

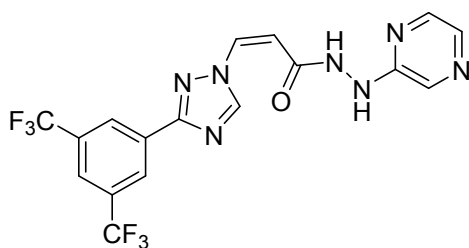
POLIMORFOS DE SELINEXOR

SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 62/038069, presentada el 15 de agosto de 2014. Todo el contenido de la solicitud anterior se incorpora a la presente por referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La Publicación Internacional N.º WO 2013/019548 describe una serie de compuestos que se indica que poseen actividad inhibitoria contra la región de mantenimiento cromosómica 1 (CRM1, también denominada exportina 1 o XPO1) y que son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con la actividad de CRM1 tales como el cáncer. La (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(pirazin-2-il)acrilohidrazida (también denominada Selinexor) es uno de los compuestos descritos en la Publicación Internacional N.º WO 2013/019548. El Selinexor tiene la estructura química que se muestra en la Fórmula estructural I:



(I).

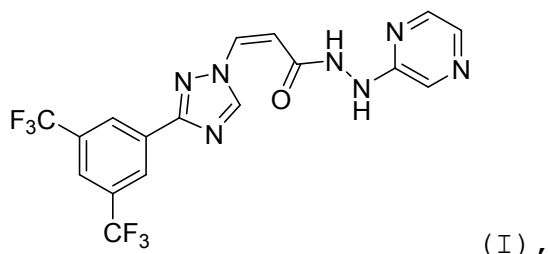
La forma sólida de un compuesto puede ser importante en la formulación de composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, las formas cristalinas y amorfas de un compuesto pueden presentar diferentes propiedades físicas (p. ej., estabilidad, tasa de disolución, densidad, etc.) relacionadas con su idoneidad para ser utilizadas en composiciones farmacéuticas. La diferencia en las

propiedades físicas también puede afectar a la utilidad de la forma cristalina o amorfa, por ejemplo, como intermedio en la síntesis de una forma adecuada para ser utilizada en composiciones farmacéuticas.

5 Se necesitan formas cristalinas de Selinexor que sean termodinámicamente estables y adecuadas para ser utilizadas en composiciones farmacéuticas (p. ej., que se puedan disolver fácilmente, que exhiban unas propiedades de flujo satisfactorias, que posean una distribución de tamaños de
10 partícula adecuada y una estabilidad química satisfactoria). Se necesitan además formas cristalinas de Selinexor que posean unas propiedades físicas que hagan posible la producción de Selinexor para su uso en composiciones farmacéuticas con un rendimiento elevado y una pureza
15 elevada.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a formas cristalinas de Selinexor y a composiciones que comprenden formas cristalinas de Selinexor descritas en la presente. El
20 Selinexor tiene la estructura química que se muestra en la Fórmula estructural I:



y también se hace referencia a él en la presente como **KG8**.

25 En una realización, se proporciona una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma A. En esta

realización, la Forma cristalina única A se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° . La Forma cristalina única A es la más termodinámicamente estable de las formas descritas en la presente.

En otra realización, se proporciona una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma D. En esta realización, la Forma cristalina única D se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 10.9° , 18.3° y 21.9° . La Forma D es particularmente beneficiosa cuando se utiliza como intermedio en la preparación de la Forma A porque crea una capacidad única de obtener un rendimiento y una pureza elevados de Selinexor.

En otra realización más, se proporciona una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma B. En esta realización, la Forma cristalina única B se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 9.4° , 11.1° , 16.5° , 18.3° y 18.8° .

En otra realización, se proporciona una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma C. En esta realización, la Forma cristalina única C se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 11.2° , 12.1° y 18.6° .

Otra realización consiste en una composición que comprende partículas de una forma cristalina única de un

compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma A. La Forma cristalina única A se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° . En algunas realizaciones, las partículas de la composición tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada por un $d(0.9)$ de 100 micras o inferior. En algunas realizaciones, las partículas de la composición tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada por un $d(0.9)$ de 70 micras o inferior.

Otra realización consiste en una composición farmacéutica que comprende una composición que comprende partículas de la Forma cristalina única A de un compuesto de Fórmula estructural I y un portador farmacéuticamente aceptable. La Forma cristalina única A se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° . En algunas realizaciones, las partículas de la composición tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada por un $d(0.9)$ de 100 micras o inferior. En algunas realizaciones, las partículas de la composición tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada por un $d(0.9)$ de 70 micras o inferior.

La composición farmacéutica se puede utilizar en un método para tratar un trastorno asociado con la actividad de CRM1 (p. ej., el cáncer) o para fomentar la curación de las heridas en un sujeto que lo necesite. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica.

Una realización consiste en un método para preparar una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma A. La Forma cristalina única A se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° . El método comprende suspender la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las formas cristalinas únicas, en isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua para formar una suspensión densa; calentar la suspensión densa hasta una temperatura inferior o igual a aproximadamente 70°C para formar una segunda suspensión densa o una solución; enfriar la segunda suspensión densa o la solución y añadir agua a la segunda suspensión densa o la solución, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A del compuesto de Fórmula estructural I; y aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A. La Forma cristalina única D se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 10.9° , 18.3° y 21.9° . La Forma cristalina única B se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 9.4° , 11.1° , 16.5° , 18.3° y 18.8° . La Forma cristalina única C se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 11.2° , 12.1° y 18.6° .

Otra realización consiste en un método para preparar una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma A. La Forma cristalina única A se caracteriza por

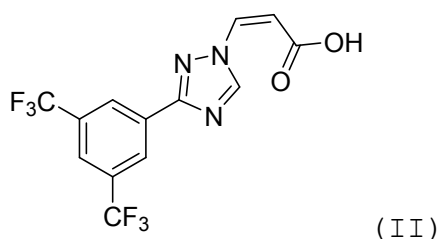
al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° . El método comprende suspender la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla
5 que comprende dos o más de las formas cristalinas únicas, en isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua para formar una suspensión densa; calentar la suspensión densa hasta una temperatura inferior o igual a aproximadamente 70°C para formar una segunda suspensión densa o una solución; añadir
10 agua a la segunda suspensión densa o la solución y enfriar la segunda suspensión densa o la solución, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A del compuesto de Fórmula estructural I; y aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A. La Forma cristalina única
15 D se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 10.9° , 18.3° y 21.9° . La Forma cristalina única B se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 9.4° , 11.1° ,
20 16.5° , 18.3° y 18.8° . La Forma cristalina única C se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 11.2° , 12.1° y 18.6° .

Otra realización consiste en un método para preparar
25 una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma A. La Forma cristalina única A se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° .
30 El método comprende calentar la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que

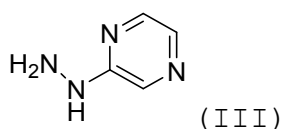
comprende dos o más formas cristalinas del compuesto de Fórmula estructural I, e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o madurar la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más formas cristalinas del compuesto de Fórmula estructural I, en un sistema de disolventes e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o secar la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más formas cristalinas del compuesto de Fórmula estructural I, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A; o cualquier combinación de lo anterior; y aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A.

Otra realización más consiste en un método para preparar una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma D. La Forma cristalina única D se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 10.9° , 18.3° y 21.9° . El método comprende disolver el compuesto de Fórmula estructural I en un sistema de disolventes que comprende acetonitrilo; inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I; y aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina D.

En otra realización, se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula estructural I. El método comprende combinar una trialquilamina, 2-metiltetrahidrofurano, un compuesto de Fórmula estructural II:



y un compuesto de Fórmula estructural III:



para formar una mezcla de reacción;

5 enfriar la mezcla de reacción hasta de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 0 °C; tratar la mezcla de reacción con anhídrido propilfosfónico para proporcionar una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula estructural I; y aislar el compuesto de Fórmula estructural I a partir de la mezcla.

10 Otra realización consiste en un método para preparar una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma A. La Forma cristalina única A se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en
15 ángulos 2θ seleccionados entre 4.4°, 19.9°, 21.3° y 22.0°. El método comprende combinar una trialkilamina, 2-metiltetrahidrofurano, un compuesto de Fórmula estructural II y un compuesto de Fórmula estructural III para formar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfría hasta de
20 aproximadamente -80 °C a aproximadamente 0 °C y se trata con anhídrido propilfosfónico para proporcionar una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula estructural I. El compuesto de Fórmula estructural I se aísla a partir de la mezcla de reacción y el compuesto de Fórmula estructural I aislado se
25 disuelve en un sistema de disolventes que comprende acetonitrilo. Para obtener la Forma cristalina única D del

compuesto de Fórmula estructural I, se induce la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina única D del compuesto de Fórmula estructural I y se aíslan las partículas sólidas de la Forma cristalina D. En algunos casos, además
5 de las partículas sólidas de la Forma cristalina D, se aíslan partículas sólidas de la Forma cristalina B o C de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I. La Forma cristalina única D o en algunos casos
10 la Forma cristalina única B o C de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I se calienta y se induce la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o la Forma cristalina única D o en algunos
15 casos la Forma cristalina única B o C de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I se madura en un disolvente y se induce la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A ; o la Forma cristalina única D o en
20 algunos casos la Forma cristalina única B o C de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I se seca, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A; o cualquier combinación de lo anterior.
25 Las partículas sólidas de la Forma cristalina A se aíslan. La Forma cristalina única D se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 10.9° , 18.3° y 21.9° . La Forma cristalina única B se caracteriza por al menos tres
30 picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 9.4° , 11.1° , 16.5° , 18.3° y 18.8° . La

Forma cristalina única C se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 11.2° , 12.1° y 18.6° .

Otra realización proporciona un método para preparar
5 una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma A. La Forma cristalina única A se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° .
10 El método comprende combinar una trialquilamina, 2-metiltetrahidrofurano, un compuesto de Fórmula estructural II y un compuesto de Fórmula estructural III para formar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfría hasta de aproximadamente -80°C a aproximadamente 0°C y se trata con
15 anhídrido propilfosfónico para proporcionar una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula estructural I. El compuesto de Fórmula estructural I se aísla a partir de la mezcla de reacción y se disuelve en un sistema de disolventes que comprende acetonitrilo. Para obtener la Forma cristalina
20 única D del compuesto de Fórmula estructural I, se induce la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina D y se aíslan las partículas sólidas de la Forma cristalina D. En algunos casos, además de las partículas sólidas de la Forma cristalina D, se aíslan partículas sólidas de la Forma
25 cristalina B o C de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I. La Forma cristalina única D, o la Forma cristalina única B o C del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más formas
30 cristalinas del compuesto de Fórmula estructural I, se suspende en isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua

para formar una suspensión densa y la suspensión densa se calienta hasta una temperatura inferior o igual a aproximadamente 70 °C para formar una segunda suspensión densa o una solución. Se permite que la segunda suspensión
5 densa o la solución se enfríe y se añade agua, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A del compuesto de Fórmula estructural I. Se aíslan las partículas sólidas de la Forma cristalina A. La Forma cristalina única D se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7°,
10 7.3°, 10.9°, 18.3° y 21.9°. La Forma cristalina única B se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 9.4°, 11.1°, 16.5°, 18.3° y 18.8°. La Forma cristalina única B se
15 caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7°, 11.2°, 12.1° y 18.6°. En una realización alternativa a la anterior, se añade agua a la segunda suspensión densa o la solución y a continuación se lleva a cabo un enfriamiento.

20 La Forma cristalina única D descrita en la presente se puede preparar, de acuerdo con los métodos descritos en la presente, con un rendimiento y una pureza elevados. La pureza excepcional de la Forma cristalina única D se puede traducir en una Forma cristalina única A muy pura para uso
25 farmacéutico, mientras que el rendimiento elevado de la Forma cristalina única D se puede traducir en un método para obtener la Forma cristalina única A que es apto para ser utilizado a escala de producción (p. ej., consiguiendo un rendimiento y una pureza elevados). Utilizando los
30 procedimientos para convertir la Forma cristalina única D (o la Forma B o C) en la Forma cristalina única A descritos en

la presente, se puede aislar la Forma cristalina única A como una composición que comprende partículas de la Forma cristalina única A con una distribución de tamaños de partícula lista para su formulación como una composición farmacéutica (p. ej., biodisponibilidad oral a pesar de no poderse disolver con facilidad y/o exhibir unas propiedades de flujo satisfactorias). Además, de las cuatro formas descritas en la presente, la Forma A es la forma más termodinámicamente estable.

10 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Lo anterior resultará evidente a partir de la siguiente descripción más particular de realizaciones ilustrativas de la invención.

La FIG. 1A es un patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) de la Fórmula estructural I - Forma A, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

La FIG. 1B es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (CDB) y un termograma de análisis termogravimétrico (ATG) de la Fórmula estructural I - Forma A, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

La FIG. 2A es un patrón de DRXP de un solvato de acetonitrilo de la Fórmula estructural I - Forma A, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7.

La FIG. 2B es un termograma de CDB y un termograma de ATG de la Fórmula estructural I - Forma D, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7.

La FIG. 3A es un patrón de DRXP de la Fórmula estructural I - Forma B, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7.

La FIG. 3B es un termograma de CDB de la Fórmula estructural I - Forma B, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7.

La FIG. 4A es un patrón de DRXP de la Fórmula
5 estructural I - Forma C, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7.

La FIG. 4B es un termograma de CDB de la Fórmula estructural I - Forma C, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7.

