol) en agua (1500 ml) en un MFR de cuatro bocas. Se agitó la mezcla durante la noche para dar una disolución. Se añadió gota a gota una disolución de NaNO₂ (212 g, 3.07 mol) en agua (720 ml) con agitación a 0-5 °C. Tras 1.5 h, se añadió gota a gota una disolución de KOAc (4020 g, 40.9 mol) en agua (6000 ml) y 2-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo (420 g, 2.95 mol) con agitación a 0-5 °C. Se agitó la disolución resultante a 0-5 °C durante 0.5 h, luego durante 2 h a TA. Entonces se extrajo la disolución con 2 x 10 l de DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con 1 x 5 L de salmuera. Se secó la disolución sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para producir 1-((2-bromo-3-clorofenil)diazenil)-2-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo (1070 g, 100%, 97% en peso).

Se colocaron una disolución de ácido sulfúrico conc. (1000 ml, 18.8 mol) en metanol (10000 ml) y 1-((2-bromo-3-clorofenil)diazenil)-2-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo (1400 g, 3.89 mol) en un MFR de cuatro bocas. Se agitó la disolución resultante a 70 °C en un baño de hielo durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 20 °C con un baño de agua/hielo. Se recogieron los sólidos mediante filtración. Se lavó el sólido con 2 x 1 l de MeOH y entonces se secó en un horno a presión reducida para producir (E/Z)-2-(2-(2-bromo-3-clorofenil)hidrazono)hexanodioato de dimetilo (1200 g, 79%).

Se colocaron una disolución de ácido sulfúrico conc. (2 l, 37.5 mol) en metanol (10 l) y (E/Z)-2-(2-(2-bromo-3-

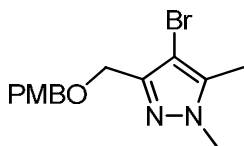
clorofenil)hidrazono)hexanodioato de dimetilo (1200 g, 2.96 mol, 1.00 equiv) en un MFR de cuatro bocas. Se agitó la disolución resultante durante 72 h a 80 °C en un baño de aceite. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 20 °C con un baño de agua/hielo. Se recogieron los sólidos mediante filtración, se lavaron con 1 l de MeOH y entonces se secaron al aire. Entonces se suspendió el sólido en 2250 ml de MeOH, con agitación a 50 °C a lo largo de 30 min. Tras enfriar hasta 20 °C, se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con 500 ml de MeOH y entonces se secó al aire para producir 7-bromo-6-cloro-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 1**, 930 g, 84%); m/z (ES+), [M+H]⁺ = 374. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 2.68 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.83 (s, 1H).

Producto intermedio 2: (4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metanol



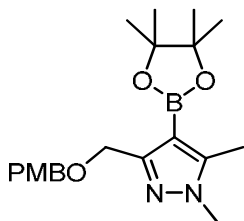
- Se añadió en porciones NBS (47.4 g, 266 mmol) a lo largo de 30 min a una disolución de (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metanol (32.0 g, 253 mmol) en DCM (500 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (200 ml), y se lavó secuencialmente con agua (250 ml) y salmuera (150 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se lavó con PE/EtOAc (1:1) (10 ml) para proporcionar (4-bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metanol (**producto intermedio 2**, 48.0 g, 92%), que se usó sin purificación adicional; m/z (ES+), [M+H]⁺ = 205. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 2.08 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.63 (s, 2H).

Producto intermedio 3: 4-Bromo-3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol



- Se añadió DMF (112 ml) a (4-bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metanol (**producto intermedio 2**, 3.74 g, 18.3 mmol) y se enfrió la disolución hasta 0 °C. Se añadió NaH (0.840 g, 21.0 mmol) (al 60% en aceite). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 10 min, se permitió que se calentara hasta TA y se agitó durante 20 min, dando como resultado una suspensión blanca. Se añadieron 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (2.72 ml, 20.1 mmol) y KI (0.303 g, 1.83 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h y se concentró hasta sequedad. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/EtOAc) para dar 4-bromo-3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol (**producto intermedio 3**, 5.69 g, 96%); m/z (ES+), [M+H]⁺ = 325. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 2.26 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.33 (d, 2H).

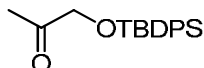
Producto intermedio 4: 3-(((4-Metoxibencil)oxi)metil)-1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



- Se añadió THF (83 ml) a 4-bromo-3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol (**producto intermedio 3**, 3.02 g, 9.29 mmol) y se enfrió la disolución transparente resultante hasta -78 °C. Se añadió butil-litio (6.96 ml, 11.1 mmol) (1.6 M en hexano) a -78 °C bajo Ar. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 50 min. Se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2.65 ml, 13.0 mmol). Se retiró el baño de acetona/hielo seco. Se calentó lentamente la mezcla hasta TA y se agitó durante 4 h. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se añadió EtOAc (200 ml). Se filtró la suspensión resultante a través de un lecho de tierra de diatomeas, se lavó con EtOAc (50 ml). Se concentró el filtrado hasta sequedad y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/EtOAc) para dar 3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (**producto intermedio 4**, 2.76 g, 80%); m/z (ES+), [M+H]⁺ = 373. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 1.28 (s, 12H), 2.40

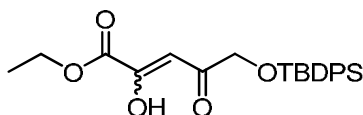
(s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.86 (d, 2H), 7.33 (d, 2H).

Producto intermedio 5: 1-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)propan-2-ona



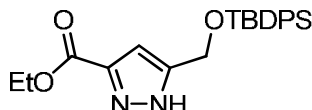
Se disolvió 1-hidroxipropan-2-ona (34.9 ml, 463 mmol) en DMF anhidra (150 ml) bajo Ar. Se añadieron imidazol (34.1 g, 501 mmol) y DMAP (2.37 g, 19.3 mmol) y se enfrió la disolución hasta 0 °C. Se añadió lentamente TBDPSCI (100 ml, 386 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 15 min, luego a TA durante 18 h bajo Ar. Se añadió agua (1 l) y se extrajo la fase acuosa con hexanos (4 x 200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-ona (**producto intermedio 5**, 120 g, 100%). Se usó este material sin purificación adicional; m/z (ES+), [M+18]⁺ = 330. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 1.12 (s, 9H), 2.20 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 7.36-7.49 (m, 6H), 7.62-7.70 (m, 4H).

Producto intermedio 6: 5-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)-2-hidroxi-4-oxopent-2-enoato de etilo



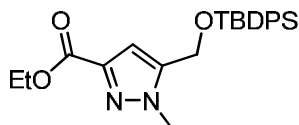
Se añadió THF (1.50 L) a *tert*-butóxido de potasio (69.0 g, 570 mmol) y se enfrió la disolución hasta 0 °C. Se añadió lentamente oxalato de dietilo (78.1 g, 570 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. Se agitó la disolución durante 30 min a 0 °C. Se añadió lentamente 1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-ona (**producto intermedio 5**, 150 g, 480 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h, y luego se añadió EtOAc (300 ml). Se acidificó la mezcla resultante con HCl 1 N hasta pH=de 2 a 3. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (4 x 300 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para dar 5-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-hidroxi-4-oxopent-2-enoato de etilo (**producto intermedio 6**, 160 g, 80%) m/z (ES-), [M-H]⁻ = 411. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 1.13 (s, 9H), 1.39 (t, 3H), 4.31 (s, 2H), 4.39 (q, 2H), 6.88 (s, 1H) 7.39-7.44 (m, 6H), 7.65 - 7.68 (m, 4H).

Producto intermedio 7: 5-(((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



Se disolvió 5-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-hidroxi-4-oxopent-2-enoato de etilo (producto intermedio 6, 350 g, 848 mmol) en etanol (80.5 ml). Se enfrió la disolución hasta 0 °C y se añadió hidrazina monohidratada (53.2 g, 848 mmol, el 80% en peso) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 h. Tras la finalización, se enfrió la mezcla hasta 60 °C y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se diluyó el residuo con EtOAc (161 ml), y se lavó con NH₄Cl saturado (64.6 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 64.6 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en sílice ultrarrápida (del 0 al 20% de EtOAc en PE) para dar 5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (**producto intermedio 7**, 176 g, 60%); m/z (ES-), [M-H]⁻ = 407. ¹H RMN (400 MHz, DMSO), (notificado como una mezcla de tautómeros) δ 1.00 (s, 9H), 1.28 (t, 3H), 4.28 (q, 2H), 4.73 (d, 2H), 6.54 (s, 1H_{mayoritario}), 6.71 (s, 1H_{minoritario}), 7.42-7.50 (m, 6H), 7.62-7.65 (m, 4H), 13.48 (s, 1H_{mayoritario}) 13.81 (s, 1H_{minoritario}).

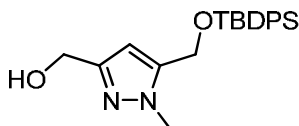
Producto intermedio 8: 5-(((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



Se disolvió 5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (**producto intermedio 7**, 175 g, 428 mmol) en THF anhidro (1750 ml). Se enfrió la disolución hasta 0 °C y se añadió NaHMDS (238 ml, 476 mmol, 2 M en THF) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 10 min, luego TA durante 30 min. Se añadió yodometano (91.0 g, 642 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 h. Tras la finalización de la reacción, se concentró la mezcla hasta sequedad. Se añadió EtOAc

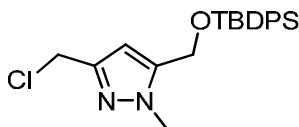
(3500 ml) y se lavó la disolución resultante con disolución ac. sat. de NH_4Cl (1750 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 3500 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar 5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (**producto intermedio 8**, 160 g, 88%) que se usó sin purificación; m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 423$. ^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1.05 (s, 9H), 1.41 (t, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.42 (q, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.37-7.50 (m, 6H), 7.61-7.69 (m, 4H).

Producto intermedio 9: (5-(((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol



Se añadió THF (800 ml) a 5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (**producto intermedio 8**, 160 g, 378 mmol) para dar una disolución naranja. Se enfrió la disolución hasta 0 °C y se añadió gota a gota LAH (189 ml, 47.3 mmol) (2.0 M en THF), manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 1 h. Se diluyó la mezcla con dietil éter (1600 ml) y se añadió gota a gota agua (14.4 ml) por debajo de 0 °C, seguido por disolución ac. de NaOH al 15% (14.4 ml) y agua (43 ml). Se agitó la mezcla resultante a TA durante 10 min. Se añadió Na_2SO_4 anhidro y se agitó la suspensión durante 15 min. Se filtró la masa a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con dietil éter. Se concentró el filtrado para obtener (5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol (**producto intermedio 9**, 140 g, 97%); m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 381$. ^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1.06 (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 7.35-7.53 (m, 6H), 7.62-7.72 (m, 4H).

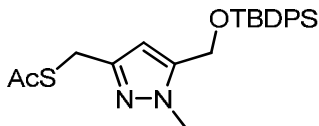
Producto intermedio 10: 5-(((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)metil)-3-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol



Se disolvió (5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol (**producto intermedio 9**, 380 g, 998 mmol) en DCM (4560 ml). Se enfrió la disolución hasta 0 °C y se añadió muy lentamente cloruro de tionilo (87.4 ml, 1200 mmol) a 0 °C. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta TA y se agitó durante 1 h. En otro matraz se enfrió una disolución ac. sat. de bicarbonato de sodio (6330 ml) hasta 0 °C. Se añadió lentamente la mezcla de reacción a la disolución de bicarbonato de sodio con agitación. Se agitó la mezcla bifásica hasta que se detuvo el burbujeo. Se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar 5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol (**producto intermedio 10**, 392 g, 98%) m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399$.

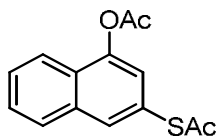
^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1.05 (s, 9H), 3.83 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.34-7.49 (m, 6H), 7.59 - 7.7 (m, 4H).

Producto intermedio 11: Etanodioato de S-((5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metilo)



Se disolvió 5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol (**producto intermedio 10**, 390 g, 977 mmol) en acetonitrilo (4130 ml). Se añadieron tioacetato de potasio (233 g, 1950 mmol) y yoduro de sodio (149 g, 9.42 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 12 h. Tras la finalización de la reacción, se filtró la mezcla a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con diclorometano. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 20% de EtOAc en hexano) para obtener etanodioato de S-((5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metilo) (**producto intermedio 11**, 309 g, 72%) m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 439$. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1.04 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 7.35 - 7.5 (m, 6H), 7.58 - 7.69 (m, 4H).

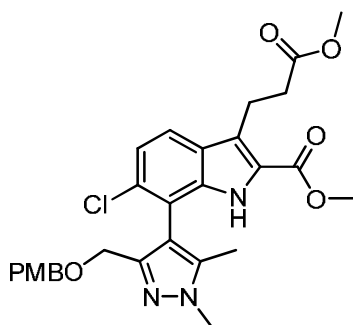
Producto intermedio 12: Acetato de 3-(acetiltio)naftalen-1-ilo



Se añadió I_2 (38.7 g, 152 mmol) en una porción a una mezcla de 4-hidroxinaftalen-2-sulfonato de sodio (75.0 g, 305 mmol), Ph_3P (320 g, 1220 mmol) y 18-corona-6 (24.2 g, 91.4 mmol) en tolueno (750 ml) a 20 °C bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla resultante a 100 °C durante 17 h. Se añadieron 1,4-dioxano (150 ml) y agua (75 ml) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 1 h adicional. Se añadió Na_2SO_4 . Se retiraron los sólidos mediante filtración y se concentró parcialmente el filtrado a vacío para proporcionar 3-mercaptonaftalen-1-ol (360 g, 14% en peso en tolueno). Se usó el producto sin purificación adicional; m/z (ES^-), $[M-H]^- = 175$.

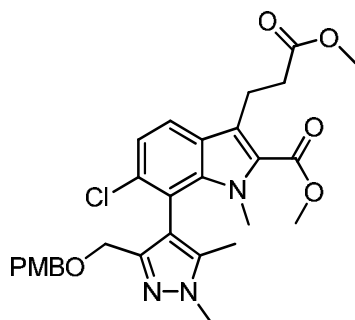
Se añadió gota a gota Ac_2O (162 ml, 1720 mmol) a una mezcla de DMAP (3.49 g, 28.6 mmol), 3-mercaptonaftalen-1-ol (360 g, 286 mmol, al 14% en peso en tolueno) y Et_3N (80 ml, 572 mmol) en DCM (1000 ml) a 0 °C a lo largo de un periodo de 10 min bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (200 ml), y se lavó secuencialmente con agua (4 x 750 ml) y salmuera saturada (500 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/ $EtOAc$) para dar acetato de 3-(acetiltio)naftalen-1-ilo (**producto intermedio 12**, 40.0 g, el 50% a lo largo de 2 etapas); m/z (ES^+), $[M+H]^+ = 261$. 1H RMN (400 MHz, ClO_2 FORMO- d) δ 2.48 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.88-7.92 (m, 3H).

Producto intermedio 13: 6-Cloro-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-7-(3-(((4-metoxibencil)oxi)metil))-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxilato de metilo



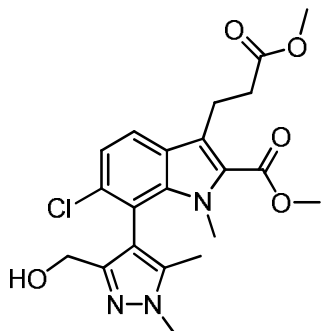
Se disolvió 3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (**producto intermedio 4**, 18.6 g, 50.1 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (4:1, 100 ml). Se añadieron Cs_2CO_3 (26.1 g, 80.1 mmol), 7-bromo-6-cloro-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 1**, 15.0 g, 40.0 mmol) y dicloro[1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.783 g, 1.20 mmol), seguido por dioxano y agua adicionales (300 ml, 4:1). Se desgasificó la mezcla y se llenó con N_2 tres veces. Se colocó la mezcla marrón transparente resultante en un baño de aceite precalentado hasta 100 °C. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 3 h. Se enfrió la mezcla hasta TA y se concentró hasta 100 ml. Se añadieron $EtOAc$ (200 ml) y agua (100 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con $EtOAc$ (3 x 100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/ $EtOAc$) para dar 6-cloro-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-7-(3-(((4-metoxibencil)oxi)metil))-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 13**, 20.0 g, 92%); m/z (ES^+), $[M+H]^+ = 540$. 1H RMN (400 MHz, ClO_2 FORMO- d) δ 2.11 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.14 (d, 1H), 4.33 - 4.40 (m, 3H), 6.76 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 9.17 (s, 1H).