10 La FIG. 5A y la FIG. 5B muestran la distribución de tamaños de partícula de partículas de Selinexor del Lote N.º 1305365, preparadas de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

La FIG. 5C y la FIG. 5D muestran la distribución de
15 tamaños de partícula de partículas de Selinexor del Lote N.º 1341-AK-109-2, preparadas de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

La FIG. 5E y la FIG. 5F muestran la distribución de
tamaños de partícula de partículas de Selinexor del Lote N.º
20 PC-14-005, preparadas de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3.

La FIG. 5G y la FIG. 5H muestran la distribución de
tamaños de partícula de partículas de Selinexor del Lote N.º
1339-BS-142-1, preparadas de acuerdo con el procedimiento
25 descrito en el Ejemplo 5.

La FIG. 5I y la FIG. 5J muestran la distribución de
tamaños de partícula de partículas de Selinexor del Lote N.º
1339-BS-142-2, preparadas de acuerdo con el procedimiento
descrito en el Ejemplo 5.

30 La FIG. 5K y la FIG. 5L muestran la distribución de tamaños de partícula de partículas de Selinexor del Lote N.º

PC-14-008, preparadas de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.

La FIG. 5M y la FIG. 5N muestran la distribución de tamaños de partícula de partículas de Selinexor del Lote N.º
5 PC-14-009, preparadas de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

La FIG. 5O y la FIG. 5P muestran la distribución de tamaños de partícula de partículas de Selinexor del Lote N.º 1405463, preparadas de acuerdo con el procedimiento descrito
10 en el Ejemplo 6.

La FIG. 5Q es una gráfica y muestra una superposición de las distribuciones de tamaños de partícula representadas en las gráficas de las FIG. 5A-5P.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

15 A continuación se presenta una descripción de realizaciones ilustrativas de la invención.

Formas cristalinas de Selinexor

En la presente se proporcionan formas cristalinas del compuesto de Fórmula estructural I, denominadas Forma
20 cristalina A, Forma cristalina B, Forma cristalina C y Forma cristalina D.

El término "cristalino", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un sólido homogéneo formado por un patrón tridimensional repetido de átomos, iones o moléculas
25 (p. ej., una molécula anhidra o una sal de esta, un solvato de esta o una combinación de los anteriores) que tiene unas distancias fijas entre sus partes constituyentes. La celda unitaria es la unidad repetida más simple en este patrón.

Una forma cristalina proporcionada en la presente puede
30 ser una forma cristalina única o puede comprender una mezcla de dos o más formas cristalinas diferentes. Por ejemplo, en

algunas realizaciones, las Formas cristalinas A, B, C y D de un compuesto de Fórmula estructural I se proporcionan como formas cristalinas únicas (es decir, la Forma cristalina única A, Forma cristalina única B, Forma cristalina única C, 5 Forma cristalina única D). Como alternativa, una forma cristalina puede comprender una mezcla de dos o más formas cristalinas de un compuesto de Fórmula estructural I (p. ej., una mezcla de dos o más de las Formas cristalinas A, B, C y D, específicamente, dos o más de las Formas cristalinas 10 B, C y D).

La expresión "forma cristalina única", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un único cristal de un sólido cristalino o a una pluralidad de cristales de un sólido cristalino, donde cada uno de la pluralidad de 15 cristales tiene la misma forma cristalina.

Las formas cristalinas (p. ej., las formas cristalinas únicas) proporcionadas en la presente se pueden identificar basándose en picos característicos de un análisis de difracción de rayos X en polvo (DRXP). La DRXP es una técnica 20 científica que mide los rayos X, neutrones o electrones dispersados por un polvo o material microcristalino en función de un ángulo de dispersión. La DRXP se puede utilizar para identificar y caracterizar sólidos cristalinos, ya que el patrón de difracción producido por un sólido particular 25 es normalmente distintivo de ese sólido y se puede utilizar como una "huella" para identificar a ese sólido. Por ejemplo, un difractograma o patrón de DRXP (por ejemplo, un difractograma o patrón producido por una muestra, tal como una muestra desconocida) que sea sustancialmente acorde con 30 un difractograma o patrón de DRXP de referencia se puede utilizar para determinar la identidad entre el material de

la muestra y el material de referencia. Tanto la posición como la intensidad relativa de los picos en un difractograma de DRXP son indicativos de la fase particular y la identidad de un material.

5 Las FIG. 1A, 2A, 3A y 4A muestran patrones de DRXP de varias formas cristalinas únicas descritas en la presente. Un patrón de DRXP que sea "sustancialmente acorde" con una o más figuras de la presente que muestran un difractograma o patrón de DRXP es un patrón de DRXP que sería considerado
10 por un experto en la técnica como que representa la misma forma cristalina única del compuesto de Fórmula estructural I que la muestra del compuesto de Fórmula estructural I que proporciona el patrón de DRXP de una o más figuras proporcionadas en la presente. De este modo, un patrón de
15 DRXP que sea sustancialmente acorde puede ser idéntico al de uno de las figuras o, más probablemente, puede ser en cierto modo diferente al de una o más de las figuras. Un patrón de DRXP que sea en cierto modo diferente al de una o más de las figuras puede no mostrar necesariamente cada una de las
20 líneas del patrón de difracción que se expone en la presente y/o puede mostrar un ligero cambio en el aspecto o la intensidad de las líneas o un desplazamiento en la posición de las líneas. Normalmente, estas diferencias son el resultado de diferencias en las condiciones implicadas en la
25 obtención de los datos o diferencias en la pureza de la muestra utilizada para obtener los datos. Un experto en la técnica es capaz de determinar si una muestra de un compuesto cristalino es de la misma forma que una forma descrita en la presente o de una forma distinta comparando el patrón de
30 DRXP de la muestra y el patrón de DRXP correspondiente descrito en la presente.

Se debe sobreentender que cualquier ángulo 2θ especificado en la presente, con la excepción de los ángulos 2θ especificados en las Figuras o la Ejemplificación, se refiere al valor especificado $\pm 0.2^\circ$. Por ejemplo, cuando
5 una reivindicación o realización descrita especifica un 2θ de 4.4° , se debe sobreentender que este se refiere a $4.4^\circ \pm 0.2^\circ$, es decir, un ángulo 2θ de 4.2° a 4.6° .

Las formas cristalinas (p. ej., las formas cristalinas únicas) proporcionadas en la presente también se pueden
10 identificar basándose en la calorimetría diferencial de barrido (CDB) y/o el análisis termogravimétrico (ATG). La CDB es una técnica termoanalítica en la que la diferencia en la cantidad de calor requerida para incrementar la temperatura de una muestra se mide en función de la
15 temperatura. La CDB se puede utilizar para detectar transformaciones físicas, tales como transformaciones de fase, de una muestra. Por ejemplo, la CDB se puede utilizar para detectar la temperatura o temperaturas a las que una muestra experimenta cristalización, fusión o transición
20 vítrea.

El ATG es un método de análisis gravimétrico térmico en el que los cambios en las propiedades físicas y químicas de un material se miden en función del incremento de temperatura (con una tasa de calentamiento constante) o en función del
25 tiempo (con una temperatura constante y/o pérdida de masa constante). El ATG puede proporcionar información sobre fenómenos físicos, tales como transiciones de fase de segundo orden, o sobre fenómenos químicos, tales como desolvatación y/o descomposición.

30 Las FIG. 1B, 2B, 3B y 4B muestran termogramas de CDB de varias formas cristalinas únicas descritas en la presente.

Las FIG. 1B y 2B muestran termogramas de ATG de varias formas cristalinas únicas descritas en la presente. Un termograma de CDB o ATG que sea "sustancialmente acorde" con una o más figuras de la presente que muestran un termograma de CDB o
5 ATG es un termograma de CDB o ATG que sería considerado por un experto en la técnica como que representa la misma forma cristalina única del compuesto de Fórmula estructural I que la muestra del compuesto de Fórmula estructural I que proporciona el termograma de CDB o ATG de una o más figuras
10 proporcionadas en la presente.

Se debe sobreentender que cualquier temperatura asociada con la CDB o el ATG que se especifica en la presente, con la excepción de las temperaturas de CDB o ATG en las Figuras o la Ejemplificación, se refiere al valor
15 especificado $\pm 5^{\circ}\text{C}$ o menos. Por ejemplo, cuando una realización o reivindicación específica un pico endotérmico a aproximadamente 179°C , se debe sobreentender que se refiere a $179^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ o menos, es decir, una temperatura de 174°C a 184°C . En realizaciones preferidas, una
20 temperatura de CDB o ATG corresponde al valor especificado $\pm 3^{\circ}\text{C}$, en realizaciones más preferidas, $\pm 2^{\circ}\text{C}$.

En una primera realización, se proporciona una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma
25 A. La Forma A es la más termodinámicamente estable de las cuatro formas descritas en la presente. La Forma cristalina única A se puede caracterizar por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° . En una realización
30 particular, la Forma cristalina única A se caracteriza por picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ de

4.4°, 19.9°, 21.3° y 22.0°, más particularmente, por picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ de 4.4°, 19.9°, 20.3°, 21.3°, 22.0°, 23.5° y 25.0°, aún más particularmente, por picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ de 4.4°, 13.1°, 15.8°, 18.2°, 19.9°, 20.3°, 21.3°, 22.0°, 23.5°, 23.7°, 25.0°, 27.0°, 28.3° y 28.5°. En algunas realizaciones, la Forma cristalina única A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente acorde con el representado en la FIG. 1A.

La Forma cristalina única A se puede caracterizar además por un termograma de CDB que comprende un pico endotérmico a aproximadamente 179 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina única A se caracteriza además por un termograma de CDB y/o un termograma de ATG sustancialmente acordes con los representados en la FIG. 1B.

En una segunda realización, se proporciona una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma D. La Forma cristalina única D se puede caracterizar por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7°, 7.3°, 10.9°, 18.3° y 21.9°. En una realización particular, la Forma cristalina única D se caracteriza por picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ de 3.7°, 7.3°, 10.9°, 18.3° y 21.9°, más particularmente, por picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ de 3.7°, 7.3°, 9.7°, 10.9°, 18.3°, 19.2° y 21.9°, aún más particularmente, por picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ de 3.7°, 7.3°, 9.7°, 10.9°, 11.1°, 18.3°, 19.2°, 19.5°, 20.6° y 21.9°. En algunas realizaciones, la Forma cristalina única D se caracteriza

por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente acorde con el representado en la FIG. 2A.

La Forma cristalina única D se puede caracterizar además por un termograma de CDB y/o un termograma de ATG
5 sustancialmente acorde con el representado en la FIG. 2B. El termograma de CDB indica múltiples eventos de fusión y recrystalización que indican la interconversión de formas.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina única D se encuentra en forma de solvato, por ejemplo, un solvato de
10 acetónitrilo. En algunas realizaciones, el solvato (p. ej., solvato de acetónitrilo) comprende de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 equivalentes molares de soluto (p. ej., acetónitrilo) por equivalente molar del compuesto de Fórmula estructural I, más particularmente, un equivalente molar de
15 soluto por equivalente molar del compuesto de Fórmula estructural I.

El término "solvato", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto químico formado por la interacción de un soluto (p. ej., un compuesto de Fórmula
20 estructural I) y uno o más disolventes (p. ej., acetónitrilo, agua). De este modo, el término "solvato" incluye solvatos que contienen un único tipo de molécula de disolvente y solvatos que contienen más de un tipo de molécula de disolvente (solvatos mixtos). Normalmente, dicho uno o más
25 disolventes en los solvatos descritos en la presente son un disolvente orgánico o una combinación de disolventes orgánicos, aunque el agua también puede formar solvatos, denominados hidratos. Los solvatos ilustrativos incluyen solvatos de acetónitrilo.

30 En una tercera realización, se proporciona una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula

estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma B. La Forma cristalina única B se puede caracterizar por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 9.4° , 11.1° , 16.5° , 18.3° y 18.8° . En una realización particular, la Forma cristalina única B se caracteriza por picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ de 9.4° , 11.1° , 16.5° , 18.3° y 18.8° , más particularmente, por picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ de 9.4° , 11.1° , 16.5° , 18.3° , 18.8° , 20.2° y 20.8° , aún más particularmente, por picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ de 8.1° , 9.4° , 11.1° , 13.8° , 16.5° , 18.3° , 18.8° , 20.2° y 20.8° . En algunas realizaciones, la Forma cristalina única B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente acorde con el representado en la FIG. 3A.

La Forma cristalina única B se puede caracterizar además por un termograma de CDB y/o un termograma de ATG sustancialmente acorde con el representado en la FIG. 3B. El termograma de CDB indica múltiples eventos de fusión y recristalización que indican la interconversión de formas.

En una cuarta realización, se proporciona una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma C. La Forma cristalina única C se puede caracterizar por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 11.2° , 12.1° y 18.6° . En una realización particular, la Forma cristalina única C se caracteriza por picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 11.2° , 12.1° y 18.6° , más particularmente, por picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 11.2° , 17.7° ,

12.1°, 18.6°, 19.7°, 21.2° y 22.2°. En algunas realizaciones, la Forma cristalina única C se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente acorde con el representado en la FIG. 4A.

5 La Forma cristalina única D se puede caracterizar además por un termograma de CDB y/o un termograma de ATG sustancialmente acorde con el representado en la FIG. 4B. El termograma de CDB indica múltiples eventos de fusión y recrystalización que indican la interconversión de formas.

10 ***Composiciones***

En la presente también se proporcionan composiciones que comprenden partículas (p. ej., partículas sólidas) de una forma cristalina única (p. ej., Forma A, B, C o D) de un compuesto de Fórmula estructural I, donde las
15 características y características alternativas de la forma cristalina única en la composición, que incluyen características de DRXP, CDB y/o ATG alternativas, son como se han descrito anteriormente respecto a las realizaciones de la primera a la cuarta.

20 Una quinta realización consiste en una composición que comprende partículas (p. ej., partículas sólidas) de una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma A. La Forma cristalina única A se caracteriza por al
25 menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4°, 19.9°, 21.3° y 22.0°. En algunas realizaciones, las partículas de la composición tienen una distribución de tamaños de partícula (p. ej., una distribución de tamaños de partícula unimodal) caracterizada
30 por un d(0.9) de 100 micras o inferior. En algunas realizaciones, las partículas de la composición tienen una

distribución de tamaños de partícula (p. ej., una distribución de tamaños de partícula unimodal) caracterizada por un $d(0.9)$ de 70 micras o inferior.

La expresión "distribución de tamaños de partícula",
5 tal como se utiliza en la presente, se refiere a una lista de valores o una función matemática que define la cantidad relativa, normalmente en masa o volumen, de partículas presentes en una muestra de acuerdo con su tamaño. La distribución de tamaños de partícula se puede caracterizar
10 por unos valores, tales como $d(0.9)$, $d(0.5)$ o $d(0.1)$ o una relación de cualquiera de los anteriores, o mediante la forma de la función matemática, cuando se representa en una gráfica. Las formas ilustrativas de una gráfica de distribución de tamaños de partícula incluyen la unimodal,
15 bimodal, normal y gaussiana.

El término " $d(0.9)$ ", tal como se utiliza en la presente, describe el valor de tamaño de partícula para el cual un 90% del volumen total de partículas está comprendido por partículas de un tamaño que no es superior al tamaño
20 indicado. $d(0.9)$ se utiliza indistintamente en la presente con d_{90} , d_{90} y D_{90} . Se debe sobreentender que cualquier valor de $d(0.9)$ especificado en la presente, con la excepción de valores de $d(0.9)$ en las Figuras o la Ejemplificación, se refiere al valor especificado $\pm 15\%$ o menos del valor
25 especificado. En realizaciones preferidas, $d(0.9)$ es el valor especificado $\pm 10\%$. Por ejemplo, cuando una realización o una reivindicación especifica un $d(0.9)$ de aproximadamente 70 micras, se debe sobreentender que se refiere a 70 micras ± 7 micras, es decir, de 63 micras a 77 micras. En
30 realizaciones preferidas, $d(0.9)$ es el valor especificado $\pm 7.5\%$, más preferentemente, $\pm 6.5\%$. De forma similar, cuando

una realización o una reivindicación específica un $d(0.9)$ de aproximadamente 100 micras, se debe sobreentender que este es, por ejemplo, del valor especificado $\pm 10\%$, es decir, 100 micras ± 10 micras, es decir, de 90 micras a 110 micras.

5 El término " $d(0.5)$ ", tal como se utiliza en la presente, describe el valor de tamaño de partícula para el cual un 50% del volumen total de partículas está comprendido por partículas de un tamaño que no es superior al tamaño indicado. $d(0.5)$ es normalmente la mediana de la distribución
10 de tamaños de partícula. $d(0.5)$ se utiliza indistintamente en la presente con d_{50} , d_{50} y D_{50} . Se debe sobreentender que cualquier valor de $d(0.5)$ especificado en la presente, con la excepción de valores de $d(0.5)$ en las Figuras o la Ejemplificación, se refiere al valor especificado $\pm 10\%$ o
15 menos del valor especificado. Por ejemplo, cuando una realización o una reivindicación específica un $d(0.5)$ de aproximadamente 25 micras, se debe sobreentender que se refiere a 25 micras ± 2.5 micras, es decir, de 22.5 micras a 27.5 micras. En realizaciones preferidas, $d(0.5)$ es el
20 valor especificado $\pm 5\%$, más preferentemente, $\pm 2.5\%$, aún más preferentemente, $\pm 1.5\%$.

El término " $d(0.1)$ ", tal como se utiliza en la presente, describe el valor de tamaño de partícula para el cual un 10% del volumen total de partículas está comprendido por
25 partículas de un tamaño que no es superior al tamaño indicado. $d(0.1)$ se utiliza indistintamente en la presente con d_{10} , d_{10} y D_{10} . Se debe sobreentender que cualquier valor de $d(0.1)$ especificado en la presente, con la excepción de valores de $d(0.1)$ en las Figuras o la Ejemplificación, se
30 refiere al valor especificado $\pm 30\%$ o menos del valor especificado. Por ejemplo, cuando una realización o una

reivindicación específica un $d(0.1)$ de aproximadamente 10 micras, se debe sobreentender que se refiere a 10 micras $\pm$ 3.0 micras, es decir, de 7 micras a 13 micras. En realizaciones preferidas, $d(0.1)$ es el valor especificado $\pm$ 15%, más preferentemente, $\pm$ 5%, aún más preferentemente, $\pm$ 3%.

Se debe sobreentender que cualquier valor de $d(0.9):d(0.1)$ o $d(0.9):d(0.5)$ especificado en la presente, con la excepción de las relaciones $d(0.9):d(0.1)$ o $d(0.9):d(0.5)$ en las Figuras o la Ejemplificación, se refiere al valor especificado $\pm$ 15% o menos del valor especificado. Por ejemplo, cuando una realización o una reivindicación específica una relación de $d(0.9):d(0.1)$ de aproximadamente 10 micras, se debe sobreentender que se refiere a 10 ± 1.5 , es decir, de 8.5 a 11.5. En realizaciones preferidas, la relación $d(0.9):d(0.1)$ o $d(0.9):d(0.5)$ es el valor especificado $\pm$ 10%, más preferentemente, $\pm$ 5%.

En un primer aspecto de la quinta realización, las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.9)$ de 10 micras a 100 micras, específicamente, un $d(0.9)$ de 25 micras a 100 micras, más específicamente, un $d(0.9)$ de 60 micras a 100 micras.

En un segundo aspecto de la quinta realización, las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.9)$ de 10 micras a 70 micras, específicamente, un $d(0.9)$ de 25 micras a 70 micras, más específicamente, un $d(0.9)$ de 60 micras a 70 micras.

En un tercer aspecto de la quinta realización, las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.5)$ de 10 micras a 35 micras, específicamente, un $d(0.5)$ de 15 micras a 30 micras, más

específicamente, un $d(0.5)$ de 25 micras a 30 micras. Los valores y valores alternativos para $d(0.9)$ son como se han descrito en la quinta realización o el primer aspecto de esta.

5 En un cuarto aspecto de la quinta realización, las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.1)$ de 5 micras o superior, más específicamente, 10 micras o superior. Por ejemplo, en algunos aspectos, las partículas tienen una distribución de
10 tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.1)$ de 5 micras a 15 micras, más específicamente, de 10 micras a 15 micras. Los valores y valores alternativos para $d(0.9)$ y $d(0.5)$ son como se han descrito en la quinta realización o el primer o segundo aspecto de esta.

15 En un quinto aspecto de la quinta realización, las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por una relación $d(0.9):d(0.1)$ de 10 o inferior, específicamente, de 7.5 o inferior, más específicamente, de 6 o inferior. Por ejemplo, en algunos
20 aspectos, las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por una relación $d(0.9):d(0.1)$ de 2 a 10, específicamente, de 5 a 7.5 o, más específicamente, de 5 a 6. Los valores y valores alternativos para $d(0.9)$, $d(0.5)$ y $d(0.1)$ son como se han descrito en la quinta
25 realización, o el primer, segundo o tercer aspecto de esta.

 En un sexto aspecto de la quinta realización, las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por una relación $d(0.9):d(0.5)$ de 4.5 o inferior, más específicamente, de 3 o inferior. Por ejemplo,
30 en algunos aspectos, las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por una relación

d(0.9):d(0.5) de 1.5 a 4.5, más específicamente, de 2 a 3. Los valores y valores alternativos para d(0.9), d(0.5) y d(0.1), y las relaciones de estos, son como se han descrito en la quinta realización, o el primer, segundo, tercer o
5 cuarto aspecto de esta.

En un séptimo aspecto de la quinta realización, las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal, por ejemplo, una distribución de tamaños de partícula normal. Los valores y valores alternativos para
10 d(0.9), d(0.5) y d(0.1), y las relaciones de estos, son como se han descrito en la quinta realización, o los aspectos del primero al quinto de esta.

El término "unimodal", utilizado en la presente en relación con la distribución de tamaños de partícula, se
15 refiere a una distribución de tamaños de partícula que, cuando se representa en una gráfica, contiene un máximo local único. En la FIG. 5K se puede encontrar una distribución de tamaños de partícula unimodal ilustrativa.

La expresión "distribución de tamaños de partícula normal", tal como se utiliza en la presente, se refiere a
20 una distribución de tamaños de partícula que se ajusta a una función que representa la distribución de tamaños de partícula en una muestra como una gráfica en forma de campana simétrica o sustancialmente simétrica. Al menos la FIG. 5K
25 representa una distribución de tamaños de partícula normal.

Las características alternativas de la Forma cristalina única A en una composición de la quinta realización, que incluyen las características alternativas de DRXP, CDB y/o ATG, son como se han descrito anteriormente respecto a la
30 primera realización.

Composiciones farmacéuticas

En la presente también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina única (p. ej., Forma A, B, C o D) o composición descrita en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición
5 comprende partículas de una forma cristalina única (p. ej., Forma A, B, C o D) de un compuesto de Fórmula estructural I. Las características y características alternativas de la forma cristalina única, que incluyen características alternativas de DRXP, CDB y/o ATG, son como se han descrito
10 anteriormente respecto a las realizaciones de la primera a la cuarta.

Una sexta realización consiste en una composición farmacéutica que comprende una composición (p. ej., una composición de la quinta realización o cualquier aspecto de
15 esta) que comprende partículas de la Forma cristalina única A de un compuesto de Fórmula estructural I y un portador farmacéuticamente aceptable. Las características y características alternativas de la Forma cristalina única A, que incluyen las características alternativas de DRXP, CDB
20 y/o ATG, son como se han descrito anteriormente respecto a la primera realización. Los valores y valores alternativos para $d(0.9)$, $d(0.5)$ y $d(0.1)$, y relaciones de estos, así como también las características de la distribución de tamaños de partícula (p. ej., unimodal, normal) de las
25 partículas de la Forma cristalina única A, son como se han descrito en la quinta realización o cualquier aspecto de esta.

La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un disolvente, dispersante, excipiente, adyuvante
30 u otro material atóxico, el cual se mezcla con el principio activo con el fin de permitir la formación de una composición

farmacéutica, es decir, una forma farmacéutica que puede ser administrada a un sujeto. Un "portador farmacéuticamente aceptable" no debe destruir la actividad del compuesto con el cual se formula. Los portadores farmacéuticamente
5 aceptables son muy conocidos en la técnica.

Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, sin carácter limitante, intercambiadores iónicos, alúmina,
10 estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas tales como la albúmina de suero humano, sustancias tamponadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como
15 sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica,
20 poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno y polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral (incluida la subcutánea, intramuscular, intravenosa e
25 intradérmica), mediante un aerosol de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas se pueden administrar por vía intravenosa y/o intraperitoneal.

30 El término "parenteral", tal como se utiliza en la presente, incluye técnicas de infusión o inyección

subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraocular, intravítrea, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intraperitoneal, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones

5 farmacéuticas se administran por vía oral, subcutánea, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas

10 conocidas en la materia utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. El preparado inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una

15 solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión.

20 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable, que incluye, sin carácter limitante, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los

25 portadores utilizados habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente, también se añaden agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se

30 requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión.

Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes. En algunas realizaciones, una formulación oral proporcionada se formula para su liberación inmediata o liberación
5 sostenida/retardada. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración bucal o sublingual, que incluye comprimidos, grageas y pastillas. Un compuesto proporcionado también se puede encontrar en forma microencapsulada.

10 Los portadores farmacéuticamente aceptables específicos adecuados para ser utilizados en una formulación oral tal como un comprimido o una cápsula incluyen, sin carácter limitante, celulosa microcristalina (Avicel PH101), croscarmellosa sódica (Ac-Di-Sol), kollidon 30 en polvo
15 (polivinilpirrolidona, povidona), dióxido de silicio coloidal M5-P, estearato de magnesio, celulosa microcristalina (Avcel PH102), laurilsulfato de sodio (Kolliphor SLS Fine) y dióxido de silicio coloidal M5-P. Cada uno de los portadores enumerados anteriormente se puede
20 utilizar en una formulación oral ya sea solo o en cualquier combinación.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Las composiciones farmacéuticas
25 de esta invención también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluidas las enfermedades oculares, cutáneas o del tubo digestivo inferior. Las formulaciones
30 tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tubo digestivo inferior se puede efectuar en una formulación de supositorio rectal (remítase más arriba) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden utilizar parches, pomadas, cremas, espumas y geles transdérmicos por vía tópica. Los portadores
5 específicos para ser utilizados en formulaciones tópicas incluyen, sin carácter limitante, 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD), metilcelulosa, benzoato de sodio, agua y glicerina.

10 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas proporcionadas se pueden formular como suspensiones micronizadas o en una pomada tal como la vaselina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar mediante inhalación o aerosol
15 nasal.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de esta invención se formulan para administración intraperitoneal.