Producto intermedio 14: 6-Cloro-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-7-(3-(((4-metoxibencil)oxi)metil))-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo



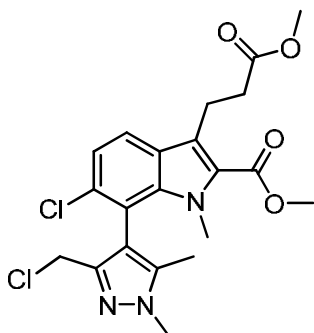
Se disolvió 6-cloro-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-7-(3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 13**, 22.2 g, 37.2 mmol, 90.5% en peso) en DMF anhidra (100 ml). Se añadió Cs₂CO₃ (18.2 g, 55.8 mmol). Se agitó la mezcla durante 20 min y se añadió MeI (4.65 ml, 74.4 mmol). Se agitó la mezcla durante 2.5 h. Se añadió agua (300 ml) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 100 ml). Se concentraron las fases orgánicas combinadas hasta sequedad. Se disolvió el residuo en EtOAc (300 ml) y se lavó la disolución resultante con agua (3 x 50 ml) para eliminar adicionalmente DMF. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar 6-cloro-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-7-(3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 14**, 22.1 g, 100%, 93.1% en peso), que se usó sin purificación; m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 554. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 2.06 (s, 3H), 2.67 (t, 2H), 3.29 - 3.41 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.25 - 4.36 (m, 4H), 6.67 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.62 (d, 1H).

Producto intermedio 15: 6-Cloro-7-(3-(hidroximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo



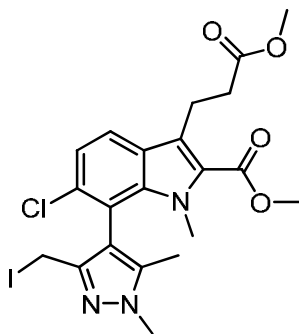
Se disolvió 6-cloro-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-7-(3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 14**, 22.1 g, 37.3 mmol) en DCM (56 ml) y se añadió TFA (28.7 ml, 373 mmol) a 0 °C. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla a TA durante 1.5 h. Se añadió DCM (200 ml). Se lavó la fase orgánica secuencialmente con agua (3 x 75 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (2 x 50 ml) y se extrajo la fase acuosa con DCM (100 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se añadieron 2 ml de MeOH y Et₃N (2 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min y se concentró hasta sequedad. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 100 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/EtOAc luego el 10% de MeOH en DCM) para dar 6-cloro-7-(3-(hidroximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 15**, 13.7 g, 85%); m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 434. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 2.07 (s, 3H), 2.67 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.48 (AC a, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.65 (d, 1H).

Producto intermedio 16: 6-Cloro-7-(3-(clorometil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo



Se disolvió 6-cloro-7-(3-(hidroximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 15**, 13.0 g, 29.9 mmol) en DCM (150 ml) bajo Ar. Se enfrió la disolución hasta 0 °C y se añadió cloruro de tionilo (2.62 ml, 35.9 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla a TA durante 30 min, luego se concentró. Se añadió DCM (50 ml) y se lavó la disolución resultante secuencialmente con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 6-cloro-7-(3-(clorometil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 16**, 13.6 g, 100%) que se usó sin purificación; m/z (ES+), [M+H]⁺ = 452. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 2.06 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.45 (AC a, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.66 (d, 1H).

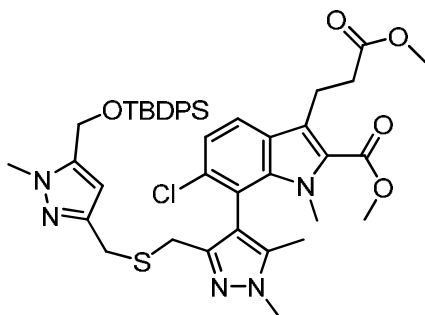
- 10 **Producto intermedio 17:** 6-Cloro-7-(3-(iodometil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo



Se disolvió 6-cloro-7-(3-(clorometil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 16**, 13.5 g, 29.9 mmol) en acetonitrilo (100 ml) y se añadió yoduro de sodio (7.86 g, 52.4 mmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2.5 h. Tras enfriar hasta TA, se filtró la mezcla a través de un lecho de tierra de diatomeas y se concentró. Se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (100 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 6-cloro-7-(3-(iodometil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 17**, 15.7 g, 96%); m/z (ES+), [M+H]⁺ = 544.

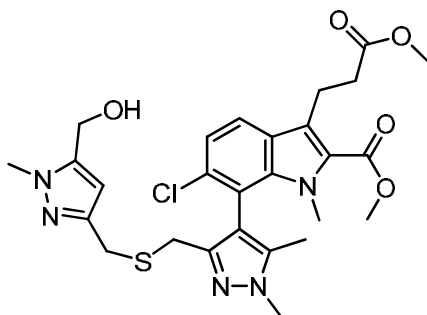
- 20 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 2.06 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.22 (AC a, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.68 (d, 1H).

Producto intermedio 18: 7-(3-(((5-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metiltio)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-cloro-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo



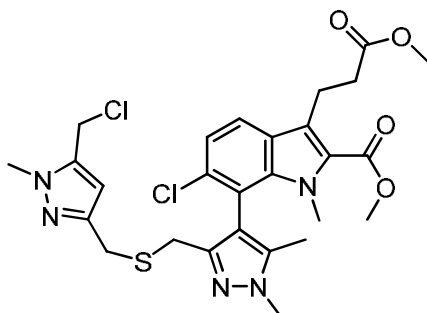
Se disolvió 6-cloro-7-(3-(yodometil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 17**, 7.60 g, 13.9 mmol) en MeOH (30 ml) y THF (15 ml) para dar una suspensión. Se añadió K_2CO_3 (1.93 g, 13.9 mmol). Se desgasificó la mezcla y se llenó con N_2 . Se añadió gota a gota etanotioato de S-(((5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)tio)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-cloro-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 18**, 7.10 g, 63%); m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 812$. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 1.04 (s, 9H), 2.04 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.52 - 3.57 (m, 5H), 3.61 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.35 - 7.49 (m, 6H), 7.58 (d, 1H), 7.61 - 7.71 (m, 4H).

Producto intermedio 19: 6-Cloro-7-(3-(((5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)tio)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo



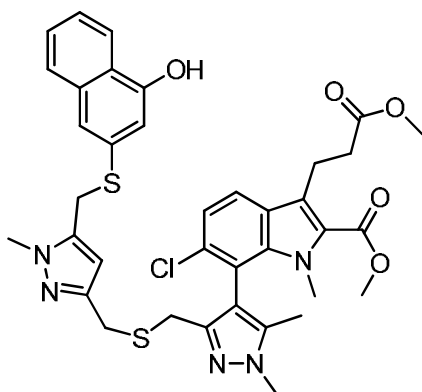
Se disolvió 7-(3-(((5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)tio)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-cloro-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 18**, 13.9 g, 17.1 mmol) en THF (40 ml) y se añadió TBAF (17.1 ml, 17.1 mmol) (1 M en THF). Se agitó la mezcla durante 1 h y luego se concentró. Se añadió EtOAc (200 ml) y se lavó la fase orgánica secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/EtOAc) para dar 6-cloro-7-(3-(((5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)tio)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 19**, 8.40 g, 86%); m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 574$. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 2.05 (s, 3H), 2.68 (dd, 2H), 3.35 (dd, 2H), 3.52 - 3.59 (m, 7H), 3.67 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.64 (d, 1H).

Producto intermedio 20: 6-Cloro-7-(3-(((5-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)tio)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo



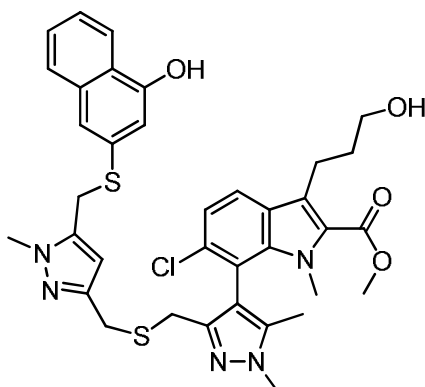
Se disolvió 6-cloro-7-(3-(((5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)tio)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 19**, 8.70 g, 15.2 mmol) en DCM anhidro (100 ml) bajo Ar. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C. Se añadió cloruro de tionilo (1.33 ml, 18.2 mmol). Se retiró el baño de hielo. Se agitó la mezcla a TA durante 30 min y luego se concentró. Se añadió DCM (50 ml). Se lavó la disolución resultante secuencialmente con agua, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 6-cloro-7-(3-(((5-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)tio)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 20**, 9.00 g, 100%), que se usó sin purificación; m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 592. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 2.05 (s, 3H), 2.65 - 2.68 (m, 2H), 3.31 - 3.41 (m, 2H), 3.52 - 3.59 (m, 7H), 3.68 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.25 (d, 1H) 7.63 (d, 1H).

Producto intermedio 21: 6-Cloro-7-(3-(((5-(((4-hidroxinaftalen-2-il)tio)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)tio)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo



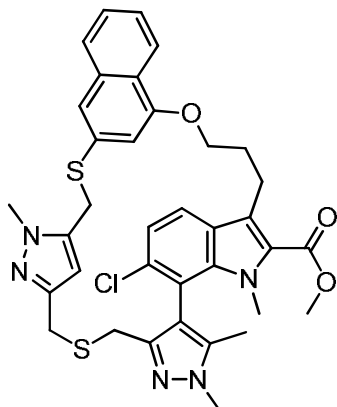
Se añadió K₂CO₃ (5.15 g, 37.3 mmol) a una mezcla de 6-cloro-7-(3-(((5-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)tio)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 20**, 9.20 g, 15.5 mmol) y acetato de 3-(acetiltio)naftalen-1-ilo (**producto intermedio 12**, 4.45 g, 17.1 mmol) en MeOH (120 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se redisolvió el residuo en EtOAc (150 ml). Se lavó la disolución resultante secuencialmente con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (el 0-10% de MeOH en DCM) para dar 6-cloro-7-(3-(((5-(((4-hidroxinaftalen-2-il)tio)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)tio)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 21**, 7.42 g, 65.3%); m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 732. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 2.09 (s, 3H), 2.62 - 2.74 (m, 2H), 3.31 - 3.66 (m, 12H), 3.70 (s, 3H), 3.94 - 3.96 (m, 8H), 6.07 (s, 1H), 6.65 (d, 1H) 7.24 (d, 1H), 7.43 - 7.56 (m, 2H), 7.59 - 7.71 (m, 2H), 7.71 - 7.80 (m, 1H), 8.19 - 8.30 (m, 1H).

Producto intermedio 22: 6-Cloro-7-(3-(((5-(((4-hidroxinaftalen-2-il)tio)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)tio)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-hidroxipropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo



Se disolvió 6-cloro-7-(3-((((5-(((4-hidroxi-naftalen-2-il)tio)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)tio)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 21**, 5.00 g, 6.83 mmol) en THF (20 ml) bajo Ar. Se enfrió la disolución resultante hasta 0 °C y se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (37.6 ml, 37.6 mmol) (1 M en THF). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla a TA durante 5.5 h. Se concentró la mezcla de reacción y se enfrió hasta 0 °C, seguido por adición de MeOH (20 ml) y HCl 6 N (40 ml) (exotérmico). Se agitó la disolución resultante a 0 °C durante 10 min, luego a TA durante 20 min. Se redujo el volumen de la mezcla hasta 1/3 a presión reducida. Se añadió agua (200 ml) y se extrajo la fase acuosa con el 10% de MeOH en DCM (9 x 50 ml). Se lavaron secuencialmente las fases orgánicas combinadas con NaHCO₃ ac. sat. (50 ml) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/EtOAc) para dar 6-cloro-7-(3-((((5-(((4-hidroxi-naftalen-2-il)tio)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)tio)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-hidroxipropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo racémico (**producto intermedio 22**, 4.05 g, 84%); m/z (ES+), [M+H]⁺ = 704. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 1.93 - 2.03 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.41 - 3.64 (m, 10H), 3.68 (t, 2H), 3.91 - 3.98 (m, 8H), 6.05 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.25 (d, 1H) 7.43 - 7.58 (m, 2H), 7.61 - 7.68 (m, 2H), 7.72 - 7.81 (m, 1H), 8.26 (d, 1H).

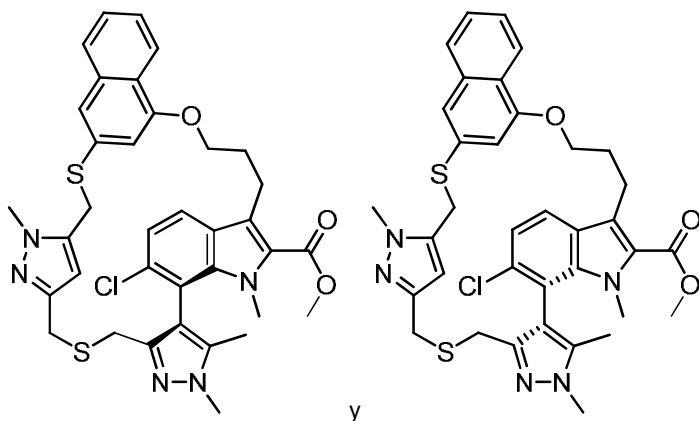
Producto intermedio 23: 17-Cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxilato de metilo



Se disolvió trifenilfosfina (1.58 g, 6.02 mmol) en tolueno (30 ml) y se añadió una disolución de diazeno-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (1.39 g, 6.02 mmol) y 6-cloro-7-(3-((((5-(((4-hidroxi-naftalen-2-il)tio)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)tio)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-hidroxipropil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (**producto intermedio 22**, 2.12 g, 3.01 mmol) en tolueno (27.6 ml) y THF (2.50 ml) por medio de un embudo de adición a lo largo de 1 h. Tras la adición, se agitó la mezcla durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 ml) y MeOH (5 ml) y luego se lavó secuencialmente con agua, HCl 2 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se añadió MeOH (10 ml) al residuo resultante. Se sonicó la mezcla durante 5 min para dar como resultado una suspensión blanca. Se recogió el sólido, se lavó con MeOH (6 ml) y se secó para dar el primer lote de producto (1.34 g, 64%). Se concentraron las aguas madre y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/EtOAc) para dar el segundo lote de producto. La cantidad total de 17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxilato de metilo (**producto intermedio 23**) era de 1.40 g (68%); m/z (ES+), [M+H]⁺ = 686. ¹H RMN (400 MHz,

CLOROFORMO-*d*) δ 2.05 (s, 3H), 2.22 - 2.25 (m, 1H), 2.38 - 2.51 (m, 1H), 2.68 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.21 - 3.32 (m, 2H), 3.45 - 3.56 (m, 2H), 3.63 - 3.73 (m, 4H), 3.75 - 3.84 (m, 4H), 3.84 - 3.96 (m, 8H), 4.92 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.50 - 7.59 (m, 4H), 7.70 - 7.81 (m, 1H), 8.22 - 8.38 (m, 1H).

- 5 **Producto intermedio 24 y producto intermedio 25:** (*R_a*)-(+)-17-Cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxilato de metilo y (*S_a*)-(-)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxilato de metilo



- 10 Se sometió el **producto intermedio 23** (4.70 g, 6.85 mmol) a SFC quiral (columna Chiralpak IA[®], 21 x 250 mm, 5 μ m, temperatura = 40 °C, 45:55 *i*-PrOH:CO₂, detección por UV a 220 nm, carga = 150 mg/iny, conc. = 60 mg/ml, diluyente=MeOH/DCM, velocidad de flujo = 60 ml/min, presión de salida = 100 bar).