La cantidad del compuesto de Fórmula estructural I (p. ej., la Forma cristalina única A del compuesto de Fórmula
20 estructural I) en las composiciones farmacéuticas de esta invención es tal que sea eficaz para inhibir CRM1 de forma medible, en una muestra biológica o en un sujeto. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica de esta
25 invención se formula para su administración a un sujeto que necesite tal composición farmacéutica. El término "sujeto", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal. En algunas realizaciones, el animal es un mamífero. En ciertas realizaciones, el sujeto es un paciente veterinario
30 (es decir, un paciente mamífero no humano, tal como un perro, un gato, un caballo, un cerdo o un roedor, tal como un ratón

o una rata). En algunas realizaciones, el sujeto es un perro. En otras realizaciones, el sujeto es un ser humano (p. ej., un paciente humano).

La cantidad del compuesto de Fórmula estructural I (p. ej., la Forma cristalina única A del compuesto de Fórmula estructural I) que se puede combinar con los materiales portadores farmacéuticamente aceptables para producir una composición farmacéutica en una forma farmacéutica única variará dependiendo del huésped tratado y/o el modo particular de administración. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas se deben formular de modo que se pueda administrar una dosis comprendida entre 0.01 y 100 mg/kg de peso corporal/día del compuesto de Fórmula estructural I a un paciente que reciba estas composiciones. En otra realización, la dosis es de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, o está comprendida entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4-120 horas, o de acuerdo con los requisitos del fármaco particular. Normalmente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día.

También se debe sobreentender que la dosis y el régimen de tratamiento específicos para cualquier sujeto (p. ej., paciente) particular dependerá de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de secreción, la combinación farmacológica y el criterio del médico responsable, así como la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando.

Tras la mejora de la afección del sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de una composición farmacéutica de esta invención, cuando proceda. Posteriormente, la dosis o frecuencia de administración, o
5 ambas, se pueden reducir, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que la afección mejorada se mantenga cuando los síntomas han sido aliviados hasta el nivel deseado. A pesar de ello, los sujetos pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recidiva de los
10 síntomas de la enfermedad.

Métodos de tratamiento y usos para las composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas y los compuestos que se describen en la presente son útiles por lo general para la
15 inhibición de CRM1 y son, por consiguiente, útiles para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad de CRM1. De este modo, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno asociado con la actividad de CRM1, que comprende administrar
20 a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica descrita en la presente. El compuesto de Fórmula estructural I o una forma cristalina (única) de este, una composición farmacéutica de este o una combinación de los anteriores también se puede
25 administrar a las células de un cultivo, p. ej., *in vitro* o *ex vivo*, o a un sujeto, p. ej., *in vivo*, para tratar, prevenir y/o diagnosticar varios trastornos, incluidos los que se describen posteriormente en la presente.

La actividad de un compuesto de Fórmula estructural I
30 o una forma cristalina (única) de este, una composición farmacéutica de este o una combinación de los anteriores

como inhibidor de CRM1 se puede evaluar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. En la Publicación Internacional N.º WO 2013/019548, se exponen las condiciones detalladas para evaluar un compuesto de Fórmula estructural I como inhibidor de CRM1.

El término "tratar" o "trata" se refiere a aliviar los síntomas, eliminar la causa de los síntomas, ya sea de modo temporal o permanente, o prevenir o ralentizar la aparición de los síntomas de la afección o el trastorno mencionado.

La expresión afección o trastorno "mediado por CRM1" o "trastorno asociado con la actividad de CRM1", tal como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier enfermedad u otra afección maligna en la que existe constancia de que CRM1 desempeña una función. Por consiguiente, otra realización de la presente invención se refiere a tratar o reducir la gravedad de una o más enfermedades en las que existe constancia de que CRM1 desempeña una función. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad asociada con la expresión o actividad de p53, p73, p21, pRB, p27, IκB, NFκB, c-Abl, proteínas FOXO, COX-2 o una HDAC (histona-desacetilasas) en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica descrita en la presente. En otra realización, la presente invención se refiere a un método para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre un trastorno proliferativo (p. ej., cáncer), un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario, una infección vírica, un trastorno oftalmológico o un trastorno neurodegenerativo, donde dicho método comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto o una composición

de acuerdo con la presente invención. En una realización más específica, la presente invención se refiere a un método para tratar o reducir la gravedad del cáncer. Más adelante se exponen detalladamente ejemplos específicos de los trastornos anteriores.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto de Fórmula estructural I o forma cristalina (única) de este (normalmente, en una composición farmacéutica descrita en la presente) que es eficaz a la hora de tratar o reducir la gravedad de uno o más síntomas de un trastorno o una afección. En el caso de fomentar la curación de heridas, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad del compuesto de Fórmula estructural I o forma cristalina (única) de este (normalmente, en una composición farmacéutica descrita en la presente) que fomenta la curación de una herida.

La expresión "fomentar la curación de heridas", tal como se utiliza en la presente, se refiere a tratar a un sujeto con una herida y conseguir la curación, ya sea de forma parcial o total, de la herida. Fomentar la curación de heridas se puede referir, p. ej., a uno o más de los siguientes casos: fomentar el cierre epidérmico; fomentar la migración de la dermis; fomentar el cierre dérmico en la dermis; reducir las complicaciones de la curación de heridas, p. ej., hiperplasia de la epidermis y adhesiones; reducir la disidencia de heridas y fomentar la formación adecuada de costras.

Los tipos de cáncer que se pueden tratar con los compuestos o las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, sin carácter limitante, neoplasias hematológicas (leucemias, linfomas, mielomas incluido el

mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos) y tumores sólidos (carcinomas tales como tumores de próstata, mama, pulmón, colon, pancreático, renal, de ovario, así como también tumores de tejido blando y osteosarcomas, y tumores estromales). El cáncer de mama (CM) puede incluir cáncer de mama de tipo basal (CMTB), cáncer de mama triple negativo (CMTN) y cáncer de mama que es a la vez CMTB y CMTN. Además, el cáncer de mama puede incluir un carcinoma ductal o lobular invasivo o no invasivo, tubular, medular, mucinoso, papilar, cribriforme de la mama, cáncer de mama en hombres, cáncer de mama recurrente o metastásico, tumor filoides de la mama y enfermedad de Paget del pezón.

Los trastornos inflamatorios que se pueden tratar con los compuestos o las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, sin carácter limitante, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad degenerativa de las articulaciones, lupus sistémico, esclerosis sistémica, síndromes de vasculitis (de vaso pequeño, medio y grande), aterosclerosis, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerosa, gastritis, sepsis, psoriasis y otros trastornos inflamatorios dermatológicos (tales como eccema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria, escleroderma y dermatosis con componentes inflamatorios agudos, pénfigo, penfigoide, dermatitis alérgica) y síndromes urticarios.

Las enfermedades víricas que se pueden tratar con los compuestos o las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, sin carácter limitante, faringitis febril aguda, fiebre faringoconjuntival,

queratoconjuntivitis epidémica, gastroenteritis infantil, infecciones de Coxsackie, mononucleosis infecciosa, linfoma de Burkitt, hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, infección primaria por el VHS-1 (p. ej., estomatitis herpética en niños, anginas y faringitis en adultos, queratoconjuntivitis), infección por el VHS-1 latente (p. ej., herpes labial y úlceras bucales), infección primaria por el VHS-2, infección por el VHS-2 latente, meningitis aséptica, mononucleosis infecciosa, enfermedad de inclusión citomegálica, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman multicéntrica, linfoma de efusión primario, SIDA, gripe, síndrome de Reye, anginas, encefalomiелitis posinfecciosa, paperas, lesiones epiteliales hiperplásicas (p. ej., verrugas comunes, planas, plantares y anogenitales, papilomas laríngeos, epidermodisplasia verruciforme), carcinoma cervical, carcinomas de células escamosas, crup, neumonía, bronquiолitis, resfriado común, poliomiелitis, rabias, síndrome similar a la gripe, bronquiолitis grave con neumonía, rubeola, rubeola congénital, varicela y herpes zóster. Las enfermedades víricas que se pueden tratar con los compuestos de esta invención también incluyen infecciones víricas crónicas, incluida la hepatitis B y la hepatitis C.

Los trastornos oftalmológicos ilustrativos incluyen, sin carácter limitante, edema macular (edema macular diabético y no diabético), formas secas y húmedas de degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular disciforme relacionada con la edad, edema macular cistoide, edema palpebral, edema de retina, retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular,

glaucoma neovascular, uveítis, iritis, vasculitis retinal, endoftalmitis, panoftalmitis, oftalmia metastásica, coroiditis, epitelitis del pigmento retinal, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, episcleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobulbar, queratitis, blefaritis, desprendimiento de retina exudativo, úlcera córnea, úlcera conjuntival, queratitis numular crónica, enfermedad oftálmica asociada con hipoxia o isquemia, retinopatía de premadurez, retinopatía diabética proliferativa, vasculopatía coroidal polipoidal, proliferación angiomatosa retinal, oclusión de la arteria retinal, oclusión de la vena retinal, enfermedad de Coats, retinopatía vítrea exudativa familiar, arteritis de Takayasu, enfermedad de Eales, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, retinopatía leucémica, síndrome de hiperviscosidad sanguínea, macroglobulinemia, retinopatía asociada con interferones, retinopatía hipertensa, retinopatía por irradiación, deficiencia de células madre epiteliales de la córnea o catarata.

Las enfermedades neurodegenerativas que se pueden tratar con los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, sin carácter limitante, la enfermedad de Parkinson, Alzheimer y Huntington, así como también la esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de ALS/Lou Gehrig).

Los compuestos o las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente también se pueden utilizar para tratar trastornos de fibrosis y crecimiento tisular anómalo, que incluyen cardiomiopatía dilatativa, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva, fibrosis pulmonar,

fibrosis hepática, glomerulonefritis, trastorno renal poliquístico (TRP) y otros trastornos renales.

Los compuestos o las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente también se pueden utilizar para
5 tratar trastornos relacionados con el consumo de alimentos tales como obesidad e hiperfagia.

En otra realización, la composición farmacéutica o los compuestos que se describen en la presente se pueden utilizar para tratar o prevenir alergias y trastornos respiratorios,
10 que incluyen asma, bronquitis, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica, toxicidad del oxígeno, enfisema, bronquitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda y cualquier enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En algunas realizaciones, el trastorno o la afección
15 que se asocia con la actividad de CRM1 es beta-talasemia, distrofia muscular, artritis, por ejemplo, osteoartritis y artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, sepsis, enfermedad reumática, cáncer, aterosclerosis, diabetes de
20 tipo 1, diabetes de tipo 2, enfermedad renal, leptospirosis, glaucoma, enfermedad retinal, envejecimiento, cefaleas, dolor, síndrome de dolor regional complejo, hipertrofia cardíaca, desgaste muscular, trastornos catabólicos, obesidad, retraso del crecimiento del feto,
25 hipercolesterolemia, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, reperfusión/isquemia, accidente cerebrovascular, aneurisma cerebral, angina de pecho, enfermedad pulmonar, fibrosis quística, lesión pulmonar inducida por ácido, hipertensión pulmonar, asma, enfermedad
30 pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Sjogren, enfermedad de la membrana hialina, enfermedad renal,

enfermedad glomerular, enfermedad hepática debida al alcohol, enfermedades intestinales, endometriosis peritoneal, enfermedades cutáneas, sinusitis nasal, mesotelioma, displasia ectodérmica anhidrótica con DI, 5 enfermedad de behcet, incontinencia pigmentaria, tuberculosis, asma, enfermedad de Crohn, colitis, alergia ocular, apendicitis, enfermedad de Paget, pancreatitis, periodontitis, endometriosis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad pulmonar inflamatoria, enfermedades 10 inducidas por sílice, apnea del sueño, SIDA, VIH-1, enfermedades autoinmunitarias, síndrome antifosfolípidos, lupus, nefropatía lúpica, fiebre mediterránea familiar, síndrome de fiebre periódica hereditaria, enfermedades relacionadas con el estrés psicosocial, enfermedades 15 neuropatológicas, polineuropatía amiloidótica familiar, neuropatía inflamatoria, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, cataratas o pérdida de audición.

20 En otras realizaciones, el trastorno o la afección que se asocia con la actividad de CRM1 es traumatismo craneal, uveítis, dolor inflamatorio, asma inducida por alérgenos, asma no inducida por alérgenos, nefritis glomerular, colitis ulcerosa, enterocolitis necrotizante, 25 hiperinmunoglobulinemia D con fiebre recurrente (HIDS), síndrome periódico asociado con el receptor de TNF (SPART), síndromes periódicos asociados con criopirina, síndrome de Muckle-Wells (urticaria-sordera-amiloidosis), urticaria familiar por frío, enfermedad inflamatoria multisistema de 30 inicio neonatal (EIMIN), fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (síndrome de PFAPA), síndrome

de Blau, artritis estéril piogénica, pioderma gangrenoso, acné (PAPA), deficiencia del agonista del receptor de interleucina 1 (DARI), hemorragia subaracnoidea, enfermedad renal poliquística, trasplante, trasplante de órganos, 5 trasplante de tejidos, síndrome mielodisplásico, inflamación inducida por un agente irritante, inflamación inducida por un agente irritante vegetal, inflamación inducida por el aceite urushiol/la hiedra venenosa, inflamación inducida por un agente irritante químico, inflamación inducida por la 10 picadura de una abeja, inflamación inducida por la picadura de un insecto, quemadura por el sol, quemaduras, dermatitis, endotoxemia, lesión pulmonar, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, hepatitis debida al alcohol o lesión renal provocada por infecciones parasitarias.

15 En otros aspectos, la presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica o los compuestos que se describen en la presente para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado con la actividad de CRM1. La presente invención también 20 proporciona una composición farmacéutica descrita en la presente para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con la actividad de CRM1. Los ejemplos específicos de trastornos asociados con la actividad de CRM1 son como los que se exponen detalladamente en la presente.

25 En otros aspectos más, la presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica o los compuestos que se describen en la presente para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión o actividad de p53, 30 p73, p21, pRB, p27, IκB, NFκB, c-Abl, proteínas FOXO, COX-2 o una HDAC en un sujeto. En algunas realizaciones, la

presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica descrita en la presente en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de entre cáncer y/o trastornos neoplásicos, angiogénesis, trastornos autoinmunitarios, enfermedades y/o trastornos inflamatorios, epigenética, enfermedades y/o trastornos hormonales, enfermedades víricas, enfermedades y/o trastornos neurodegenerativos, heridas y trastornos oftalmológicos.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para inhibir CRM1 en una muestra biológica que comprende poner en contacto la muestra biológica con, o administrar al paciente, una composición farmacéutica de la invención.

Trastornos neoplásicos

Una composición farmacéutica o un compuesto descrito en la presente se puede utilizar para tratar un trastorno neoplásico. Un "trastorno neoplásico" es una enfermedad o trastorno que se caracteriza por células que tienen la capacidad de replicarse o crecer de forma autónoma, p. ej., una afección o estado anómalo que se caracteriza por el crecimiento de células proliferativas. Los ejemplos de trastornos neoplásicos incluyen: carcinoma, sarcoma, trastornos metastásicos, p. ej., tumores de próstata, cerebro, hueso, colon, pulmón, mama, ovario y de origen hepático, trastornos neoplásicos hematopoyéticos, p. ej., leucemias, linfomas, mieloma y otros trastornos malignos de células plasmáticas, y tumores metastásicos. Los cánceres prevalentes incluyen: cáncer de mama, próstata, colon, pulmón, hígado y páncreas. El tratamiento con el compuesto se puede llevar a cabo con una cantidad eficaz para mejorar al menos un síntoma del trastorno neoplásico, p. ej.,

reducción de la proliferación celular, reducción de la masa tumoral, etc.

Los métodos descritos son útiles en la prevención y el tratamiento del cáncer, incluidos, por ejemplo, tumores
5 sólidos, tumores de tejidos blandos y metástasis de estos, así como también síndromes de cáncer familiar tales como síndrome de Li Fraumeni, síndromes de cáncer de mama-ovario familiar (mutaciones BRCA1 o BRAC2) y otros. Los métodos descritos también son útiles en el tratamiento de cánceres
10 que no sean sólidos. Los ejemplos de tumores sólidos incluyen neoplasias (p. ej., sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas) de los diferentes sistemas de órganos, tales como las de pulmón, mama, linfoide, gastrointestinal (p. ej., de colon) y de tractos genitourinarios (p. ej., tumores renales,
15 uroteliales o testiculares), de faringe, próstata y ovario. Los ejemplos de adenocarcinomas incluyen cánceres colorrectales, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, carcinoma de pulmón microcítico y carcinoma de intestino delgado.

Los ejemplos de cánceres descritos por el Instituto Nacional contra el Cáncer incluyen: leucemia linfoblástica aguda, en adultos; leucemia linfoblástica aguda, en niños; leucemia mieloide aguda, en adultos; carcinoma adrenocórtico; carcinoma adrenocórtico, en niños; linfoma
25 relacionado con el SIDA; neoplasias relacionadas con el SIDA; cáncer anal; astrocitoma, cerebelar en niños; astrocitoma, cerebral en niños; cáncer del conducto biliar, extrahepático; cáncer de vejiga; cáncer de vejiga, en niños; cáncer de hueso, osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno;
30 glioma del tronco encefálico, en niños; tumor cerebral, en adultos; tumor cerebral, glioma del tronco encefálico, en

niños; tumor cerebral, astrocitoma cerebelar, en niños; tumor cerebral, astrocitoma cerebral/glioma maligno, en niños; tumor cerebral, ependimoma, en niños; tumor cerebral, meduloblastoma, en niños; tumor cerebral, tumores
5 neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, en niños; tumor cerebral, glioma hipotalámico de las vías visuales, en niños; tumor cerebral, en niños (otros); cáncer de mama; cáncer de mama y embarazo; cáncer de mama, en niños; cáncer de mama, en hombres; carcinoides/adenomas bronquiales, en
10 niños; tumor carcinoide, en niños; tumor carcinoide, gastrointestinal; carcinoma, adrenocortical; carcinoma, células de los islotes; carcinoma de tumor primario desconocido; linfoma del sistema nervioso central, primario; astrocitoma cerebelar, en niños; glioma maligno/astrocitoma
15 cerebral, en niños; cáncer cervical; cánceres en niños; leucemia linfocítica crónica; leucemia mielogenosa crónica; trastornos mieloproliferativos crónicos; sarcoma de células claras de las vainas de los tendones; cáncer de colon; cáncer colorrectal, en niños; linfoma cutáneo de células T; cáncer
20 endometrial; ependimoma, en niños; cáncer epitelial, de ovario; cáncer esofágico; cáncer esofágico, en niños; familia de tumores de Ewing; tumor de células germinales extracraneales, en niños; tumor de células germinales extragonadales; cáncer del conducto biliar extrahepático;
25 cáncer ocular, melanoma intraocular; cáncer ocular, retinoblastoma; cáncer de vesícula; cáncer gástrico (de estómago); cáncer gástrico (de estómago), en niños; tumor carcinoide gastrointestinal; tumor de células germinales, extracraneal, en niños; tumor de células germinales, extragonadal;
30 tumor de células germinales, de ovario; tumor trofoblástico gestacional; glioma, del tronco cerebral en

niños; glioma, hipotalámico y de las vías visuales en niños; leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello; cáncer hepatocelular (de hígado), en adultos (primario); cáncer hepatocelular (de hígado), en niños (primario);
5 linfoma de Hodgkin, en adultos; linfoma de Hodgkin, en niños; linfoma de Hodgkin durante el embarazo; cáncer hipofaríngeo; glioma hipotalámico y de las vías visuales, en niños; melanoma intraocular; carcinoma de células de los islotes (páncreas endocrino); sarcoma de Kaposi; cáncer de riñón;
10 cáncer laríngeo; cáncer laríngeo, en niños; leucemia, linfoblástica aguda, en adultos; leucemia, linfoblástica aguda, en niños; leucemia, mieloide aguda, en adultos; leucemia, mieloide aguda, en niños; leucemia, linfocítica crónica; leucemia, mielógena crónica; leucemia, de células
15 pilosas; cáncer de la cavidad oral y labial; cáncer de hígado, en adultos (primario); cáncer de hígado, en niños (primario); cáncer de pulmón, no microcítico; cáncer de pulmón, microcítico; leucemia linfoblástica, aguda en adultos; leucemia linfoblástica, aguda en niños; leucemia
20 linfocítica, crónica; linfoma, relacionado con el SIDA; linfoma, del sistema nervioso central (primario); linfoma, cutáneo de células T; linfoma, de Hodgkin, en adultos; linfoma, de Hodgkin, en niños; linfoma, de Hodgkin, durante el embarazo; linfoma, no Hodgkin, en adultos; linfoma, no
25 Hodgkin, en niños; linfoma, no Hodgkin, durante el embarazo; linfoma, del sistema nervioso central primario; macroglobulinemia, de Waldenstrom; cáncer de mama, en hombres; mesotelioma maligno, en adultos; mesotelioma maligno, en niños; timoma maligno; meduloblastoma, en niños;
30 melanoma; melanoma, intraocular; carcinoma de células de Merkel; mesotelioma, maligno; cáncer de cuello escamoso

metastásico con tumor primario oculto; síndrome de neoplasia endocrina múltiple, en niños; neoplasma de células plasmáticas/mieloma múltiple; micosis fungoide; síndromes mielodisplásicos; leucemia mielógena, crónica; leucemia
5 mieloide, aguda en niños; mieloma, múltiple; trastornos mieloproliferativos, crónicos; cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal; cáncer nasofaríngeo; cáncer nasofaríngeo, en niños; neuroblastoma; linfoma no Hodgkin, en adultos; linfoma no Hodgkin, en niños; linfoma no Hodgkin
10 durante el embarazo; cáncer de pulmón no microcítico; cáncer oral, en niños; cáncer labial y de la cavidad oral; cáncer orofaríngeo; osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno de hueso; cáncer de ovario, en niños; cáncer epitelial de ovario; tumor de células germinales de ovario; tumor de
15 ovario de bajo potencial maligno; cáncer pancreático; cáncer pancreático, en niños; cáncer pancreático, células de los islotes; cáncer de la cavidad nasal y el seno paranasal; cáncer paratiroideo; cáncer de pene; feocromocitoma; tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales y pineales, en
20 niños; tumor pituitario; mieloma múltiple/neoplasma de células plasmáticas; blastoma pleuropulmonar; cáncer de mama y del embarazo; linfoma de Hodgkin y del embarazo; linfoma no Hodgkin y del embarazo; linfoma del sistema nervioso central primario; cáncer de hígado primario, en adultos;
25 cáncer de hígado primario, en niños; cáncer de próstata; cáncer rectal; cáncer de células renales (de riñón); cáncer de células renales, en niños; cáncer de células de transición, uréter y pelvis renal; retinoblastoma; rabdomiosarcoma, en niños; cáncer de glándulas salivales;
30 cáncer de glándulas salivales, en niños; sarcoma, familia de tumores de Ewing; sarcoma, de Kaposi; sarcoma

(osteosarcoma)/histiocitoma fibroso maligno de hueso; sarcoma, rabdomiosarcoma, en niños; sarcoma, de tejido blando, en adultos; sarcoma, de tejido blando, en niños; síndrome de Sézary; cáncer de piel; cáncer de piel, en niños; 5 cáncer de piel (melanoma); carcinoma de piel, de células de Merkel; cáncer de pulmón microcítico; cáncer del intestino delgado; sarcoma de tejido blando, en adultos; sarcoma de tejido blando, en niños; cáncer de cuello escamoso con tumor primario oculto, metastásico; cáncer de estómago (gástrico); 10 cáncer de estómago (gástrico), en niños; tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, en niños; linfoma de células T, cutáneo; cáncer testicular; timoma, en niños; timoma, maligno; cáncer de tiroides; cáncer de tiroides, en niños; cáncer de células de transición del 15 uréter y la pelvis renal; tumor trofoblástico, gestacional; cáncer de sitio primario desconocido, en niños; cánceres poco habituales en niños; cáncer de células de transición, uréter y pelvis renal; cáncer uretral; sarcoma uterino; cáncer vaginal; glioma hipotalámico y de las vías visuales, 20 en niños; cáncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenstrom y tumor de Wilms.

Otros ejemplos de cánceres incluyen el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) y el linfoma de células del manto (LCM). Otros ejemplos más de cánceres incluyen el 25 cáncer endocervical, linfoma de todas las células B, todas las células T o de células B o T, cáncer de mastocitos, glioblastoma, neuroblastoma, linfoma folicular y síndrome de Richter.

Los ejemplos de sarcomas incluyen fibrosarcoma, sarcoma 30 de parte blanda alveolar (SPBA), liposarcoma, leiomiosarcoma, condrosarcoma, sarcoma sinovial, cordoma,

sarcoma de células fusiformes, histiocitoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma neuroectodérmico, sarcoma osteogénico/filoides y osteosarcoma condroblástico.

Las metástasis de los cánceres mencionados
5 anteriormente también se pueden tratar o prevenir de acuerdo con los métodos descritos en la presente.

Terapias combinadas

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula estructural I o una forma cristalina (única) de este (p.
10 ej., en una composición farmacéutica descrita en la presente) se administra junto con un "segundo" tratamiento o agente terapéutico adicional. La elección del segundo agente terapéutico se puede realizar a partir de cualquier agente que se utilice normalmente en una monoterapia para tratar la
15 enfermedad o afección indicada. La expresión "se administra junto" y términos relacionados, tal como se utilizan en la presente, se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con esta invención. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula estructural
20 I se puede administrar con otro agente terapéutico de forma simultánea o secuencial en formas farmacéuticas unitarias separadas o conjuntamente en una única forma farmacéutica unitaria. Por consiguiente, la presente invención proporciona una única forma farmacéutica unitaria que
25 comprende el compuesto de Fórmula estructural I (p. ej., una forma cristalina o forma cristalina única del compuesto de Fórmula estructural I), un agente terapéutico adicional y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la invención, donde se administra
30 un segundo agente terapéutico a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula estructural I es inferior a la que

sería su cantidad eficaz si no se administrara el segundo agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es inferior a la que sería su cantidad eficaz si no se administrara el compuesto de Fórmula estructural I. De este modo, los efectos secundarios no deseados asociados con dosis elevadas de cualquiera de los agentes se pueden minimizar. Otras ventajas potenciales (que incluyen, sin carácter limitante, la mejora de las pautas posológicas y/o la reducción del costo de los fármacos) serán evidentes para los expertos en la técnica. Los agentes adicionales se pueden administrar por separado, como parte de una pauta posológica múltiple, a partir del compuesto de Fórmula estructural I. Como alternativa, los agentes pueden formar parte de una única forma farmacéutica, mezclados junto con el compuesto de Fórmula estructural I en una única composición farmacéutica.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula estructural I o una forma cristalina (única) de este (p. ej., en una composición farmacéutica descrita en la presente) se puede administrar solo o combinado con otros compuestos útiles para tratar o prevenir la inflamación. Los ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen, por ejemplo, esteroides (p. ej., cortisol, cortisona, fludrocortisona, prednisona, 6[alfa]-metilprednisona, triamcinolona, betametasona o dexametasona), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE (p. ej., aspirina, acetaminofeno, tolmetina, ibuprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, nabumetona, rofecoxib, celecoxib, etodolac o nimesulida). En otra realización, el otro agente terapéutico es un antibiótico (p.ej., vancomicina, penicilina, amoxicilina, ampicilina, cefotaxima, ceftriaxona, cefixima,

rifampinmetronidazol, doxiciclina o estreptomicina). En otra realización, el otro agente terapéutico es un inhibidor de PDE4 (p.ej., roflumilast o rolipram). En otra realización, el otro agente terapéutico es una antihistamina (p. ej.,
5 ciclizina, hidroxizina, prometazina o difenhidramina). En otra realización, el otro agente terapéutico es un agente contra la malaria (p. ej., artemisinina, artemeter, artsunato, fosfato de cloroquina, clorhidrato de mefloquina, hiclato de doxiciclina, clorhidrato de proguanil, atovacuona
10 o halofantrina). En otra realización, el otro compuesto es drotrecogina alfa. En una realización específica, el compuesto de Fórmula estructural I o una forma cristalina (única) de este (p. ej., en una composición farmacéutica descrita en la presente) se administra combinado con
15 dexametasona.