- 15 **Producto intermedio 24**, (el isómero *R_a*)-(+)) eluyó en primer lugar (1.87 g, 37%, >98% e.e.): m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 686. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 2.05 (s, 3H), 2.22 - 2.25 (m, 1H), 2.38 - 2.51 (m, 1H), 2.67 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.19 - 3.32 (m, 2H), 3.45 - 3.56 (m, 2H), 3.63 - 3.73 (m, 4H), 3.75 - 3.84 (m, 4H), 3.84 - 3.96 (m, 8H), 4.92 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.44 - 7.59 (m, 4H), 7.70 - 7.81 (m, 1H), 8.22 - 8.38 (m, 1H).

Comprobación de la pureza ee tras la purificación:

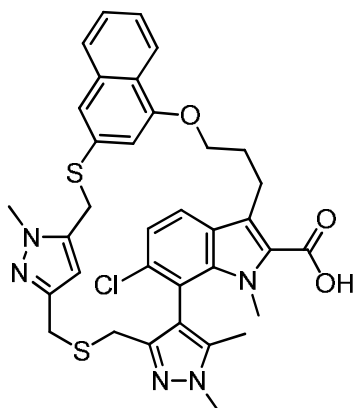
- 20 Método de análisis quiral: SFC: Columna Chiralpak IA[®], 4.6 x 100 mm, 5 μ m, temperatura = 40 °C, 35:65 *i*-PrOH:CO₂, detección por UV a 220 nm, velocidad de flujo = 5.0 ml/min, presión de salida = 125 bar. Tiempo de retención de 1.63 min, >98% de ee, [α]_D +64° (c = 0.1, MeOH)

Producto intermedio 25, (el isómero *S_a*)-(-)) eluyó en segundo lugar: (1.40 g, 28%, >98% de e.e.): m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 686. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 2.05 (s, 3H), 2.22 - 2.25 (m, 1H), 2.38 - 2.51 (m, 1H), 2.67 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.19 - 3.32 (m, 2H), 3.45 - 3.56 (m, 2H), 3.63 - 3.73 (m, 4H), 3.75 - 3.84 (m, 4H), 3.84 - 3.96 (m, 8H), 4.92 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.44 - 7.59 (m, 4H), 7.70 - 7.81 (m, 1H), 8.22 - 8.38 (m, 1H).

- 25 Comprobación de la pureza ee tras la purificación:

Método de análisis quiral como para el producto intermedio 24. Tiempo de retención de 3.77 min, , >98% de ee, [α]_D -64° (c = 0.1, MeOH)

- 30 **Ejemplo 1:** Ácido 17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico

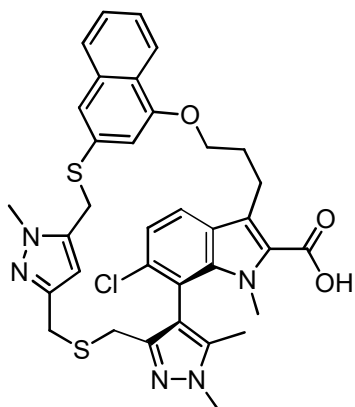


Se añadieron MeOH (48 ml) y THF (48 ml) a 17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.14.7.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxilato de metilo

- 5 (producto intermedio 23, 1.25 g, 1.78 mmol) para dar como resultado una suspensión. Se añadieron LiOH (0.556 g, 23.2 mmol) y agua (12 ml) y se desgasificó la suspensión y se llenó con Ar. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2.5 h. Tras enfriar hasta TA, se añadió HCl 2 N (20 ml) y se concentró la mezcla hasta sequedad. Se añadió agua (50 ml) al residuo para dar como resultado una suspensión blanca. Se recogió el sólido blanco mediante filtración y se lavó con agua (2 x 10 ml). Se redisolvió este sólido en el 10% de MeOH en DCM (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar ácido 17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.14.7.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico

15 (Ejemplo 1, 1.05 g, 88%); m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 672. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.97 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.35-2.50 (m, 1H), 2.90 (d, 1H), 3.07 - 3.19 (m, 3H), 3.40 - 3.47 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.86 (dd, 1H), 4.07 - 4.15 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 13.32 (s, 1H).

Ejemplo 2: Ácido (R_a)-(+)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.14.7.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico



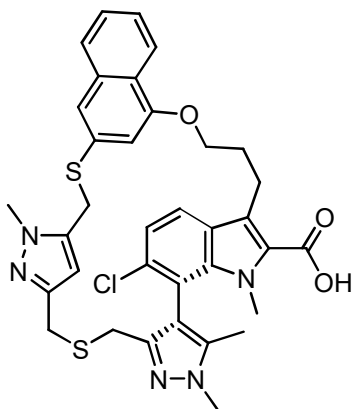
- 20 Se disolvió (R_a)-(+)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.14.7.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxilato de metilo (producto intermedio 24, 1.87 g, 2.51 mmol) en MeOH (8.35 ml), THF (8.35 ml) y agua (8.35 ml). Se añadió LiOH (0.90 g, 37.6 mmol). Se agitó la mezcla durante 4 h. Se concentró la mezcla hasta sequedad. Se añadió HCl 2 N (25 ml). Se extrajo la fase acuosa con el 5% de MeOH en DCM (4 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se añadió MeOH (20 ml) al residuo para dar como resultado una disolución transparente. Se concentró esta disolución transparente para dar un sólido blanco que se secó a vacío para dar ácido (R_a)-(+)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico (**ejemplo 2**, 1.55 g, 92%, >98% de e.e.); m/z (ES+), [M+H]⁺ = 672. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.97 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.35-2.50 (m, 1H), 2.90 (d, 1H), 3.07 - 3.19 (m, 3H), 3.40 - 3.47 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.86 (dd, 1H), 4.07 - 4.15 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 13.32 (s a 1H).

Comprobación de la pureza ee tras la purificación:

Método de análisis quiral: SFC: Columna Chiralpak ID[®], 4.6 x 250 mm, 5 μm, temperatura = 40 °C, 40:60 MeOH:CO₂, detección por UV a 220 nm, velocidad de flujo = 2.8 ml/min, presión de salida = 100 bar, tiempo de retención de 7.33 min, >98% de e.e., [α]_D +87° (c = 0.042, MeOH)

Ejemplo 3: Ácido (S_a)-(-)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico



Partiendo de (S_a)-(-)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxilato de metilo (**producto intermedio 25**, 1.40 g, 2.04 mmol), se realizó el mismo procedimiento facilitado para el ejemplo 2 para obtener ácido (S_a)-(-)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico (**ejemplo 3**, 1.25 g, 91%, >98% de e.e.); m/z (ES+), [M+H]⁺ = 672. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.97 (s, 3H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 2.35 - 2.50 (m, 1H), 2.90 (d, 1H), 3.07 - 3.19 (m, 3H), 3.40 - 3.47 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.86 (dd, 1H), 4.07 - 4.15 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 13.32 (s a, 1H).

Comprobación de la pureza ee tras la purificación:

Método de análisis quiral como para el ejemplo 2: Tiempo de retención de 9.36 min, >98% de e.e., [α]_D -92° (c = 0.048)

Ejemplo 4: Actividad *in vitro* del ejemplo 1, 2 y 3

Ensayo de actividad caspasa

Éste es un ensayo celular para medir la inducción de apoptosis en células MOLP-8 (mieloma múltiple), KMS-12-BM (mieloma múltiple), MV-4-11 (leucemia mieloide aguda) y NCI-H23 (cáncer de pulmón de células no pequeñas) tras 6 h de tratamiento. El primer día, se sembraron 3000 (MOLP-8, KMS-12-BM, MV-4-11) o 1250 (NCI-H23) células/pocillo en 50 μl de medio de crecimiento (IMDM + FBS al 10% + L-Glu 2 mM para MV-4-11 y RPMI-1640 + FBS al 10% + L-Glu 2 mM para todas las otras líneas celulares) en microplacas blancas de 384 pocillos, y se incubaron durante la noche (37 °C, el 5% de CO₂, el 80% de HR). El segundo día, se trataron las células con inhibidores de Mcl-1 usando un manipulador de líquidos acústico ECHO (dilución en serie semilogarítmica de 10 puntos, concentración superior de 31.5 μM, concentración de DMSO final del 0.3%). Tras 6 h de incubación (37 °C, el 5% CO₂, el 80% de HR), se añadieron 25 μl de reactivo Caspase-Glo 3/7 (Promega) a cada pocillo, y se incubaron las placas a temperatura ambiente durante 30 min protegidas de la luz. Se registró la luminiscencia usando un lector de microplacas Infinite M200 (Tecan) con un tiempo de integración de 100 ms. Se calcularon los valores de CE₅₀ usando el software de análisis GeneData.

Tabla 1. Resultados del ensayo de actividad caspasa *in vitro*

Línea celular	Ejemplo 1 (compuesto I)	Ejemplo 2 (compuesto II)	Ejemplo 3 (compuesto III)
	Actividad caspasa, CE ₅₀ (nM)	Actividad caspasa, CE ₅₀ (nM)	Actividad caspasa, CE ₅₀ (nM)
MOLP-8	44	30	>2300
KMS-12-BM	48	43	>1030
MV-4-11	24	20	>1580
NCI-H23	531	193	>10000

Ejemplo 5: Formas sólidas de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico

Análisis de difracción de rayos X en polvo (DRXP)

- 5 Se realizó el análisis de DRXP usando un difractómetro Bruker D4, que está disponible comercialmente de Bruker AXS Inc™ (Madison, Wisconsin). Se obtuvieron los espectros de DRXP colocando una muestra (aproximadamente 20 mg) del material para el análisis en un soporte de obleas de silicio monocristalino (p. ej., un soporte Bruker para muestras de difracción de rayos X con un ruido de fondo cero de silicio) y esparciendo la muestra para formar una capa delgada con la ayuda de un portaobjetos de microscopio. Se centrifugó la muestra a 30 revoluciones por minuto (para mejorar la estadística del recuento) y se irradió con rayos X generados por un tubo de foco fino largo de cobre que funcionaba a 40 kV y 40 mA con una longitud de onda de 1.5406 angstroms (es decir, aproximadamente 1.54 angstroms). La muestra se expuso durante 1 segundo por incremento de 0.02 grados 2-theta (en modo de barrido continuo) en el intervalo de 2 grados hasta 40 grados 2-theta en el modo theta-theta. El tiempo del análisis fue de 31 min, 41 s.

- 15 Los valores de 2θ de DRXP pueden variar con un intervalo razonable, p. ej., en el intervalo de ± 0.2° y que las intensidades de DRXP pueden variar cuando se miden para esencialmente la misma forma cristalina por una variedad de motivos incluyendo, por ejemplo, orientación preferida. Los principios de DRXP se describen en publicaciones, tales como, por ejemplo, Giovacazzo, C. et al. (1995), Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R. y Snyder, R. L. (1996), Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, New York; y Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, New York.

Análisis de DSC

- 25 Se realizó el análisis de DSC en muestras preparadas según métodos convencionales usando un calorímetro de DSC Q SERIES™ Q1000 disponible de TA INSTRUMENTS® (New Castle, Delaware). Se pesó una muestra (aproximadamente 2 mg) en una cubeta de muestras de aluminio y se transfirió a la DSC. Se purgó el instrumento con nitrógeno a 50 ml/min y se recogieron datos entre aproximadamente 22 °C y 300 °C, usando una velocidad de calentamiento dinámico de aproximadamente 10 °C/minuto. Se analizaron los datos térmicos usando software convencional, p. ej., Universal v.4.5A de TA INSTRUMENTS®.

Análisis de termogravimetría (TGA)

- 30 Se realizó TGA en muestras preparadas según métodos convencionales usando un analizador de termogravimetría Q SERIES™ Q5000 disponible de TA Instruments INSTRUMENTS® (New Castle, Delaware). Se colocó una muestra (aproximadamente 5 mg) en una cubeta de muestras de aluminio y se transfirió al horno de TGA. Se purgó el instrumento con nitrógeno a 50 ml/min y se recogieron datos entre 25°C y 300 °C, usando una velocidad de calentamiento dinámico de 10 °C/minuto. Se analizaron los datos térmicos usando software convencional, p. ej., Universal v.4.5A de TA INSTRUMENTS®.

Preparación de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico monohidratado de forma A

- 35 **Método 1:** Se disolvieron 10 mg de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico en 1.0 ml de MeOH y 5 gotas de agua. Se evaporó la disolución resultante en condiciones ambientales hasta sequedad. Se identificó el polvo blanco resultante como forma A.

Método 2: Se suspendieron 10 mg de ácido (*R_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7,0}^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma C (o forma F) en 0.2 ml de agua. Se agitó la suspensión resultante durante 2 días. Se identificó el sólido resultante como forma A.

- 5 **Método 3:** Se añadió una cantidad de 1.5 g de ácido (*R_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7,0}^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico (forma F) a un recipiente y se añadieron 4.5 ml de MeOH y 0.5 ml de H₂O (9:1) para obtener una suspensión. Se agitó la suspensión resultante durante la noche y se evaporó la suspensión hasta sequedad. La DRXP mostró que la forma F se convertía en la forma A.
- 10 Se analizó la forma A (método 3) mediante DRXP y los resultados se tabulan a continuación (tabla 2) y se muestran en la **figura 1**.

Tabla 2. Picos de DRXP para la forma A

Ángulo (2θ±0.2°)	Intensidad (%)
18.2	100.0
12.5	87.7
14.4	82.7
8.4	75.8
17.2	70.4
26.8	64.4
10.7	59.0
27.7	55.9
30.2	45.6
23.0	42.0
20.5	40.5
19.2	39.4
7.0	35.9
25.0	35.3
17.6	34.5
23.7	34.4
19.8	33.4
24.5	31.8
22.0	30.9
20.9	30.8
24.2	28.8
37.6	27.1

31.5	26.9
22.3	26.5
13.9	25.3
13.7	23.9
29.0	23.9
34.5	22.9
26.3	21.3
13.1	20.8
29.4	20.7
15.6	19.8
36.9	17.9
15.1	17.9
36.4	16.7
32.8	16.6
38.2	16.2
28.6	16.1
35.5	14.9

Se analizó la forma A (método 3) mediante técnicas térmicas. El análisis de DSC indicó que la forma A tiene un acontecimiento de endoterma de desolvatación con un comienzo a aproximadamente 121 °C y un pico a aproximadamente 158 °C, seguido por un acontecimiento de endoterma de fusión/descomposición con un comienzo a aproximadamente 181 °C y un pico a aproximadamente 194 °C. El TGA indicó que la forma A presenta una pérdida de masa de aproximadamente el 4.0% tras el calentamiento de desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 160 °C. En la **figura 2** se muestra un termograma de DSC/TGA representativo de la forma A.

Se obtuvieron monocristales de la forma A a partir de la evaporación lenta de MeOH/H₂O (razón en volumen de 1:1). El análisis de la estructura monocristalina confirmó que la forma A es una forma de monohidrato. Datos cristalográficos: Grupo espacial monoclinico *P*2(1), dimensiones de célula unitaria: *a* = 13.83(3) Å, *b* = 7.578(14) Å, *c* = 33.57(6) Å, β = 90.23(2)°, *V* = 3518(12) Å³.

Preparación de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma B

Se obtuvieron monocristales de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma B a partir de la evaporación lenta de una disolución en MeOH de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico con una razón molar 1:1 de meglumina. A medida que aparecían cristales en la disolución, se recogían manualmente. El análisis de la estructura monocristalina confirmó que la forma B es un solvato mono-metanólico del ácido libre. Datos cristalográficos: Grupo espacial ortorrómbico *P*2(1)2(1)2(1), dimensiones de célula unitaria: *a* = 7.530(7) Å, *b* = 13.956(12) Å, *c* = 34.44(3) Å, *V* = 3619(5) Å³.

Preparación de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma C

Método 1: Se llevaron 300 mg de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico amorfo a EtOH (3 ml) y se calentó para disolver. Tras enfriar hasta TA, se agitó la disolución durante la noche, tras lo cual precipitó un sólido. Se recogió éste mediante filtración y se secó para producir la forma C (266 mg, 81%).

- 5 Método 2: Se suspendieron 10 mg de ácido (*R*_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico amorfo en 0.2 ml de EtOH. Se agitó la suspensión resultante durante 1 día. Se obtuvo la forma C tras la evaporación de la suspensión en condiciones ambientales. Se analizó la forma C (método 1) mediante DRXP y los resultados se tabulan a continuación (tabla 3) y se muestran en la **figura 3**.

Tabla 3. Picos de DRXP para la forma C

Ángulo (2θ±0.2°)	Intensidad (%)
10.2	100.0
5.1	87.4
8.1	41.2
25.5	33.5
12.0	26.9
28.9	26.0
18.9	25.4
18.0	25.0
20.4	22.3
14.2	17.6
16.5	17.4
21.5	13.8
14.8	12.9
22.3	12.8
15.3	12.2

- 10 Se analizó la forma C (método 1) mediante técnicas térmicas. El análisis de DSC indicó que la forma C tiene un acontecimiento de endoterma de desolvatación con un comienzo a aproximadamente 123 °C y un pico a aproximadamente 140 °C, seguido por un acontecimiento de endoterma de fusión/descomposición con un comienzo a aproximadamente 185 °C y un pico a aproximadamente 196 °C. El TGA indicó que la forma C presenta una pérdida de masa de aproximadamente 6.4% tras el calentamiento de desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 160 °C. En la **figura 4** se muestra un termograma de DSC/TGA representativo de la forma C.
- 15

Preparación de ácido (*R*_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma D

- 20 Método 1: Se suspendieron 10 mg de ácido (*R*_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico amorfo en 0.2 ml de EtOAc. Se agitó la suspensión resultante durante 1 día y se obtuvo un material cristalino parcial. Se calentó la temperatura externa del vial hasta 100 °C y se agitó la suspensión resultante durante 15 minutos. Se agitó la suspensión durante 3 días tras enfriar hasta temperatura ambiental y se identificó la forma D.

Método 2: Se disolvieron 10 mg de ácido (*R*_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico amorfo en 0.2 ml de acetona caliente, y se precipitó el sólido blanco tras enfriarse la disolución transparente hasta la temperatura ambiente. Se agitó la suspensión resultante durante 3 días. Se identificó la forma D.

5 Se analizó la forma D (método 2) mediante DRXP y los resultados se tabulan a continuación (tabla 4) y se muestran en la figura 5.

Tabla 4. Picos de DRXP para la forma D

Ángulo (2θ±0.2°)	Intensidad (%)
5.7	100.0
5.6	96.3
19.5	70.5
8.0	65.5
21.9	53.5
14.8	40.7
16.5	36.5
18.5	35.7
11.7	31.9
13.4	31.9

10 Se analizó la forma D (método 2) mediante técnicas térmicas. El análisis de DSC indicó que la forma D tiene un acontecimiento de endoterma de fusión con un comienzo a aproximadamente 156 °C y un pico a aproximadamente 175 °C. El TGA indicó que la forma D presenta una pérdida de masa de aproximadamente el 3.6% tras el calentamiento de desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 170 °C. En la figura 6 se muestra un termograma de DSC/TGA representativo de la forma D.

Preparación de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma E

15 Se disolvieron 5 mg de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico en 0.5 ml de IPA/H₂O (3:1) caliente y se obtuvieron cristales tras enfriarse la disolución. Se evaporó lentamente la disolución hasta sequedad. Se identificó la forma E.

Se analizó la forma E mediante DRXP y los resultados se tabulan a continuación (tabla 5) y se muestran en la figura 7.

Tabla 5. Picos de DRXP para la forma E

Ángulo (2θ±0.2°)	Intensidad (%)
8.3	100.0
10.2	78.4
17.5	72.1
18.6	68.6
22.1	50.2

23.3	43.1
27.4	41.4
20.4	40.5
16.0	37.9
33.7	37.6
36.9	36.5
16.5	36.1
11.6	35.6
31.9	33.9
21.6	33.9
19.6	33.8
26.6	33.0
12.6	31.9
14.9	30.1
25.0	29.3
13.9	25.9

Preparación de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico pentahidratado de forma F

5 Se disolvieron 5 mg ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico en 1.0 ml de EtOH/H₂O (3:1), y se evaporó lentamente la disolución resultante en la campana. Se identificó el material cristalino resultante como forma F.

Se analizó la forma F mediante DRXP y los resultados se tabulan a continuación (tabla 6) y se muestran en la **figura 8**.

Tabla 6. Picos de DRXP para la forma F

Ángulo (2θ±0.2°)	Intensidad (%)
5.3	100.0
7.9	88.3
10.6	75.3
18.9	69.6
14.3	64.0
26.8	60.8
21.7	60.8
24.7	60.7

16.7	57.9
24.3	55.9
21.5	53.5
11.9	53.5
22.8	46.5
17.1	44.3
19.6	44.2
14.9	39.3
15.7	38.6
20.5	36.7
28.2	36.3
33.6	34.6
23.6	30.8
31.1	30.0

Se analizó la forma F mediante técnicas térmicas. El análisis de DSC indicó que la forma F tiene un acontecimiento de endoterma de desolvatación con un comienzo a aproximadamente 40 °C y un pico a aproximadamente 67 °C, seguido por un acontecimiento de endoterma de fusión/descomposición con un comienzo a aproximadamente 185 °C y un pico a aproximadamente 195 °C. El TGA indicó que la forma F presenta una pérdida de masa de aproximadamente el 4.3% tras el calentamiento de desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 100 °C. En la **figura 9** se muestra un termograma de DSC/TGA representativo para la forma F.

Se disolvieron 10 mg de ácido (*R_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico en 1.0 ml de acetona/H₂O (4:1), y se evaporó lentamente la disolución resultante hasta sequedad para producir la forma F. El análisis de la estructura monocristalina mostró que es una forma de pentahidrato. Datos cristalográficos: Grupo espacial triclinico *P*1, dimensiones de célula unitaria: *a* = 7.458(9) Å, *b* = 13.993(17) Å, *c* = 16.90(2) Å, α = 96.298(15)°, β = 91.987(13)°, γ = 91.604(14)°, y *V* = 1751(4) Å³.

Preparación de ácido (*R_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, sal de sodio

Se suspendieron 135 mg de ácido (*R_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico de forma C (0.2 mmol) en 5 ml de MeOH, y a la suspensión se le añaden 200 µl de disolución acuosa de NaOH 1.0 N. Se agitó la suspensión hasta que se disolvió el sólido. Se evaporó la disolución transparente, y se suspendió el sólido resultante con EtOAc durante 3 días. Se obtuvo un material cristalino tras evaporarse la suspensión hasta sequedad.

Se analizaron los cristales mediante DRXP y los resultados se tabulan a continuación (tabla 7) y se muestran en la **figura 10**.

Tabla 7. Picos de DRXP para la sal de sodio

Ángulo (2 θ ±0.2°)	Intensidad (%)
10.7	100.0
18.0	85.9

19.3	85.4
11.5	78.0
18.6	68.5
19.9	64.4
26.6	62.5
23.2	60.1
16.3	59.7
29.4	47.3
27.0	46.1
25.8	45.6
13.4	41.0
30.1	40.4
28.1	40.4
30.6	40.1
22.2	38.2
25.3	35.6
21.8	29.9
24.2	28.6

Se analizó la sal de sodio mediante técnicas térmicas. El análisis de DSC indicó que la sal de sodio tiene un acontecimiento de endoterma amplio de desolvatación desde aproximadamente 100 °C hasta aproximadamente 200 °C, seguido por un acontecimiento de endoterma de fusión con un comienzo a aproximadamente 239 °C y un pico a aproximadamente 246 °C. El TGA indicó que la sal de sodio presenta una pérdida de masa de aproximadamente el 4.0% tras el calentamiento de desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 175 °C. En la **figura 11** se muestra un termograma de DSC/TGA representativo de la sal de sodio.

Preparación de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico, sal de meglumina

Se suspendieron 135 mg de ácido (R_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico (0.2 mmol) en 2 ml de MeOH y se añadieron 4 ml de disolución de meglumina 0.05 M en MeOH. Se agitó la suspensión durante la noche y luego se evaporó hasta sequedad. Se añadieron aproximadamente 2 ml de EtOAc para producir una suspensión, y se agitó la suspensión durante 3 días. Se obtuvo material cristalino tras evaporarse la suspensión hasta sequedad.

Se analizó la sal de meglumina mediante DRXP y los resultados se tabulan a continuación (tabla 8) y se muestran en la **figura 12**.

Tabla 8. Picos de DRXP para la sal de meglumina

Ángulo (2θ±0.2°)	Intensidad (%)
6.3	100.0

6.6	87.2
7.6	73.5
18.2	57.5
8.5	49.7
18.8	37.6
21.8	28.4
12.9	28.3
16.2	28.1
11.8	26.9
23.8	25.9
19.9	23.6
22.7	23.4
27.4	22.1
14.3	20.8
25.2	19.1
15.7	18.1

Se analizó la sal de meglumina mediante técnicas térmicas. El análisis de DSC indicó que la sal de meglumina tiene un acontecimiento de endoterma amplio de desolvatación con un comienzo a aproximadamente 69 °C y un pico a aproximadamente 88 °C, seguido por un acontecimiento de endoterma de desolvatación con un comienzo a aproximadamente 102 °C y un pico a aproximadamente 104 °C. El TGA indicó que la sal de meglumina presenta una pérdida de masa de aproximadamente el 10.6% tras el calentamiento de desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 150 °C. En la figura **figura 13** se muestra un termograma de DSC/TGA representativo de la sal de meglumina.

Ejemplo 6: Actividad de un único agente y de combinación del ejemplo 2 *in vivo* en modelos de tumor de mieloma múltiple humano

Método: Se formuló el ejemplo 2 en 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) al 30%, pH 9 y se dosificó por vía intravenosa (iv) en un volumen de 5 ml/kg. Se inyectaron por vía subcutánea 5×10^6 células tumorales MOLP-8 o 10^7 células tumorales NCI-H929 en el flanco derecho de ratones hembra C.B-17 SCID en un volumen de 0.1 ml. Se calcularon los volúmenes tumorales (medidos mediante calibre) usando la fórmula: longitud (mm) x anchura (mm)²/0.52. Para estudios de eficacia, se aleatorizaron los ratones basándose en los volúmenes tumorales y se evaluó la inhibición del crecimiento mediante comparación de las diferencias en el volumen tumoral entre los grupos de control y tratado. La dosificación comenzó cuando el tamaño tumoral medio alcanzó aproximadamente 160 mm³ para MOLP-8 y aproximadamente 230 mm³ para NCI-H929.

Resultados: El ejemplo 2 indujo actividad antitumoral dependiente de la dosis en ratones que portan tumores MOLP-8 (**figura 14**). Una única administración iv de ejemplo 2 a 10 ó 30 mg/kg dio como resultado actividad antitumoral significativa del 52% y el 92% de inhibición del crecimiento tumoral (TGI), respectivamente. Una única administración iv de ejemplo 2 a 60 ó 100 mg/kg indujo regresión tumoral completa en 13 de 14 ratones medida 10 días tras la dosificación.

El ejemplo 2 también demostró beneficio de combinación con el inhibidor de proteosoma bortezomib en ratones que portan tumores NCI-H929 (**figura 15**). La administración de ejemplo 2 cada dos semanas a 30 mg/kg en combinación con la administración semanal de bortezomib a 1 mg/kg dio como resultado una regresión tumoral mientras que no se observó actividad antitumoral significativa con ningún agente solo.

Ejemplo 7: Actividad de un único agente *in vivo* en un modelo de tumor de leucemia mieloide aguda humana.

Método: Se formuló el ejemplo 2 en 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) al 30%, pH 9 y se dosificó como una única administración intravenosa (iv) en un volumen de 5 ml/kg. Se inyectaron 10^6 células tumorales MV-4-11 por vía subcutánea

en el flanco derecho de ratones hembra C.B-17 SCID en un volumen de 0.1 ml. Se midieron los volúmenes tumorales (medidos mediante un calibrador), el peso corporal del animal y las condiciones del tumor dos veces a la semana durante la duración del estudio. Se calcularon los volúmenes tumorales (medidos mediante calibre) usando la fórmula: longitud (mm) x anchura (mm)²/0.52. Para estudios de eficacia, se aleatorizaron los ratones basándose en los volúmenes tumorales y se evaluó la inhibición del crecimiento mediante comparación de las diferencias en el volumen tumoral entre los grupos de control y tratado. La dosificación comenzó cuando el tamaño tumoral medio alcanzó aproximadamente 230 mm³.

Resultados: El tratamiento con ejemplo 2 dio como resultado actividad antitumoral significativa en ratones que portan tumores MV-4-11 subcutáneos. Los ratones que recibieron una única dosis de 100 mg/kg de ejemplo 2 experimentaron una regresión tumoral del 100% (**figura 16**). La respuesta fue duradera permaneciendo 4 de los 6 ratones libres de tumor 16 días tras la terapia. Los ratones que recibieron administraciones iv una vez a la semana de 30 mg/kg de ejemplo 2 también experimentaron regresión tumoral (~73% en el día 6) permaneciendo 1 de 6 ratones libres de tumor 16 días tras el inicio de la terapia.

Ejemplo 8: Potencia de unión *in vitro* de los ejemplos 1, 2 y 3

Ensayo de TR-FRET de unión bioquímica para medir la alteración del complejo proteico

Se usó TR-FRET para evaluar la capacidad de los compuestos para alterar la interacción entre Mcl-1 humana recombinante con una sonda de péptido BIM marcado.

Se construyó el ensayo de manera que se incubó la proteína Mcl-1 etiquetada con GST con un anticuerpo anti-GST marcado con europio y un péptido marcado con Hilite Fluor 647 correspondiente al dominio BH3 de BIM. Se evaluaron los valores de Cl_{50} de los compuestos siguiendo un esquema de dilución semilogarítmica₁₀ de 10 puntos, comenzando a 100 μ M o 10 μ M de concentración de compuesto. Específicamente, se clonó enzima Mcl-1 humana a partir de Mcl-1 (E171-G327) en un vector de sobreexpresión, se expresó como una proteína de fusión etiquetada con GST N-terminal en *E. coli* y posteriormente se purificó por medio de cromatografía de exclusión molecular y de afinidad a glutatión Sepharose. Se realizó el ensayo en placas LV de 384 pocillos (n.º de cat. de Greiner 784075) y se ejecutó en presencia y ausencia del compuesto de interés. Cada pocillo de 12 μ l de mezcla de ensayo contenía Tris 10 mM (pH 7.4), DTT 1.0 mM, Tween-20 al 0.005%, NaCl 150 mM, DMSO al 10% y GST Mcl-1 1.5 nM, anticuerpo frente a GST etiquetado con LanthasScreen 0.5 nM (n.º de cat. de Invitrogen PV5594), péptido BIM marcado con Hilite Fluor 647 4.0 nM [C(Hilite647 C2 Maleimida)- WIAQLRRIGDEFN (SEQ ID NO:1)]. Se incubaron las reacciones a 24°C durante 90 min antes de la lectura en un espectrofluorómetro Tecan M1000 con excitación a 340 nm y emisión a 612 nm y 665 nm. Posteriormente, se calculó la razón de intensidad de emisión de fluorescencia a de 665 nm a 612 nm para cada reacción, y se ajustó la respuesta a la dosis de la razón con respecto a la concentración de compuesto de prueba a un modelo de ajuste seleccionado que proporcionará la mejor calidad de ajuste usando parámetros automáticos para deducir los valores de Cl_{50} para cada compuesto de prueba. La tabla 9 proporciona los resultados del ensayo de unión de Mcl1 de TR-FRET.