Otros ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen, por ejemplo, aceclofenac, acemetacina, ácido e-acetamidocaproico, acetaminofeno, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico, S-adenosilmetionina,
20 alclofenac, alclometasona, alfentaniol, algestona, alilprodina, alminoprofeno, aloxiprina, alfaprodina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, amcinonida, amfenac, aminoclortenoxazina, ácido 3-amino-4-hidroxi-*butírico*, 2-amino-4-picolina, aminopropilona, aminopirina, amixetrina,
25 salicilato de amonio, ampiroxicam, amtolmetín guacil, anileridina, antipirina, antrafenina, apazona, beclometasona, bendazac, benorilato, benoxaprofeno, benzpiperilona, bencidamina, bencilmorfina, bermoprofeno, betametasona, betametasona-17-valerato, bezitramida,
30 [alfa]-bisabolol, bromfenac, p-bromoacetanilida, acetato del ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, bucetina, ácido

buclóxico, bucoloma, budesonida, bufexamac, bumadizona, buprenorfina, butacetina, butibufeno, butorfanol, carbamazepina, carbifeno, caiprofeno, carsalam, clorobutanol, cloroprednisona, clortenoxazina, salicilato de colina, 5 cincofeno, cinmetacina, ciramadol, clidanac, clobetasol, clocortolona, clometacina, clonitaceno, clonixina, clopirac, cloprednol, clavo, codeína, bromuro de codeína metílica, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cortisona, cortivazol, cropropamida, crotetamida, 10 ciclazocina, deflazacort, deshidrotestosterona, desomorfina, desonida, desoximetasona, dexametasona, dexametasona-21- isonicotinato, dexoadrol, dextromoramida, dextropropoxifeno, desoxicorticosterona, dezocina, diampromida, diamorfona, diclofenac, difenamizol, 15 difenpiramida, diflorasona, diflucortolona, diflunisal, difluprednato, dihidrocodeína, acetato del enol de la dihidrocodeinona, dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, 20 diprocetilo, dipirona, ditazol, droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, enoxolona, epirizol, eptazocina, etersalato, etenzamida, etoheptazina, etoxazeno, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etodolac, etofenamato, etonitazeno, eugenol, felbinac, fenbufeno, ácido fenclózico, fendosal, 25 fenoprofeno, fentanilo, fentiazac, fepradinol, feprazona, floctafenina, fluazacort, flucloronida, ácido flufenámico, flumetasona, flunisolida, flunixina, flunoxaprofeno, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, acetónido de fluocinolona, fluocortina butílica, fluocoitolona, 30 fluoresona, fluorometolona, fluperolona, flupirtina, fluprednideno, fluprednisolona, fluprocuazona,

flurandrenolida, flurbiprofeno, fluticasona, formocortal,
fosfosal, ácido gentísico, glafenina, glucametacina,
salicilato de glicol, guaiazuleno, halcinonida, halobetasol,
halometasona, haloprednona, heroína, hidrocodona,
5 hidro cortamato, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona,
succinato de hidrocortisona, hemisuccinato de
hidrocortisona, 21-lisinato de hidrocortisona, cipionato de
hidrocortisona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenac,
ibuprofeno, ibuproxam, salicilato de imidazol, indometacina,
10 indoprofeno, isofezolac, isoflupredona, acetato de
isoflupredona, isoladol, isometadona, isonixina, isoxepac,
isoxicam, cetobemidona, cetoprofeno, cetorolac, p-
lactofenetida, lefetamina, levalorfanol, levorfanol,
levofenacil-morfano, lofentanilo, lonazolac, lornoxicam,
15 loxoprofeno, acetilsalicilato de lisina, mazipredona, ácido
meclofenámico, medrisona, ácido mefenámico, meloxicam,
meperidina, meprednisona, meptazinol, mesalamina,
metazocina, metadona, metotrimeprazina, metilprednisolona,
acetato de metilprednisolona, succinato sódico de
20 metilprednisolona, suleptanato de metilprednisolona, ácido
metiazínico, metofolina, metopona, mofebutazona, mofezolac,
mometasona, morazona, morfina, clorhidrato de morfina,
sulfato de morfina, salicilato de morfina, mirofina,
nabumetona, nalbufina, nalorfina, salicilato de 1-naftilo,
25 naproxeno, narceína, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido
niflúmico, nimesulida, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida,
norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona,
olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozina,
oxicodona, oximorfona, oxifenbutazona, papaveretum,
30 parametasona, paranilina, parsalmida, pentazocina,
perisoxal, fenacetina, fenadoxona, fenazocina, clorhidrato

de fenazopiridina, fenocol, fenoperidina, fenopirazona, fenomorfanol, acetilsalicilato de fenilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, feniramidol, piketoprofeno, piminodina, pipebuzona, piperilona, pirazolac, piritramida, 5 piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, prednicarbato, prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, proglumetacina, proheptazina, promedol, propacetamol, properidina, propiram, propoxifeno, propifenazona, proquazona, ácido protizínico, proxazol, ramifenazona, 10 remifentanilo, metilsulfato de rimazolio, salacetamida, salicina, salicilamida, ácido o-acético de la salicilamida, ácido salicílico, ácido salicilsulfúrico, salsalato, salverina, simetrida, sufentanilo, sulfasalazina, sulindac, superóxido dismutasa, supprofeno, suxibuzona, talniflumato, 15 tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandrina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofénico, tiaramida, tilidina, tinoridina, tixocortol, ácido tolfenámico, tolmetina, tramadol, triamcinolona, acetónido de la triamcinolona, tropesina, viminol, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno y 20 zomepirac.

En una realización, el compuesto de Fórmula estructural I se puede administrar con un inhibidor de COX-2 selectivo para tratar o prevenir la inflamación. Los ejemplos de inhibidores de COX-2 selectivos incluyen, por ejemplo, 25 deracoxib, parecoxib, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib y lumiracoxib.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula estructural I se administra combinado con una antraciclina o un inhibidor de Topo II. En ciertas realizaciones, el 30 compuesto de Fórmula estructural I se administra combinado con Doxorubicina (Dox). En ciertas realizaciones, el

compuesto de Fórmula estructural I se administra combinado con bortezomib (y de forma más generalizada incluye carfilzomib).

Terapias combinadas contra el cáncer

5 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula estructural I o una forma cristalina (única) de este (p. ej., en una composición farmacéutica descrita en la presente) se administra junto con un tratamiento adicional contra el cáncer. Los ejemplos de tratamientos adicionales contra el
10 cáncer incluyen, por ejemplo: quimioterapia, terapias dirigidas tales como terapias de anticuerpos, inhibidores de cinasas, inmunoterapia y terapia hormonal, terapia epigenética, inhibidores de proteosomas y terapias antiangiogénicas. Más adelante se proporcionan ejemplos de
15 cada uno de estos tratamientos. La expresión "combinación", "combinado" y términos relacionados, tal como se utilizan en la presente, se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con esta invención. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula estructural
20 I se puede administrar con otro agente terapéutico de forma simultánea o secuencial en formas farmacéuticas unitarias separadas o conjuntamente en una única forma farmacéutica unitaria. Por consiguiente, la presente invención proporciona una única forma farmacéutica unitaria que
25 comprende el compuesto de Fórmula estructural I (p. ej., una forma cristalina o forma cristalina única del compuesto de Fórmula estructural I), un agente terapéutico adicional y un portador farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de tanto el compuesto de Fórmula estructural
30 I como el agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones farmacéuticas que comprenden un agente

terapéutico adicional según se ha descrito anteriormente) que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración.

5 Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se deben formular de modo que se pueda administrar una dosis comprendida entre 0.01 y 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de Fórmula estructural I.

Quimioterapia

10 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente se coadministra con una quimioterapia. La quimioterapia es el tratamiento del cáncer con fármacos que pueden destruir células cancerosas. El término "quimioterapia" se refiere normalmente a fármacos
15 citotóxicos que afectan rápidamente a las células que se están dividiendo en general, en contraste con la terapia dirigida. Los fármacos de quimioterapia interfieren con la división celular de varias maneras posibles, p. ej., con la duplicación del ADN o la separación de los cromosomas recién
20 formados. La mayoría de las formas de quimioterapia tienen como diana todas las células que se dividen rápidamente y no son específicas para las células cancerosas, aunque se puede obtener cierto grado de especificidad procedente de la incapacidad de muchas células cancerosas de reparar los daños
25 del ADN, mientras que por lo general las células normales sí que pueden.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos utilizados en la terapia contra el cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (p. ej., derivados de ácido fólico, purina
30 y pirimidina) y agentes alquilantes (p. ej., mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, platino, alquilsulfonatos,

hidrazinas, triacenos, aziridinas, agentes antimitóticos, agentes citotóxicos, inhibidores de topoisomerasas y otros). Los ejemplos de agentes incluyen Aclarubicina, Actinomicina, Alitretinoína, Altretamina, Aminopterina, Ácido aminolevulínico, Amrubicina, Amsacrina, Anagrelida, Trióxido arsénico, Asparaginasa, Atrasentano, Belotecano, Bexaroteno, Bendamustina, Bleomicina, Bortezomib, Busulfano, Camptotecina, Capecitabina, Carboplatino, Carbocuna, Carfilzomib, Carmofur, Carmustina, Celecoxib, Cetuximab, Clorambucilo, Clormetina, CHOEP-21, CHOP, Cisplatino, Cladribina, Clofarabina, Crisantaspasa, Ciclofosfamida, Citarabina o ara-C, Dacarbazina, Dactinomicina, DA EPOCH, Daratumumab, Daunorubicina, Decitabina, Demecolcina, Dexametasona, Docetaxel, Doxorubicina, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitrucina, Enocitabina, Epirubicina, Eribulina, Estramustina, Etoglucida, Etopósido, FLAG (Flu + Cyt), Floxuridina, Fludarabina, Fluorouracilo (5FU), FOLFOX, Fotemustina, Gemcitabina, gemcitabina-oxaliplatino (GemOx), implantes de Gliadel, Hidroxicarbamida, Hidroxiurea, Ibrutinib, Idarubicina, Ifosfamida, Irinotecano, Irofulveno, Ixabepilona, Ixazomib, Larotaxel, Lenalidomida, Leucovorina, Doxorubicina liposomal, Daunorubicina liposomal, Lonidamina, Lomustina, Lucantona, Manosulfano, Masoprolol, Melfalano, Mercaptopurina, Mesna, Metotrexato, Aminolevulinato de metilo, Mitobronitol, Mitoguazona, Mitotano, Mitomicina, Mitoxantrona, Nab-paclitaxel, Nedaplatino, Nimustina, Oblimerseno, Omacetaxina, Ortataxel, Oxaliplatino, Paclitaxel, Pegaspargasa, Pemetrexed, Pentostatina, Pirarubicina, Pixantrona, PLD (doxorubicina liposomal pegilada), Plicamicina, Pomalidomida, Porfimer sódico, Prednimustina, Procarbazona, Raltitrexed, Ranimustina, R-

CHOP, r-dhaox, r-dhap, Rituximab, Romidepsina, Rubitecano, Sapacitabina, Semustina, Sitimageno ceradenovec, Sorafonib, Estrataplato, Estreptozocina, Talaporfina, Tegafur-uracilo, Temoporfina, Temozolomida, Tenipósido, Tesetaxel, 5 Testolactona, Tetranitrato, Tiotepa, Tiazofurina, Tioguanina, Tipifarnib, Topotecano, Trabectedina, Triazicuona, Trietilenomelamina, Triplatino, Tretinoína, Treosulfano, Trofosfamida, Uramustina, Valrubicina, Verteporfina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, 10 Vinflunina, Vinorelbina, Vorinostat, Zorubicina y otros agentes citostáticos y citotóxicos descritos en la presente.

Debido a que ciertos fármacos funcionan mejor juntos que por sí solos, a menudo se suministran dos o más fármacos a la vez. A menudo se utilizan dos o más agentes de 15 quimioterapia como una quimioterapia combinada. En algunas realizaciones, los agentes de quimioterapia (incluida la quimioterapia combinada) se pueden utilizar combinados con una composición farmacéutica descrita en la presente.