Cálculo de la razón = emisión a 665nm / emisión a 612 * 10000

% de inhibición=100 - [(razón de prueba – min. (Control de compuesto))/(máx. (control de DMSO)- min. (control de compuesto))]

Tabla 9

Compuesto	Cl_{50} de Mcl-1 (nM)
Ejemplo 1 (compuesto I)	<3
Ejemplo 2 (compuesto II)	<3
Ejemplo 3 (compuesto III)	67

Nota: La actividad caspasa del ejemplo 3 (compuesto III) tal como se notifica en la tabla 1 y la actividad de FRET del ejemplo 3 (compuesto III) tal como se notifica en la tabla 9 es altamente dependiente de la pureza enantiomérica puesto que la mayoría de la actividad surge de la impureza residual del enantiómero R_a (ejemplo 2, compuesto II). Como tal, muestras con menor pureza enantiomérica presentan una potencia aumentada en estos ensayos. Los datos presentados son la media geométrica de múltiples mediciones a partir de muestras de pureza enantiomérica variable.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> AstraZeneca AB

<120> Inhibidores de MCL1 y métodos de uso de los mismos

<130> 200407-WO-PCT

5 <150> US 62/326156

<151> 2016-04-22

<160> 1

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

10 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido BIM marcado como Hilite Fluor 647

15 <220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (1)..(1)

<223> Maleimida C2 Hilite647

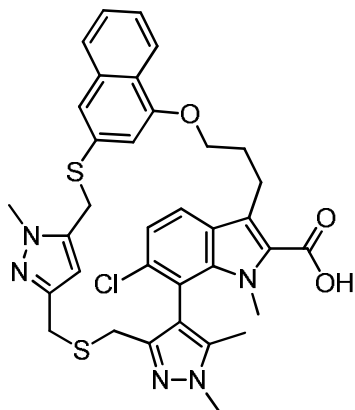
<400> 1

20 Cys Trp Ile Ala Gln Glu Leu Arg Arg Ile Gly Asp Glu Phe Asn

1 5 10 15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es ácido 17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico (fórmula I)



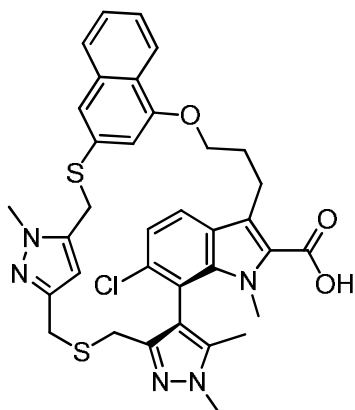
(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto según la reivindicación 1.

3. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto según la reivindicación 1.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I tiene la estructura de ácido (*R*_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico (fórmula II)



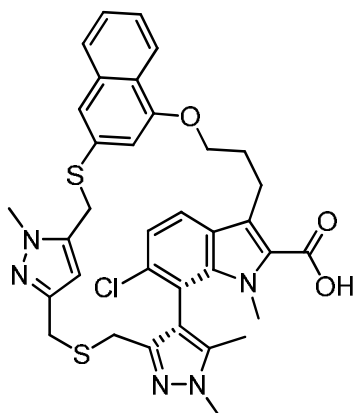
(II)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto según la reivindicación 4.

6. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto según la reivindicación 4.

7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I tiene la estructura de ácido (*S*_a)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico (fórmula III)



(III)

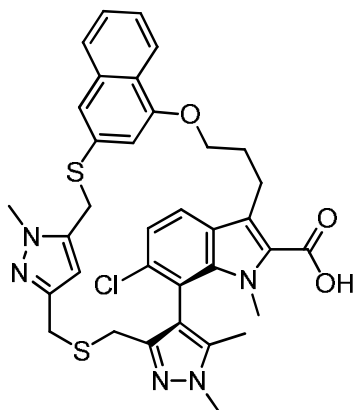
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto según la reivindicación 7.

9. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto según la reivindicación 7.

5 10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en forma cristalina.

11. Una forma sólida de ácido (*R_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico (fórmula II)



(II)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. La forma sólida según la reivindicación 11, en la que la forma sólida es el ácido (*R_a*)-17-cloro-5,13,14,22-tetrametil-28-oxa-2,9-ditia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaciclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaeno-23-carboxílico monohidratado de forma A que tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2Θ (±0.2°) seleccionado de 5.4°, 7.0°, 8.4°, 10.7°, 12.5°, 13.1°, 14.4°, 15.1°, 15.6°, 17.1° y 18.2°.

13. La forma sólida según la reivindicación 12, en la que la forma sólida tiene un patrón de DRXP que comprende al menos un pico expresado como 2Θ (±0.2°) seleccionado de 7.0°, 8.4° y 12.5°.

14. La forma sólida según la reivindicación 12, en la que la forma sólida tiene un patrón de DRXP sustancialmente similar a la figura 1.

15. La forma sólida según la reivindicación 12, en la que la forma sólida tiene un termograma de DSC que comprende una endoterma con un comienzo de desolvatación a aproximadamente 121 °C y un pico a aproximadamente 152 °C.

16. La forma sólida según la reivindicación 12, en la que la forma sólida tiene un termograma de DSC que comprende una endoterma con un comienzo de fusión/descomposición a aproximadamente 181 °C y un pico a aproximadamente 194 °C.
17. La forma sólida según la reivindicación 12, en la que la forma sólida tiene un patrón de DSC sustancialmente similar a la figura 2.
- 5 18. La forma sólida según la reivindicación 12, en la que la forma sólida tiene un termograma de TGA que presenta una pérdida de masa de aproximadamente el 4.0% tras el calentamiento desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 160 °C.
19. La forma sólida según la reivindicación 12, en la que la forma sólida tiene un patrón de TGA sustancialmente similar a la figura 2.
- 10 20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, portador o diluyente farmacéutico.
21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.
22. El compuesto para su uso según la reivindicación 21, en la que el cáncer es un cáncer hematológico o un tumor sólido.
- 15 23. El compuesto para su uso según la reivindicación 22, en la que el cáncer hematológico se selecciona de leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B grandes difuso, linfoma de Burkitt y linfoma folicular.
24. El compuesto para su uso según la reivindicación 22, en la que el tumor sólido se selecciona de cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de mama, neuroblastoma, cáncer de próstata, melanoma, 20 cáncer pancreático, uterino, cáncer endometrial y cáncer de colon.