Terapia dirigida

20 La terapia dirigida consiste en el uso de agentes específicos para las proteínas no reguladas de las células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida de bajo peso molecular son generalmente inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o críticas 25 de otro modo en las células cancerosas. Los ejemplos prominentes son los inhibidores de tirosín cinasas tales como Axitinib, Bosutinib, Cediranib, desatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib y Vandetanib, y también los 30 inhibidores de cinasas dependientes de ciclina tales como Alvocidib y Seliciclib. La terapia de anticuerpos

monoclonales es otra estrategia en la que el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína sobre la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu 5 trastuzumab (Herceptin®) utilizado normalmente en el cáncer de mama, y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y Tositumomab utilizado normalmente en varias neoplasias de células B. Otros ejemplos de anticuerpos incluyen Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, 10 Edrecolomab y Gemtuzumab. Los ejemplos de proteínas de fusión incluyen Aflibercept y Denileucina diftitox. En algunas realizaciones, la terapia dirigida se puede utilizar combinada con una composición farmacéutica descrita en la presente, p. ej., Gleevec (Vignari y Wang 2001).

15 La terapia dirigida también puede implicar péptidos de bajo peso molecular como "dispositivos de acogida" que se pueden unir a los receptores de la superficie celular o pueden afectar a la matriz extracelular que rodea el tumor. Los radionucleidos que están unidos a estos péptidos (p. 20 ej., RGD) destruyen en última instancia la célula cancerosa si el nucleido descompone cerca de la célula. Un ejemplo de una terapia de este tipo incluye BEXXAR®.

Angiogénesis

Las composiciones farmacéuticas descritas en la 25 presente se pueden utilizar para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno asociado con la angiogénesis. Las enfermedades asociadas con la angiogénesis incluyen el cáncer, enfermedades cardiovasculares y degeneración macular.

30 La angiogénesis es el proceso fisiológico que implica el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos

preexistentes. La angiogénesis es un proceso normal y vital en el crecimiento y desarrollo, así como también en la curación de heridas y en el tejido granular. A pesar de ello, también representa un paso fundamental en la transición de
5 los tumores desde un estado latente hasta un estado maligno. La angiogénesis puede ser una diana para combatir enfermedades caracterizadas ya sea por una vascularización deficiente o por una vasculatura anómala.

La aplicación de compuestos específicos que puedan
10 inhibir o inducir la creación de nuevos vasos sanguíneos en el cuerpo puede ayudar a combatir tales enfermedades. La presencia de vasos sanguíneos donde no debería haberlos puede afectar a las propiedades mecánicas de un tejido, con lo que se incrementa la probabilidad de que no funcione. La ausencia
15 de vasos sanguíneos en un tejido reparador o un tejido de otro modo metabólicamente activo puede inhibir la reparación u otras funciones esenciales. Varias enfermedades, tales como las heridas crónicas isquémicas, son el resultado de una formación de vasos sanguíneos insuficiente o nula y se
20 pueden tratar con una expansión local de los vasos sanguíneos, con lo que se suministran de este modo nuevos nutrientes al sitio, facilitando su reparación. Otras enfermedades, tales como la degeneración macular relacionada con la edad, pueden ser creadas por una expansión local de
25 los vasos sanguíneos, lo que interfiere con los procesos fisiológicos normales.

Se ha demostrado que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es un factor principal que contribuye a la angiogénesis, incrementando el número de capilares en una
30 red determinada. El aumento de la expresión de VEGF es un componente principal de la respuesta fisiológica al

ejercicio y se sospecha que su función en la angiogénesis podría ser un posible tratamiento en lesiones vasculares. Los estudios *in vitro* demuestran claramente que VEGF es un estimulador potente de la angiogénesis porque, en presencia
5 de este factor de crecimiento, las células endoteliales sembradas proliferarán y migrarán, formando en última instancia estructuras tubulares que se asemejan a los capilares.

Los tumores inducen el crecimiento de los vasos
10 sanguíneos (angiogénesis) mediante la secreción de varios factores de crecimiento (p. ej., VEGF). Los factores de crecimiento tales como bFGF y VEGF pueden inducir el crecimiento capilar en el tumor; algunos investigadores sospechan que esto suministra los nutrientes necesarios y
15 permite la expansión del tumor.

La angiogénesis representa una diana terapéutica excelente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Es un proceso fisiológico potente que sirve de base para la manera natural en la que nuestros
20 cuerpos responden a una disminución del suministro sanguíneo en los órganos vitales, a saber, la producción de nuevos vasos colaterales para resolver una lesión isquémica.

La sobreexpresión de VEGF provoca un incremento de la permeabilidad en los vasos sanguíneos, además de estimular
25 la angiogénesis. En la degeneración macular húmeda, VEGF provoca la proliferación de capilares en la retina. Debido a que el incremento de la angiogénesis también provoca edema, la sangre y otros fluidos retinales se infiltran en la retina, lo cual provoca pérdida de visión.

30 La terapia antiangiogénica puede incluir inhibidores de cinasas que tienen como diana el factor de crecimiento

endotelial vascular (VEGF) tales como sunitinib, sorafenib, o anticuerpos monoclonales o receptores "decoys" para el receptor de VEGF o VEGF que incluyen bevacizumab o VEGF-Trap, o talidomida o sus análogos (lenalidomida, pomalidomida), o agentes que tienen como diana dianas angiogénicas que no sean VEGF tales como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), angiopoyetinas, o angiostatina o endostatina.

Epigenética

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden utilizar para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno asociado con la epigenética. La epigenética es el estudio de cambios que se pueden heredar en el fenotipo o la expresión génica provocados por mecanismos distintos a los cambios en la secuencia de ADN subyacente. Un ejemplo de cambios epigenéticos en biología eucariota es el proceso de diferenciación celular. Durante la morfogénesis, las células madre se convierten en varias líneas celulares del embrión, las cuales a su vez se convierten en células totalmente diferenciadas. Dicho de otro modo, una única célula del óvulo fertilizado se convierte en muchos tipos de células, que incluyen neuronas, células musculares, epitelio, vasos sanguíneos, etc., a medida que se sigue dividiendo. Lo consigue activando algunos genes a la vez que inhibe otros.

Los cambios epigenéticos se conservan cuando las células se dividen. La mayoría de los cambios epigenéticos solo se producen en el transcurso de la vida de un organismo individual, pero, si se ha producido una mutación en el ADN en el espermatozoides o el ovario que resulte en fertilización, entonces algunos cambios epigenéticos se heredan de una

generación a la siguiente. Los procesos epigenéticos específicos incluyen paramutación, *bookmarking*, impresión, silenciamiento génico, desactivación del cromosoma X, efecto de posición, reprogramación, transvección, efectos maternos, la evolución de la carcinogénesis, muchos efectos de agentes teratogénicos, la regulación de modificaciones de histonas y heterocromatina, y limitaciones técnicas que afectan a la partenogénesis y la clonación.

Los ejemplos de enfermedades que se asocian con la epigenética incluyen el síndrome de ATR, síndrome X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Wills, BWS, síndrome de Rett, α -talasemia, cáncer, leucemia, síndrome de Rubinstein-Taybi y síndrome de Coffin-Lowry.

La primera enfermedad en seres humanos que se relacionó con la epigenética fue el cáncer. Los investigadores descubrieron que el tejido enfermo procedente de pacientes con cáncer colorrectal tenía menos metilación de ADN que el tejido normal de los mismos pacientes. Debido a que los genes metilados normalmente se desactivan, la pérdida de la metilación del ADN puede provocar una activación del gen demasiado elevada mediante la alteración de la disposición de la cromatina. Por otro lado, demasiada metilación puede contrarrestar la función de genes protectores supresores de tumores.

La metilación del ADN se produce en sitios CpG y la mayoría de citocinas CpG están metiladas en mamíferos. A pesar de ello, existen tramos del ADN cerca de las regiones promotoras que tienen unas concentraciones más elevadas de sitios CpG (que se conocen como islotes CpG) que están exentos de metilación en células normales. Estos islotes CpG se metilan en exceso en células cancerosas, lo cual provoca

de este modo que genes que no deberían ser silenciados se desactiven. Esta anomalía es el cambio epigenético distintivo que se produce en los tumores y tiene lugar en etapas iniciales del desarrollo del cáncer. La
5 hipermetilación de los islotes CpG puede provocar tumores mediante la desactivación de los genes supresores de tumores. De hecho, este tipo de cambios puede ser más común en el cáncer de seres humanos que las mutaciones en la secuencia de ADN.

10 Además, aunque los cambios epigenéticos no alteran la secuencia de ADN, estos pueden provocar mutaciones. Aproximadamente la mitad de los genes que provocan formas familiares o heredadas de cáncer se desactivan mediante metilación. La mayoría de estos genes normalmente suprimen
15 la formación de tumores y ayudan a reparar el ADN, e incluyen O6-metilguanina-ADN-metiltransferasa (*MGMT*), inhibidor de cinasas dependiente de ciclina MLH1 2B (*CDKN2B*) y *RASSF1A*. Por ejemplo, la hipermetilación del promotor de *MGMT* provoca que se incremente el número de mutaciones de G a A.

20 La hipermetilación también puede conducir a la inestabilidad de los microsatélites, que son secuencias repetidas de ADN. Los microsatélites son comunes en individuos normales y normalmente están constituidos por repeticiones del dinucleótido CA. Una metilación excesiva
25 del promotor del gen reparador de ADN *MLH1* puede hacer que un microsatélite se vuelva inestable y puede alargarlo o acortarlo. La inestabilidad de los microsatélites se ha relacionado con muchos tipos de cáncer, incluido el cáncer colorrectal, endometrial, de ovario y gástrico.

30 El síndrome X frágil es la discapacidad mental heredada más frecuente, particularmente en hombres. Ambos sexos

pueden ser afligidos por esta afección, pero debido a que los hombres tienen únicamente el cromosoma X, un cromosoma X frágil les afectará a ellos de forma más grave. En efecto, el síndrome X frágil se manifiesta en aproximadamente 1 de cada 4000 hombres y 1 de cada 8000 mujeres. Las personas que padecen este síndrome tienen discapacidades intelectuales graves, un retraso en el desarrollo verbal y un comportamiento "similar al autístico".

El síndrome X frágil recibe su nombre por el modo en que la parte del cromosoma X que contiene la anomalía del gen se observa en el microscopio; normalmente aparece como si pendiera de un hilo y se pudiera romper fácilmente. El síndrome está provocado por una anomalía en el gen *FMR1* (retraso mental X frágil 1). Las personas que no padecen el síndrome X frágil tienen de 6 a 50 repeticiones del trinucleótido CGG en su gen *FMR1*. Sin embargo, los individuos con más de 200 repeticiones tienen una mutación completa y normalmente presentan síntomas del síndrome. La presencia de CGG en exceso provoca que los islotes CpG en la región promotora del gen *FMR1* se metilen; normalmente, no lo están. Esta metilación desactiva el gen, lo que hace que el gen *FMR1* deje de producir una proteína importante denominada proteína del retraso mental X frágil. La pérdida de esta proteína específica provoca el síndrome X frágil. Aunque se ha prestado mucha atención a la mutación de expansión de CGG como la causa del cromosoma X frágil, el cambio epigenético asociado con la metilación de *FMR1* es el responsable real del síndrome.

El síndrome X frágil no es el único trastorno asociado con el retraso mental que implica cambios epigenéticos. Otras afecciones de este tipo incluyen los síndromes de Rubenstein-

Taybi, Coffin-Lowry, Prader-Willi, Angelman, Beckwith-Wiedemann, ATR-X y Rett.

Las terapias epigenéticas incluyen inhibidores de enzimas que controlan modificaciones epigenéticas, específicamente ADN-metiltransferasas e histona-desacetilasas, que han mostrado efectos antitumorigénicos prometedores para algunas neoplasias, así como también oligonucleótidos antisentido y ARNip.

Inmunoterapia

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente se administra con una inmunoterapia. La inmunoterapia contra el cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir que el propio sistema inmunitario del paciente luche contra el tumor. Los métodos contemporáneos para generar una respuesta inmunitaria contra tumores incluyen la inmunoterapia de BCG intravesicular para el cáncer de vejiga superficial, la vacuna para el cáncer de próstata Provenge y el uso de interferones y otras citocinas para inducir una respuesta inmunitaria en pacientes con melanoma y carcinoma de células renales.

El trasplante de células madre hematopoyéticas alogeneicas se puede considerar como una forma de inmunoterapia, ya que las células inmunitarias del donante a menudo atacarán al tumor con un efecto de injerto frente a tumor. En algunas realizaciones, el agente o agentes de inmunoterapia se pueden utilizar combinados con una composición farmacéutica descrita en la presente.

Terapia hormonal

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente se administra con una terapia

hormonal. El crecimiento de algunos tipos de cáncer puede ser inhibido proporcionando o bloqueando ciertas hormonas. Los ejemplos comunes de tumores sensibles a hormonas incluyen ciertos tipos de cáncer de mama y próstata, así como también
5 ciertos tipos de leucemia que responden a ciertos ácidos retinoicos/retinoides. La eliminación o el bloqueo de estrógeno o testosterona suele ser un tratamiento adicional importante. En ciertos tipos de cáncer, la administración de agonistas de hormonas, tales como progestágenos, puede ser
10 terapéuticamente beneficiosa. En algunas realizaciones, los agentes de la terapia hormonal se pueden utilizar combinados con una composición farmacéutica descrita en la presente.

Los agentes de la terapia hormonal incluyen la administración de agonistas de hormonas o antagonistas de
15 hormonas e incluyen ácido retinoico/retinoides, compuestos que inhiben estrógeno o testosterona, así como también la administración de progestágenos.