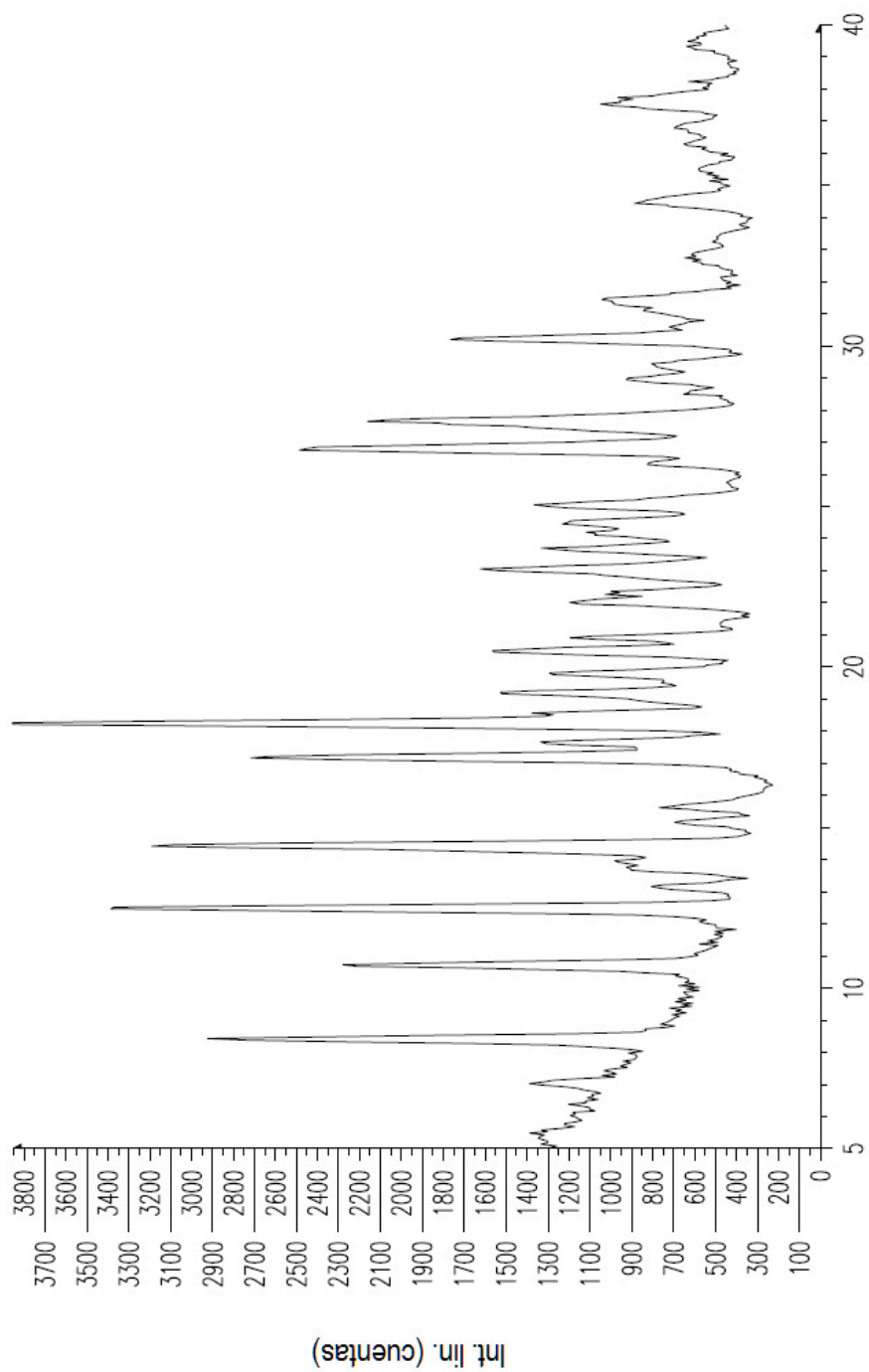


FIG.1

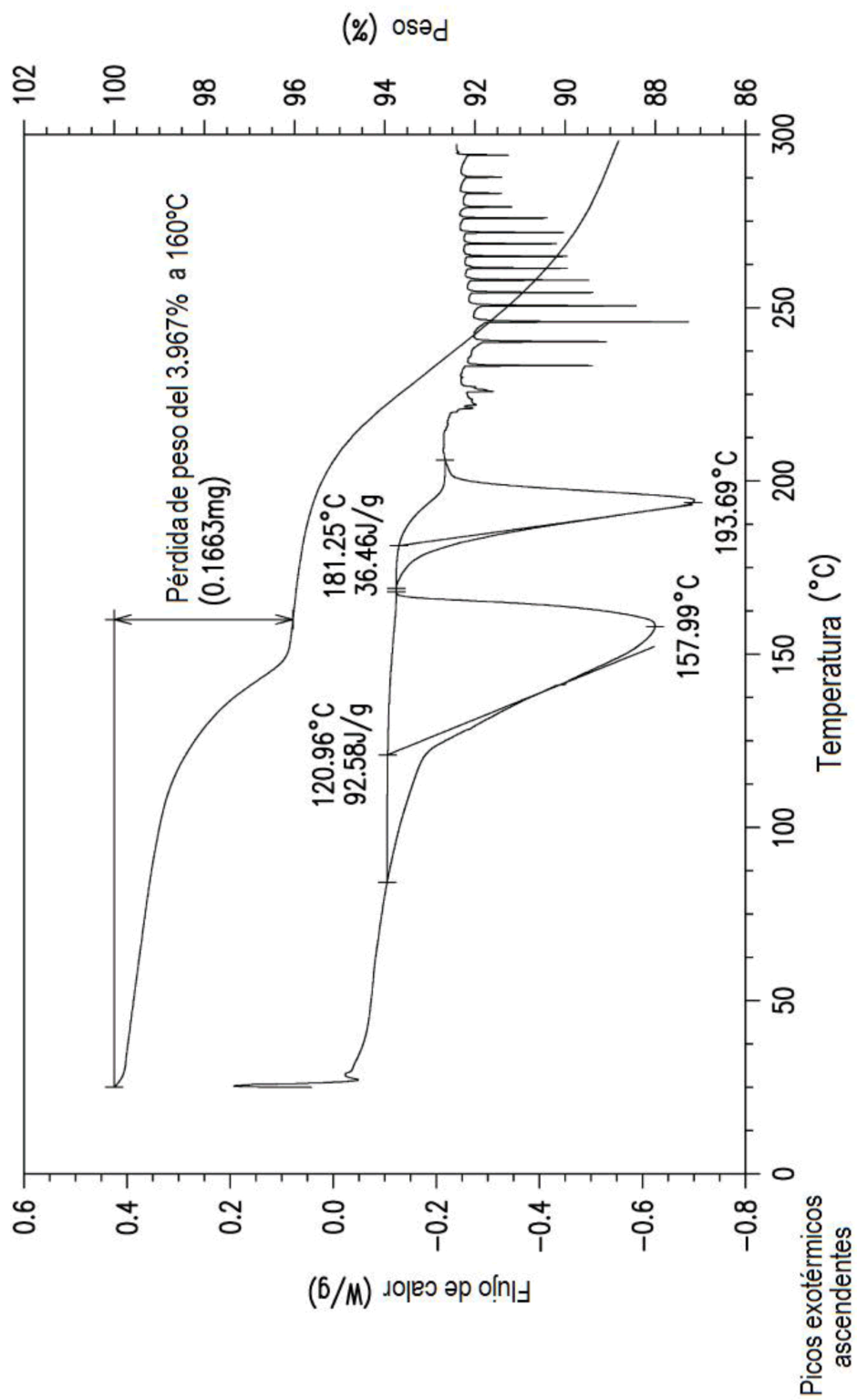


FIG.2

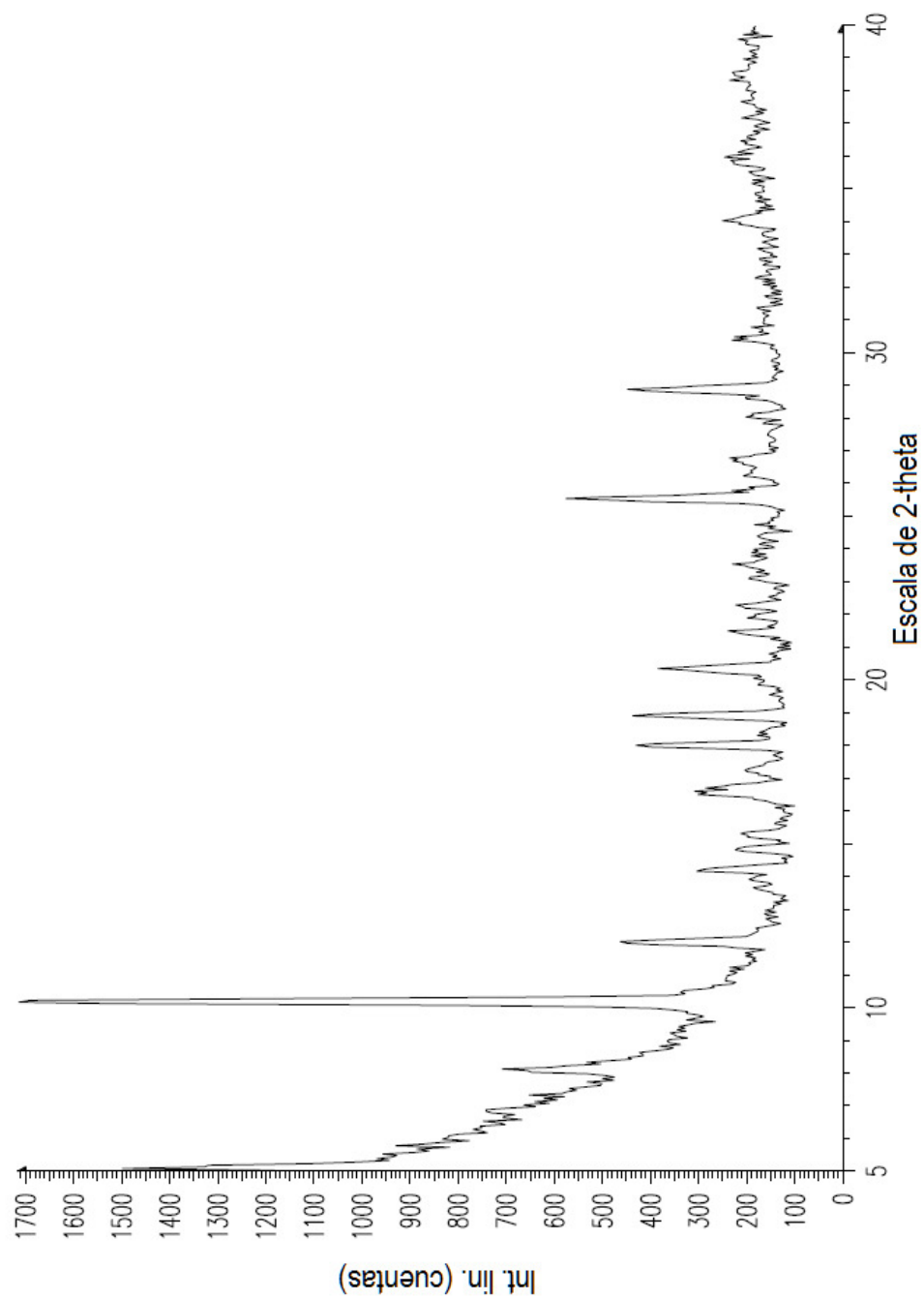


FIG.3

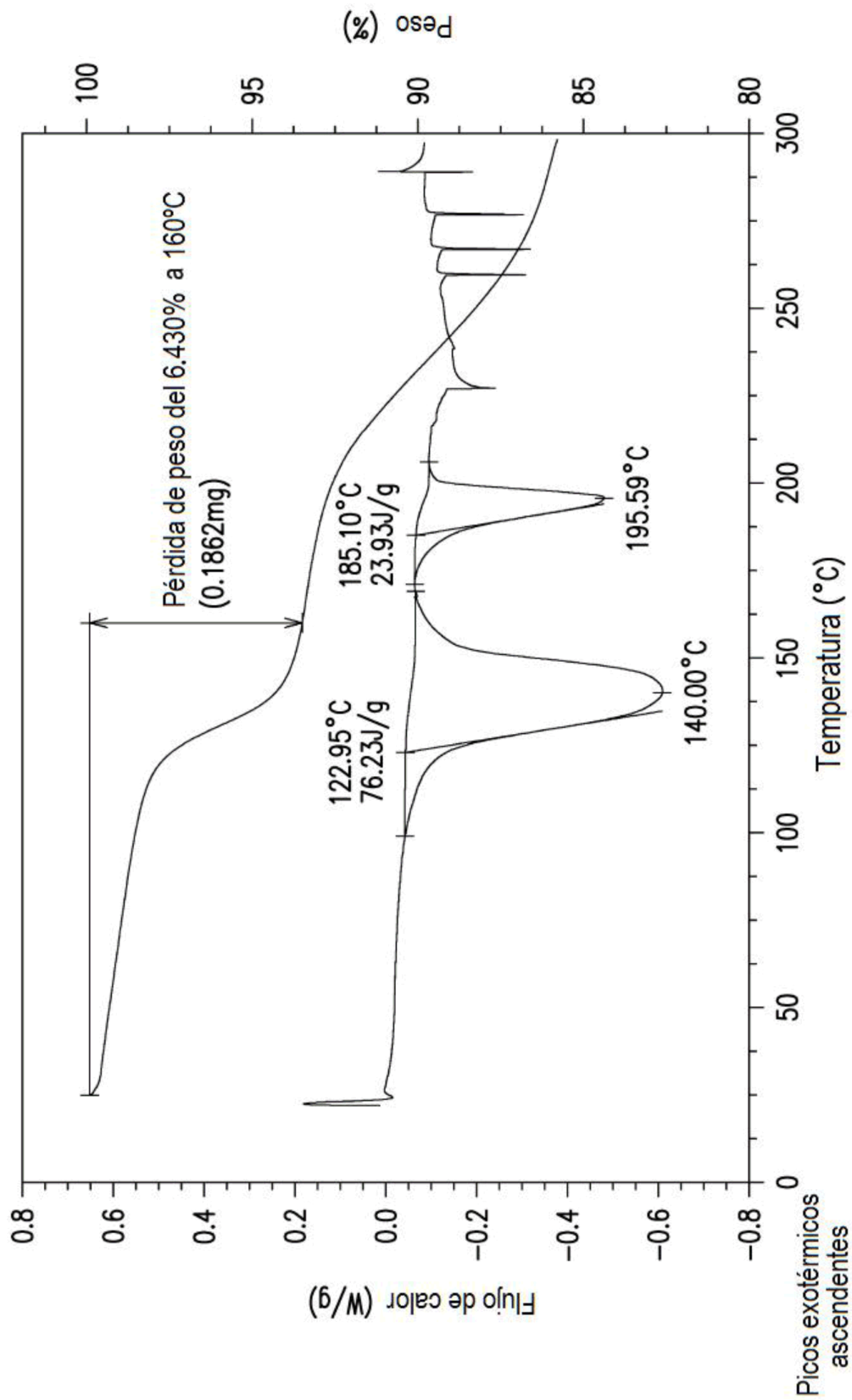


FIG.4

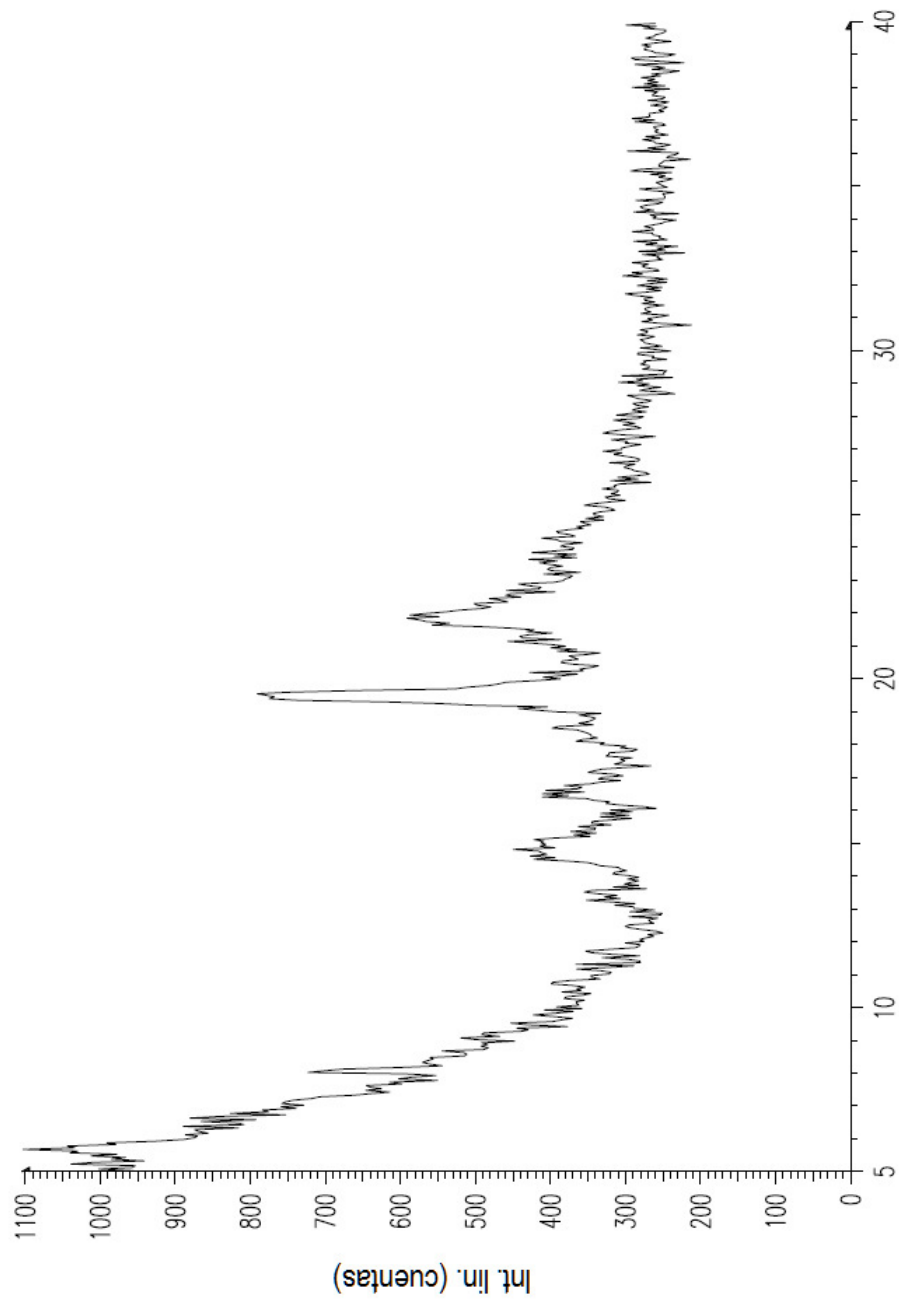


FIG. 5

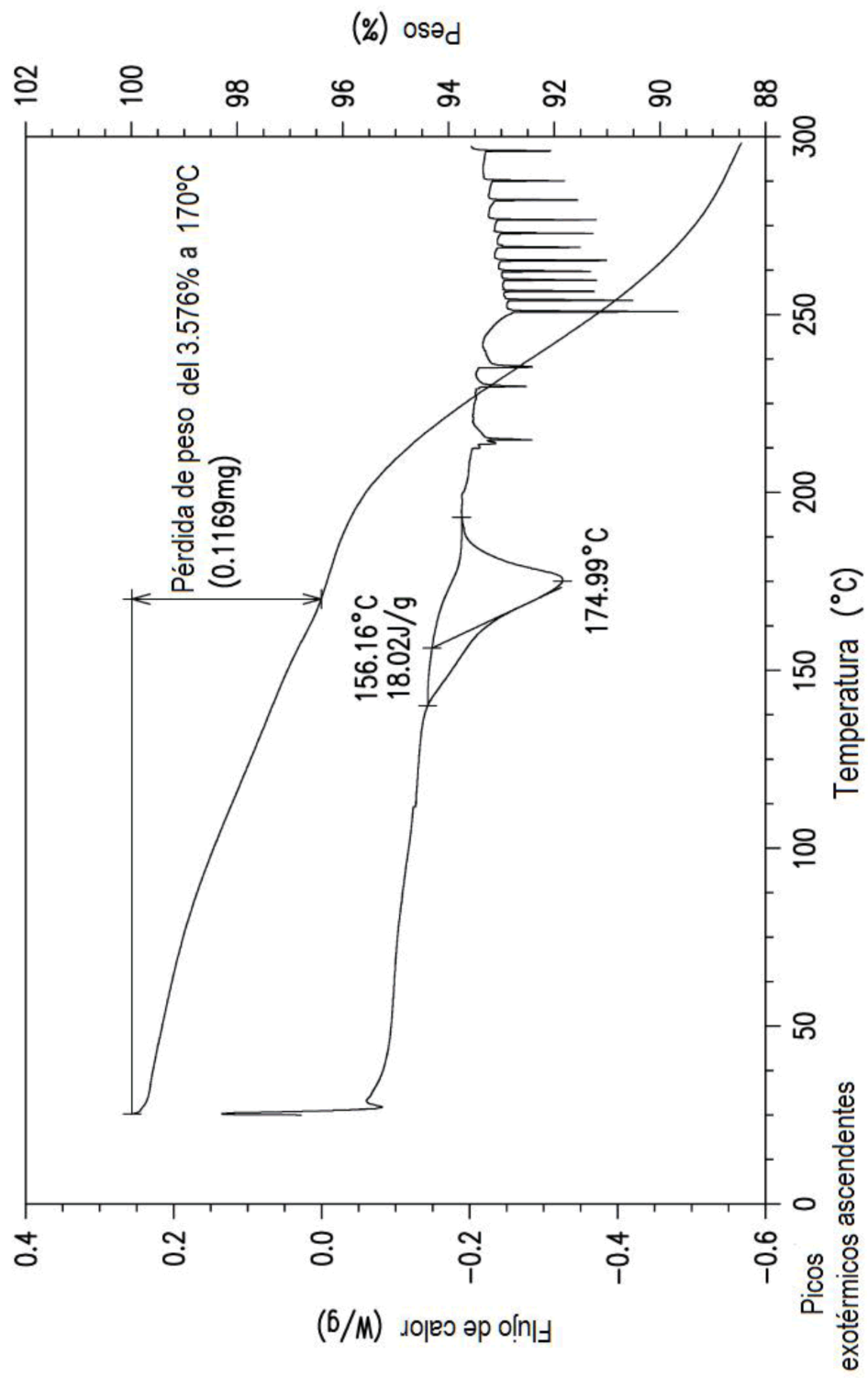
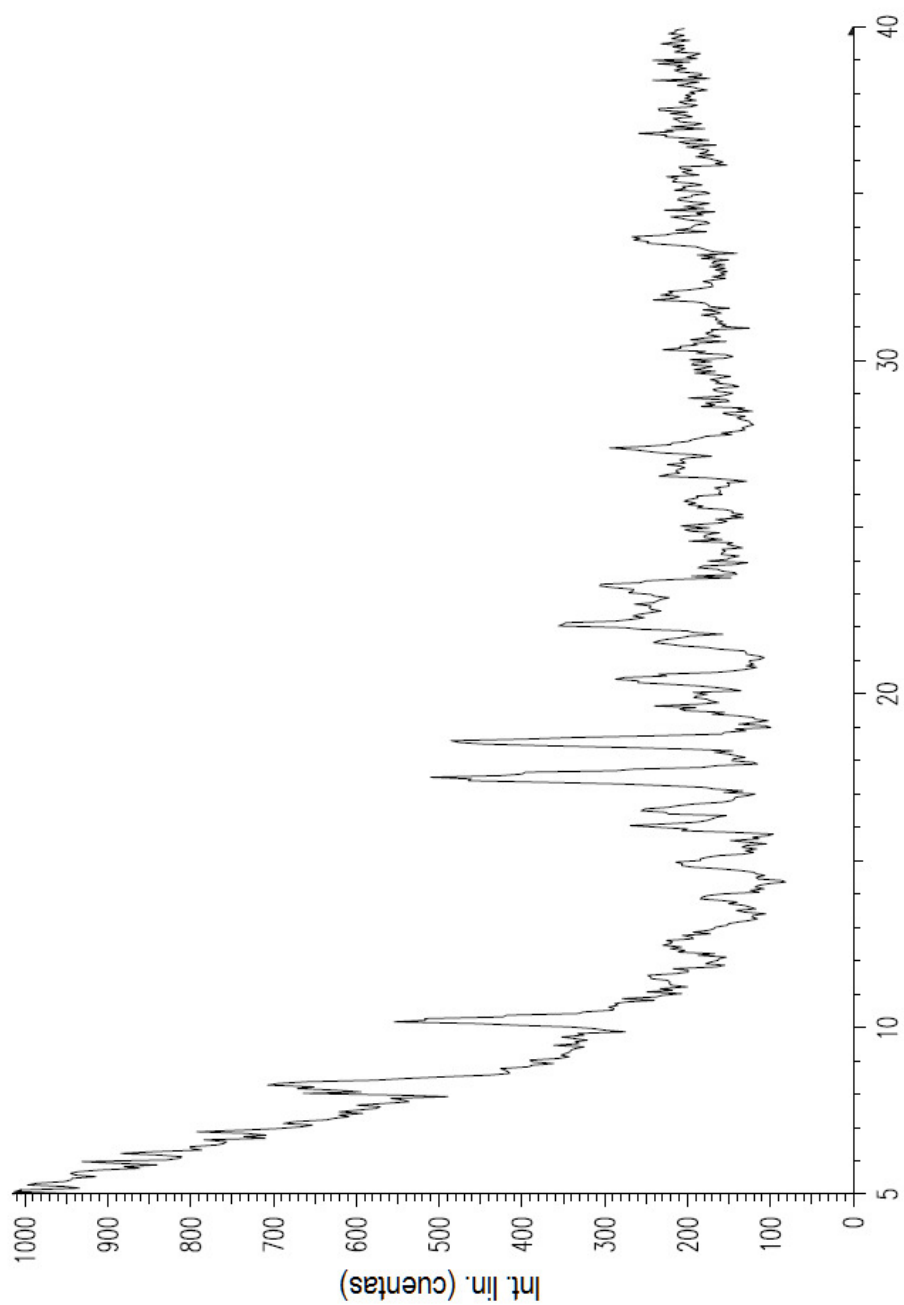
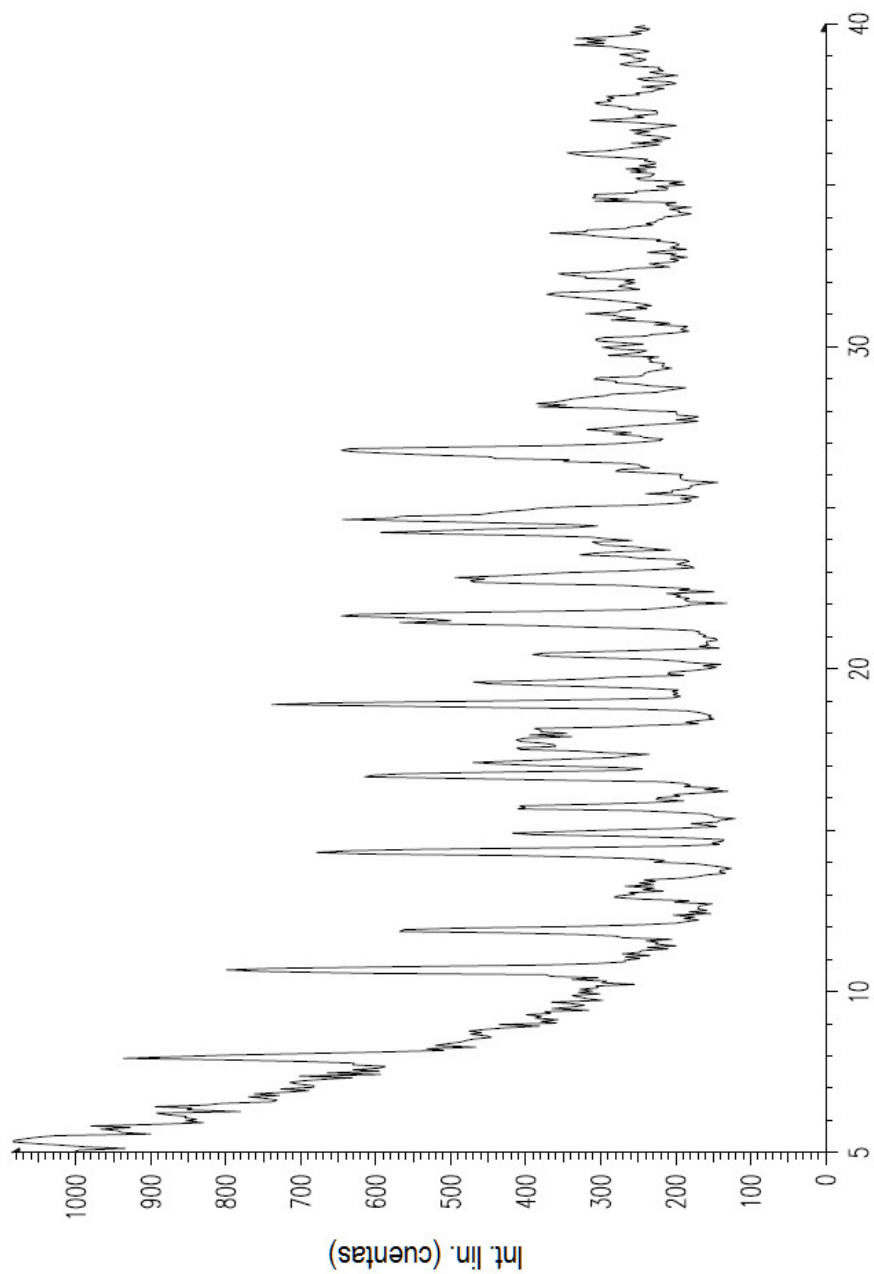


FIG.6



Escala de 2-theta

FIG.7



Escala de 2-theta

FIG.8

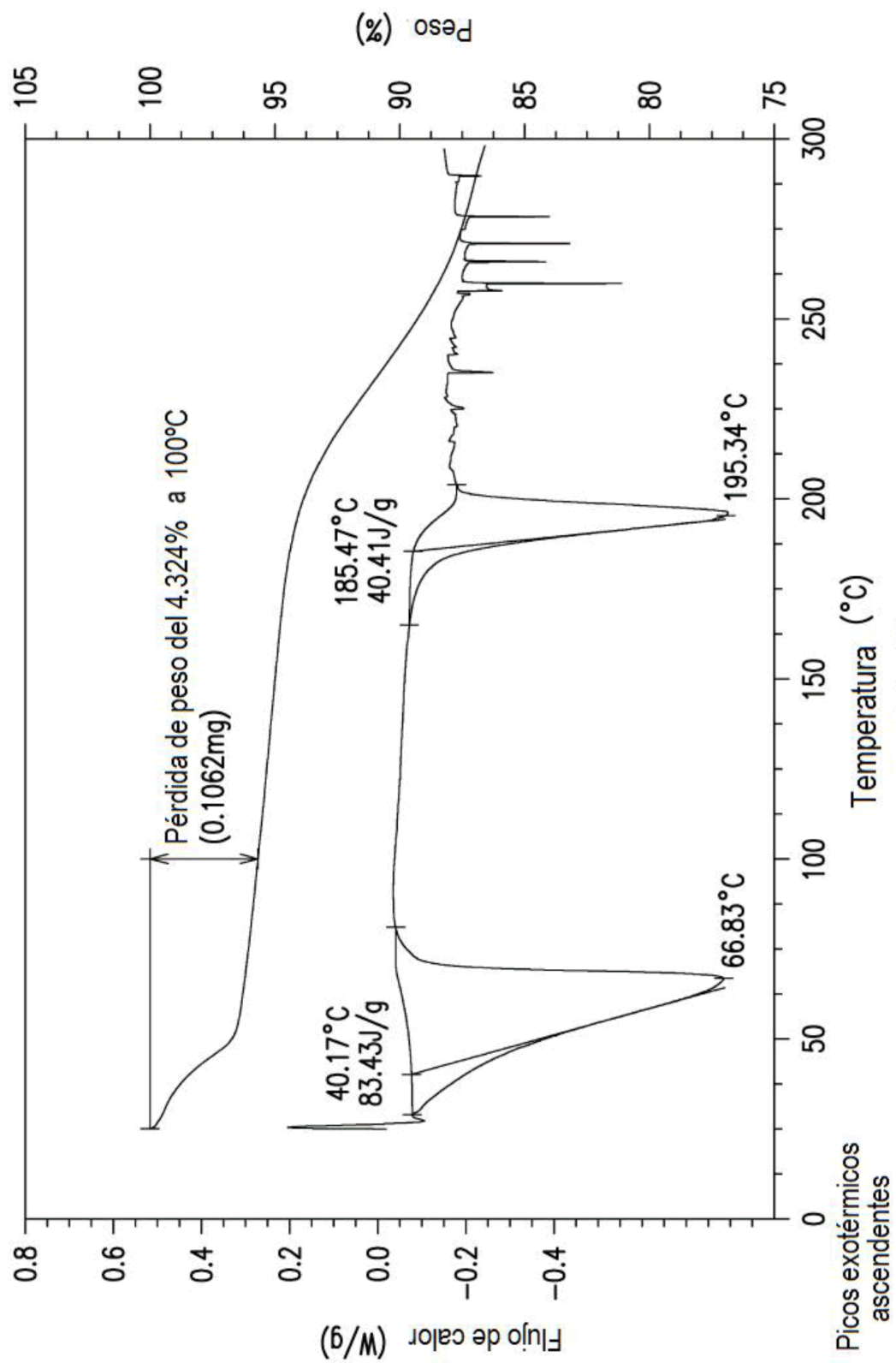
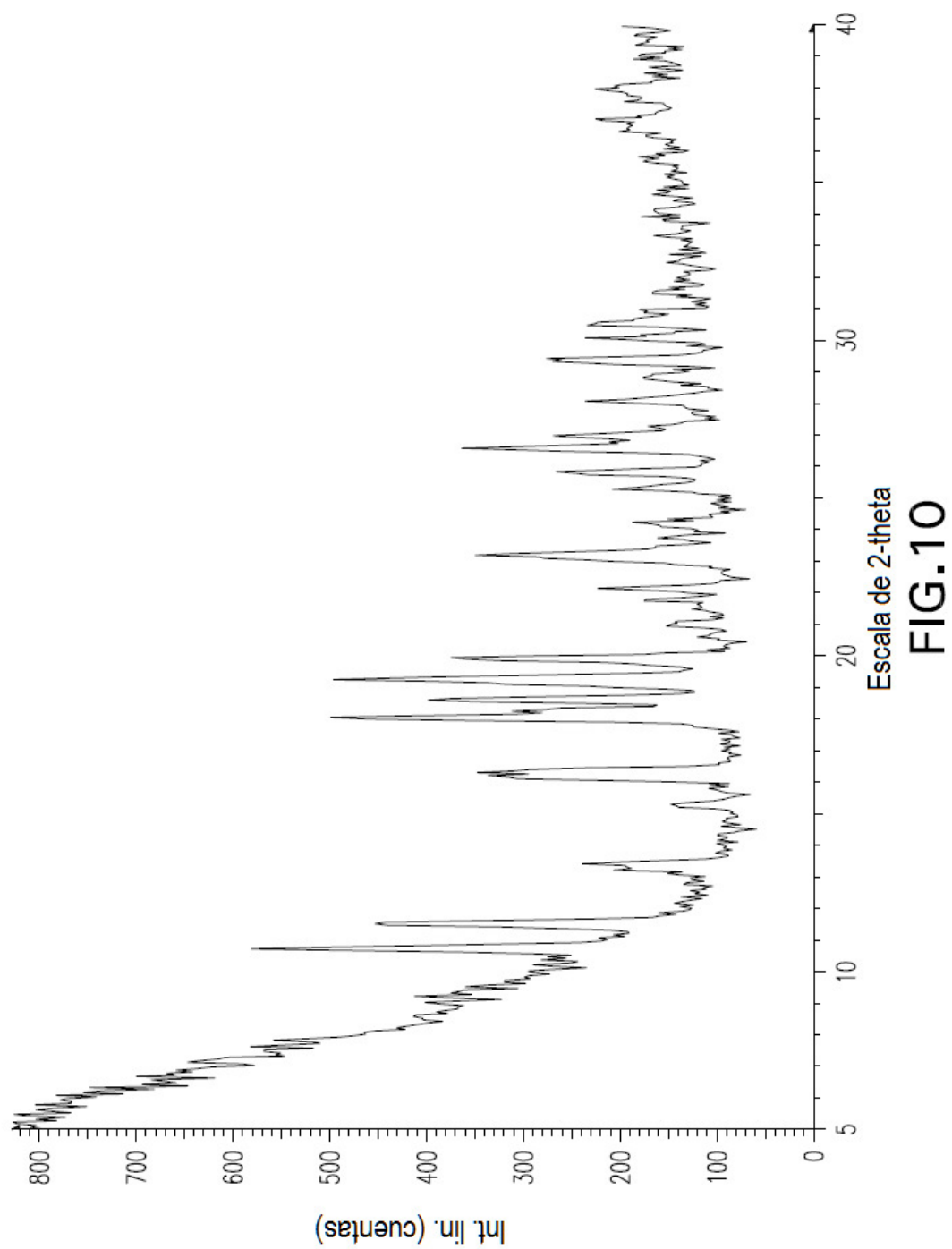
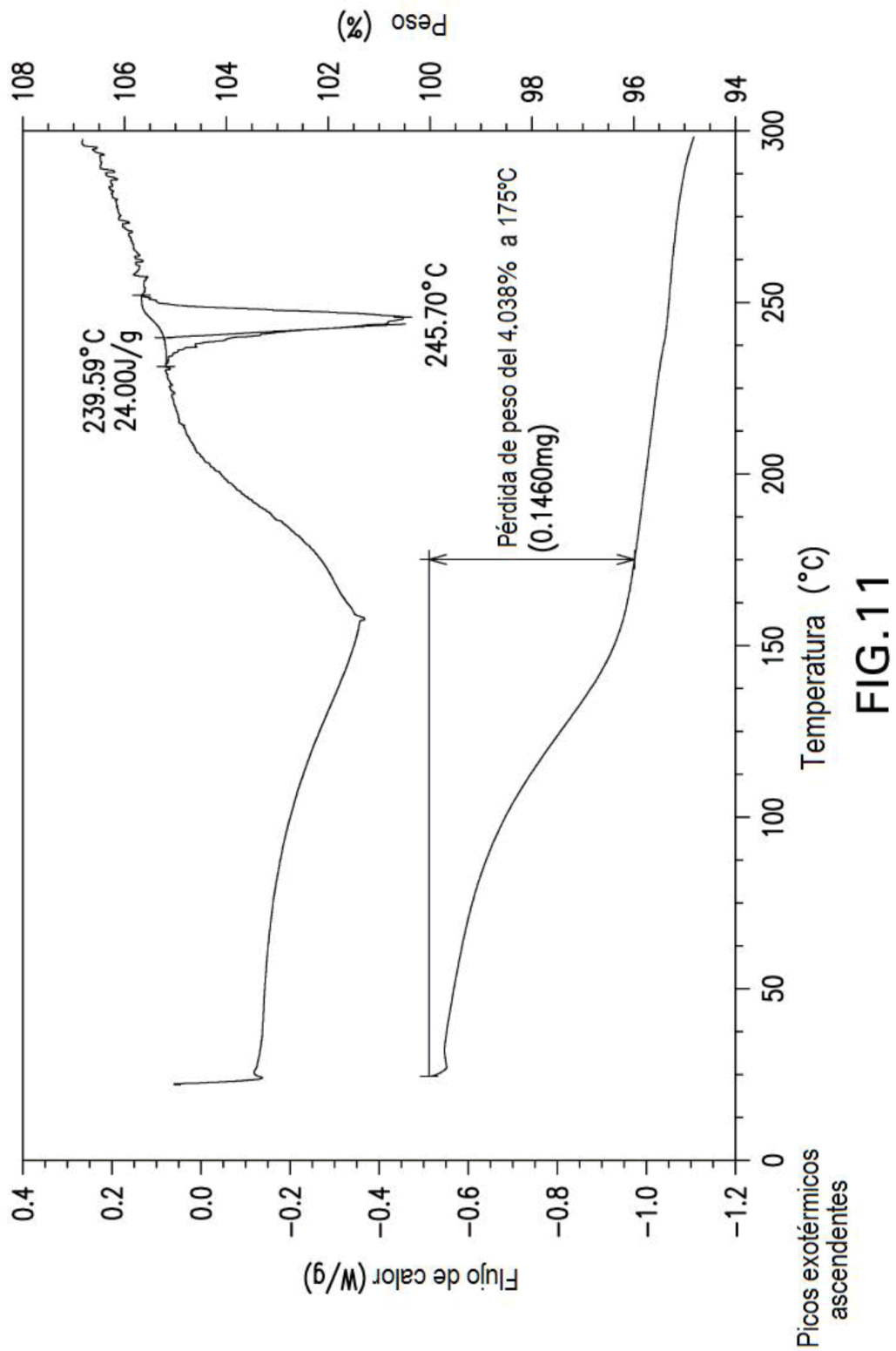


FIG.9





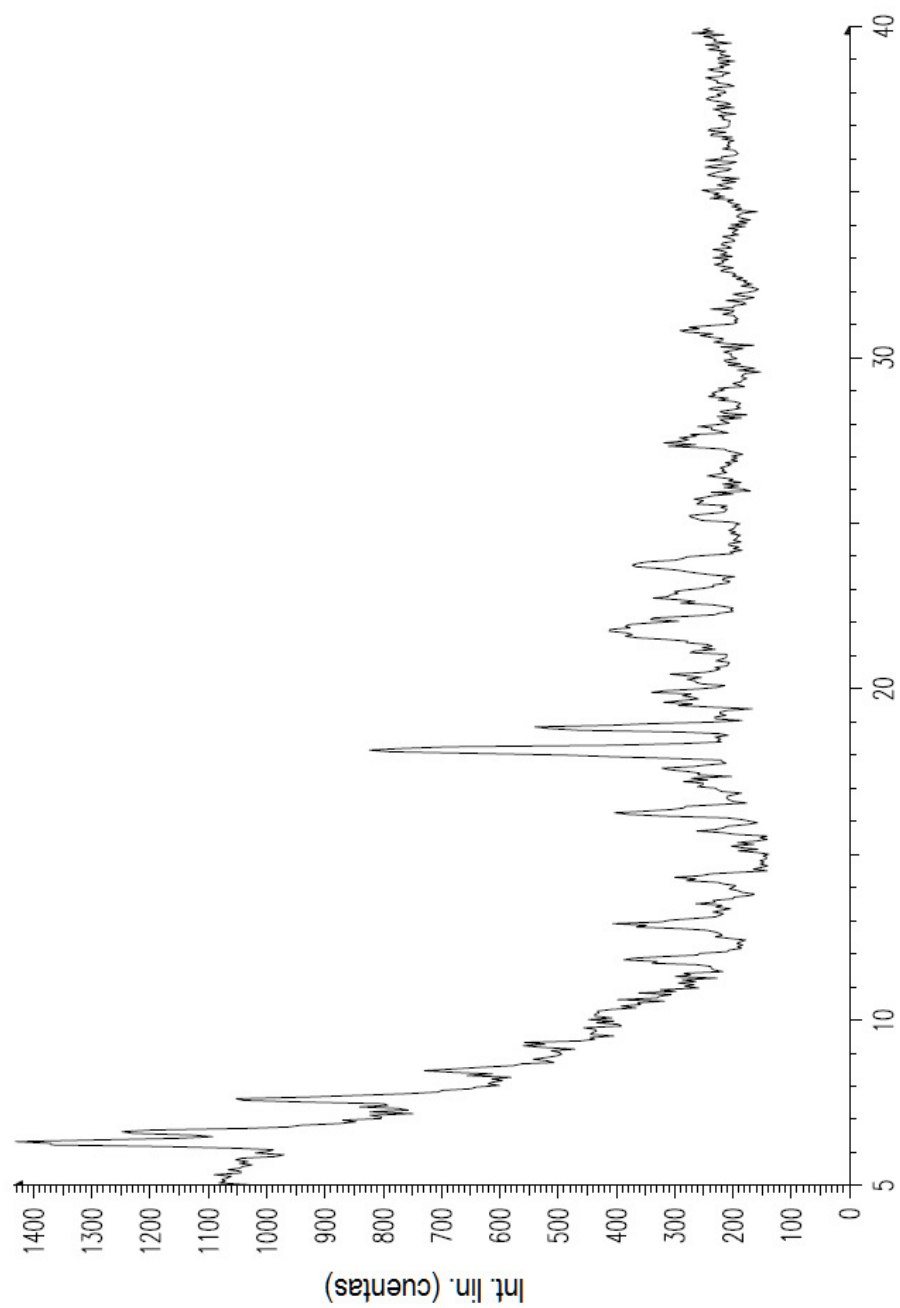


FIG.12

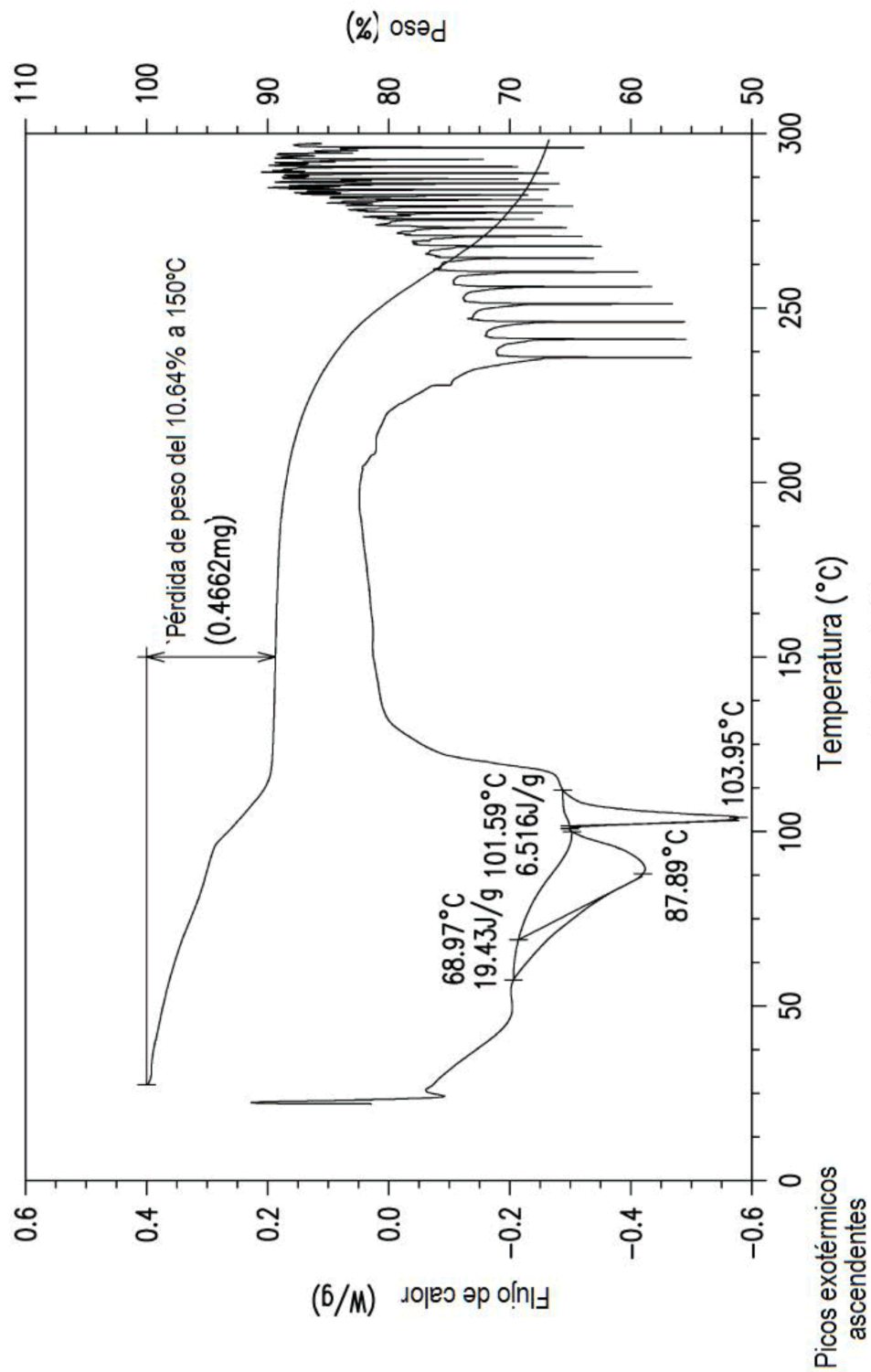


FIG.13

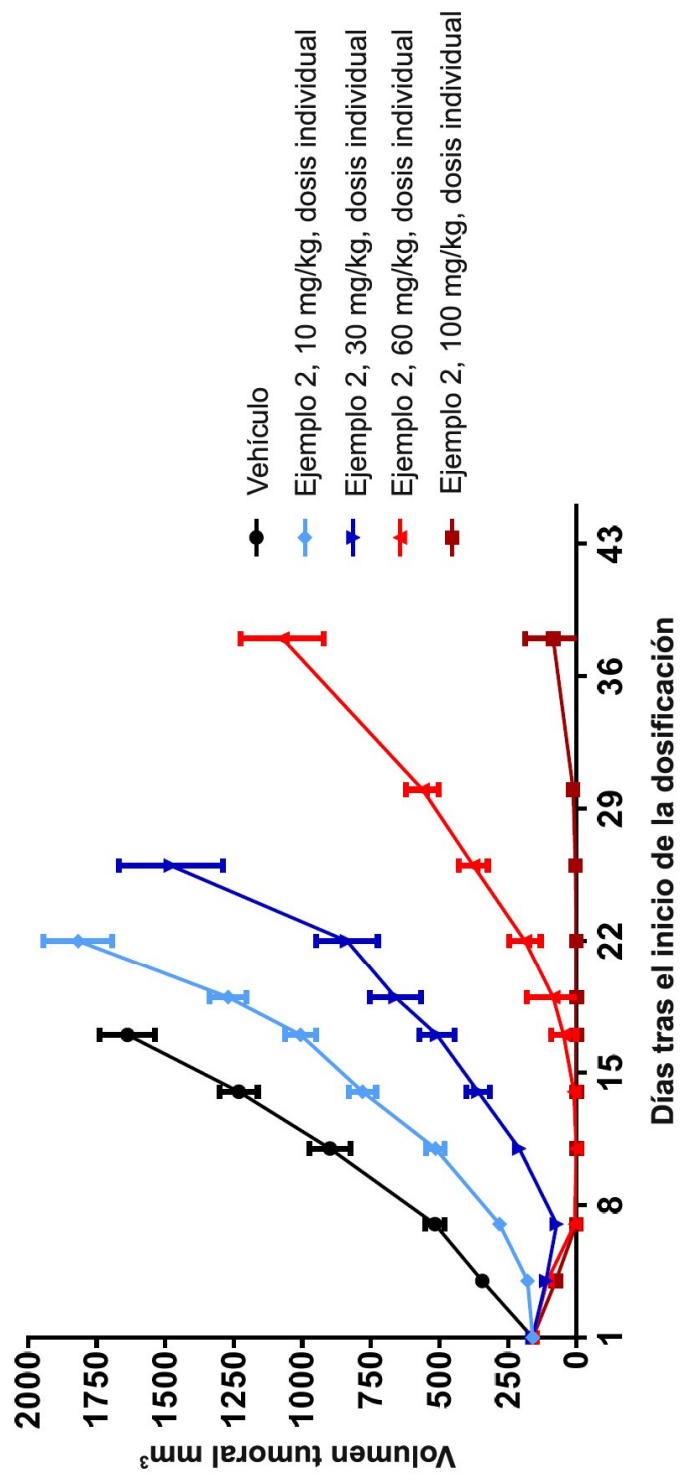


FIG. 14

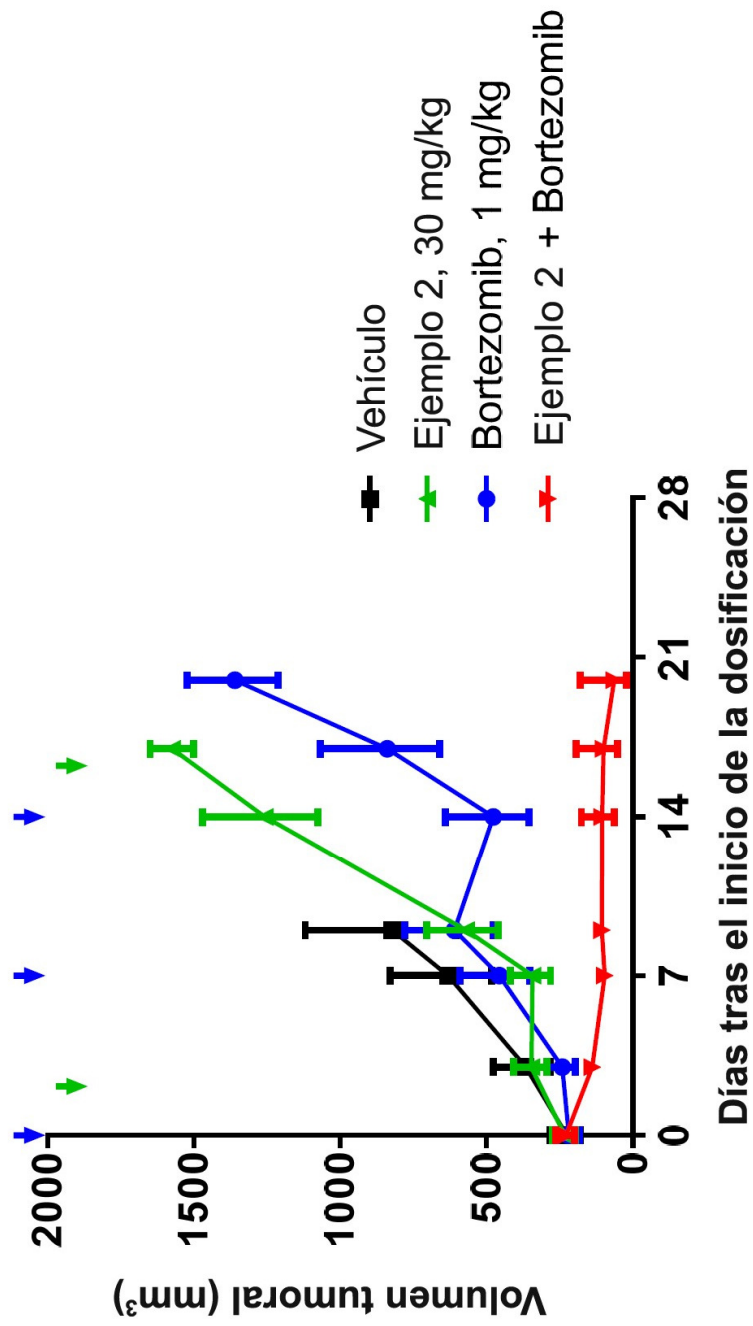


FIG. 15

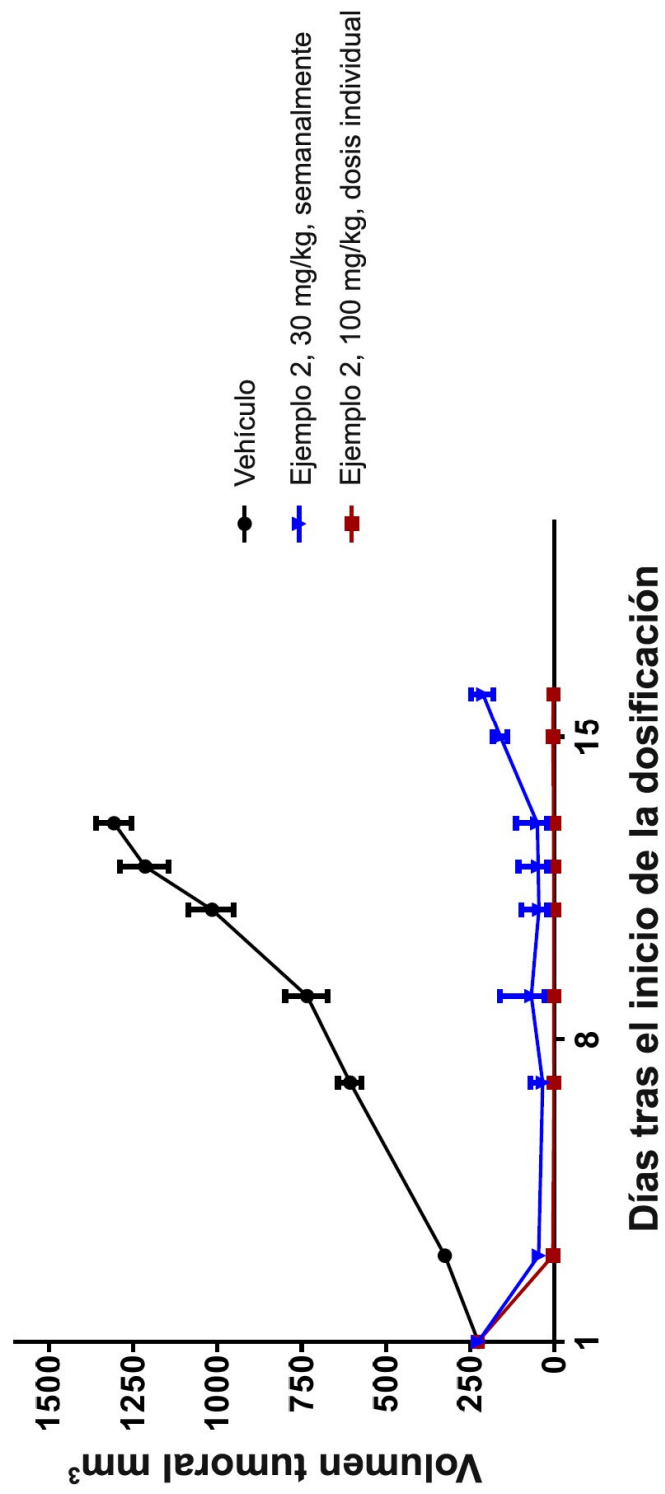


FIG. 16