Inflamación y enfermedades autoinmunitarias

Las composiciones farmacéuticas descritas en la
20 presente se pueden utilizar para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno asociado con la inflamación, particularmente en seres humanos y otros mamíferos. Una composición farmacéutica descrita en la presente se puede administrar antes del inicio, en o después del inicio de la
25 inflamación. Cuando se utilizan profilácticamente, las composiciones farmacéuticas se proporcionan preferentemente antes de cualquier respuesta o síntoma inflamatorio. La administración de las composiciones farmacéuticas puede prevenir o atenuar respuestas o síntomas inflamatorios. Los
30 ejemplos de afecciones inflamatorias incluyen, por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis

psoriásica, enfermedad degenerativa de las articulaciones, espondiloartropatías, otras artritis inflamatorias seronegativas, polimialgia reumática, varias vasculitis (p. ej., arteritis de células gigantes, vasculitis ANCA+),
5 artritis gotosa, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, osteoporosis, diabetes (p. ej., diabetes mellitus dependiente de insulina o diabetes de inicio juvenil), dolores menstruales, fibrosis quística, enfermedad
10 intestinal inflamatoria, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerosa, gastritis, esofagitis, pancreatitis, peritonitis, enfermedad de Alzheimer, choque, espondilitis anquilosante, gastritis, conjuntivitis, pancreatitis (aguda o crónica), síndrome de
15 lesión de órganos múltiple (p. ej., de secundaria a septicemia o traumatismo), infarto de miocardio, aterosclerosis, accidente cerebrovascular, lesión por reperfusión (p. ej., debida a un baipás cardiopulmonar o diálisis renal), glomerulonefritis aguda, lesión térmica (es
20 decir, quemaduras por el sol), enterocolitis necrotizante, síndrome asociado con la transfusión de granulocitos y/o síndrome de Sjogren. Los ejemplos de afecciones inflamatorias de la piel incluyen, por ejemplo, eccema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria,
25 escleroderma, psoriasis y dermatosis con componentes inflamatorios agudos.

En otra realización, una composición farmacéutica descrita en la presente se puede utilizar para tratar o prevenir alergias y afecciones respiratorias, que incluyen
30 asma, bronquitis, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica, toxicidad del oxígeno, enfisema, bronquitis crónica,

síndrome de dificultad respiratoria aguda y cualquier enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los compuestos se pueden utilizar para tratar una infección de hepatitis crónica, incluida la hepatitis B y la hepatitis C.

5 De forma adicional, una composición farmacéutica descrita en la presente se puede utilizar para tratar enfermedades autoinmunitarias y/o inflamación asociada con enfermedades autoinmunitarias, tales como enfermedades autoinmunitarias de un órgano-tejido (p. ej., síndrome de
10 Raynaud), escleroderma, miastenia grave, rechazo de trasplante, choque por endotoxinas, sepsis, psoriasis, eccema, dermatitis, esclerosis múltiple, tiroiditis autoinmunitaria, uveítis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular
15 autoinmunitaria (también conocida como síndrome poliglandular autoinmunitario) y enfermedad de Grave.

En una realización particular, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden utilizar para tratar la esclerosis múltiple.

20 *Infecciones víricas*

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden utilizar para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno asociado con una infección vírica, particularmente en seres humanos y otros mamíferos. Una
25 composición farmacéutica descrita en la presente se puede administrar antes del inicio, en o después del inicio de la infección vírica. Cuando se utiliza profilácticamente, la composición farmacéutica se proporciona preferentemente antes de cualquier infección vírica o síntoma de esta.

30 Los ejemplos de enfermedades víricas incluyen faringitis febril aguda, fiebre faringoconjuntival,

queratoconjuntivitis epidémica, gastroenteritis infantil, infecciones de Cocksackie, mononucleosis infecciosa, linfoma de Burkitt, hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, infección primaria por el VHS-1 (p. ej., estomatitis herpética en niños, anginas y faringitis en adultos, queratoconjuntivitis), infección por el VHS-1 latente (p. ej., herpes labial y úlceras bucales), infección primaria por el VHS-2, infección por el VHS-2 latente, meningitis aséptica, mononucleosis infecciosa, enfermedad de inclusión citomegálica, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman multicéntrica, linfoma de efusión primario, SIDA, gripe, síndrome de Reye, anginas, encefalomiелitis posinfecciosa, paperas, lesiones epiteliales hiperplásicas (p. ej., verrugas comunes, planas, plantares y anogenitales, papilomas laríngeos, epidermodisplasia verruciforme), carcinoma cervical, carcinomas de células escamosas, crup, neumonía, bronquiолitis, resfriado común, poliomiелitis, rabias, síndrome similar a la gripe, bronquiолitis grave con neumonía, rubeola, rubeola congénital, varicela y herpes zóster.

Los ejemplos de cepas de gripe A vírica incluyen H1N1, H3N2, H5N1, H7N3, H7N9. Un compuesto descrito en la presente también se puede utilizar para tratar o prevenir la gripe B.

Los ejemplos de patógenos víricos incluyen adenovirus, virus de Cocksackie, virus del dengue, virus de encefalitis, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus del herpes simple de tipo 1, virus del herpes simple de tipo 2, citomegalovirus, virus del herpes humano de tipo 8, virus de inmunodeficiencia humana, virus de la gripe, virus del

sarampión, virus de las paperas, virus del papiloma humano, virus de parainfluenza, virus de la poliomielitis, virus de las rabias, virus sincitial respiratorio, virus de la rubeola, virus de la varicela-zóster, virus del del Nilo occidental, Dungee y virus de la fiebre amarilla. Los patógenos víricos también pueden incluir virus que provocan infecciones víricas resistentes.

Los fármacos antivíricos son una clase de medicamentos que se utilizan específicamente para tratar las infecciones víricas. La acción antivírica sigue por lo general uno de los siguientes tres mecanismos: interferencia con la capacidad de un virus para infiltrarse en una célula diana (p. ej., amantadina, rimantadina y pleconarilo), inhibición de la síntesis del virus (p. ej., análogos de nucleósidos, p. ej., aciclovir y zidovudina (AZT), e inhibición de la liberación del virus (p. ej., zanamivir y oseltamivir).

Oftalmología

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden utilizar para tratar o prevenir un trastorno oftalmológico. Los ejemplos de trastornos oftalmológicos incluyen edema macular (edema macular diabético y no diabético), formas secas y húmedas de degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular disciforme relacionada con la edad, edema macular cistoide, edema palpebral, edema de retina, retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, uveítis, iritis, vasculitis retinal, endoftalmitis, panoftalmitis, oftalmia metastásica, coroiditis, epitelitis del pigmento retinal, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, episcleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobulbar, queratitis, blefaritis,

desprendimiento de retina exudativo, úlcera córnea, úlcera conjuntival, queratitis numular crónica, enfermedad oftálmica asociada con hipoxia o isquemia, retinopatía de premadurez, retinopatía diabética proliferativa, 5 vasculopatía coroidal polipoidal, proliferación angiomatosa retinal, oclusión de la arteria retinal, oclusión de la vena retinal, enfermedad de Coats, retinopatía vítrea exudativa familiar, arteritis de Takayasu, enfermedad de Eales, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, retinopatía 10 leucémica, síndrome de hiperviscosidad sanguínea, macroglobulinemia, retinopatía asociada con interferones, retinopatía hipertensa, retinopatía por radiación, deficiencia de células madre epiteliales de la córnea y catarata.

15 Otros trastornos oftalmológicos que se pueden tratar utilizando las composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen la retinopatía vítrea proliferativa y el desprendimiento de retina crónico.

Las enfermedades oculares inflamatorias también se 20 pueden tratar utilizando las composiciones farmacéuticas descritas en la presente.

Enfermedad neurodegenerativa

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden utilizar para tratar o prevenir una 25 enfermedad neurodegenerativa. La neurodegeneración es el término genérico para la pérdida progresiva de la estructura o la función de las neuronas, incluida la muerte de las neuronas. Muchas enfermedades neurodegenerativas, que incluyen la enfermedad de Parkinson, Alzheimer y Huntington, 30 se producen como resultado de procesos neurodegenerativos. A medida que la investigación avanza, aparecen muchas

similitudes que relacionan estas enfermedades entre sí a nivel subcelular. El descubrimiento de estas similitudes da la esperanza de que se produzcan avances terapéuticos que podrían mejorar muchas enfermedades de forma simultánea.

5 Existen muchos paralelos entre los diferentes trastornos neurodegenerativos, que incluyen acoplamientos proteicos atípicos, así como también la muerte celular inducida.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la pérdida de neuronas y la sinapsis en el córtex cerebral y ciertas
10 regiones subcorticales. Esta pérdida da como resultado una gran atrofia de las regiones afectadas, que incluye la degeneración en el lóbulo temporal y el lóbulo parietal, y partes del córtex frontal y el giro cingulado.

La enfermedad de Huntington provoca astrogliosis y
15 pérdida de las neuronas espinosas medianas. Las áreas del cerebro se ven afectadas según su estructura y los tipos de neuronas que contienen, y se reduce su tamaño a medida que pierden células acumulativamente. Las áreas afectadas se encuentran principalmente en el cuerpo estriado, pero
20 también en las cortezas frontal y temporal. Los núcleos subtalámicos del cuerpo estriado envían señales de control al globo pálido, el cual inicia y modula la moción. Las señales más débiles procedentes de los núcleos subtalámicos provocan de este modo una reducción de la iniciación y la
25 modulación del movimiento, lo cual da como resultado los movimientos característicos del trastorno. Los ejemplos de tratamientos para la enfermedad de Huntington incluyen tetrabenazina, neurolépticos, benzodiazepinas, amantadina, remacemida, ácido valproico, inhibidores selectivos de la
30 recaptación de la serotonina (ISRS), mirtazapina y antipsicóticos.

El mecanismo mediante el cual se pierden las células cerebrales en la enfermedad de Parkinson puede consistir en una acumulación anómala de la proteína alfa-sinucleína unida a la ubiquitina en las células dañadas. El complejo de alfa-sinucleína-ubiquitina no se puede dirigir hacia el proteosoma. Esta acumulación de la proteína forma inclusiones citoplásmicas proteináceas denominadas cuerpos de Lewy. Las investigaciones más recientes sobre la patogénesis de la enfermedad han mostrado que la muerte de las neuronas dopaminérgicas debida a la alfa-sinucleína se debe a un defecto en la maquinaria que transporta las proteínas entre dos orgánulos celulares principales - el retículo endoplasmático (RE) y el aparato de Golgi. Ciertas proteínas, como Rab1, pueden invertir este defecto provocado por la alfa-sinucleína en modelos con animales. Los ejemplos de terapias para la enfermedad de Parkinson incluyen levodopa, agonistas de la dopamina tales como y que incluyen bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, piribedilo, cabergolina, apomorfina y lisurida, inhibidores de dopa descarboxilato, inhibidores de MAO-B tales como selegileno y rasagileno, anticolinérgicos y amantadina.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA/enfermedad de Lou Gehrig) es una enfermedad que tiene como diana selectiva la degeneración de las neuronas motrices. Los ejemplos de terapias para ELA incluyen riluzol, baclofeno, diazepam, trihexifenidilo y amitriptilina.

Otros ejemplos de agentes terapéuticos neurodegenerativos incluyen oligonucleótidos antisentido y células madre.

30 *Curación de heridas*

Las heridas representan un tipo de afección que se caracteriza por daños en tejidos o células. La curación de las heridas es una vía dinámica que conduce de forma óptima a la restauración de la integridad y la función del tejido.

5 El proceso de curación de las heridas consiste en tres fases que se superponen. La primera fase es una fase inflamatoria, que se caracteriza por la homeostasis, agregación de plaquetas y desgranulación. Las plaquetas, como primera respuesta, liberan múltiples factores de crecimiento para reclutar células inmunitarias, células epiteliales y células

10 endoteliales. La fase inflamatoria se produce normalmente durante los días 0-5. El segundo estadio de la curación de heridas es la fase proliferativa, durante la cual los macrófagos y granulocitos invaden la herida. La infiltración de fibroblastos empieza a producir colágeno. Las

15 características principales de esta fase son la epitelialización, angiogénesis, formación de tejido de granulación y producción de colágeno. La fase proliferativa se produce normalmente durante los días 3-14. La tercera

20 fase es la fase de remodelación, donde se produce la formación de la matriz. Los fibroblastos, células epiteliales y células endoteliales siguen produciendo colágeno y colagenasa, así como también metaloproteasas de la matriz (MMP) para llevar a cabo la remodelación. Se

25 produce la reticulación del colágeno y la herida experimenta una contracción. La fase de remodelación se produce normalmente desde el día 7 hasta al cabo de un año.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden utilizar para fomentar la curación de las

30 heridas (p. ej., fomentar o acelerar el cierre de las heridas y/o la curación de las heridas, mitigar la fibrosis de la

cicatriz del tejido de la herida y/o alrededor de ella, inhibir la apoptosis de las células que rodean la herida o que están próximas a ella). De este modo, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para fomentar la curación de las heridas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica descrita en la presente. El método no consigue necesariamente la curación o el cierre completo de la herida; es suficiente que el método fomente cualquier grado de cierre de la herida. En este sentido, el método se puede emplear solo o adjunto con otros métodos para curar tejido herido.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden utilizar para tratar heridas durante la fase inflamatoria (o inicial), durante la fase de curación de heridas proliferativa (o media) o durante la fase de curación de heridas de remodelación (o tardía).

En algunas realizaciones, el sujeto que necesita curar heridas es un ser humano o un animal, por ejemplo, un perro, un gato, un caballo, un cerdo o un roedor tal como un ratón.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente útiles para la curación de heridas se administran por vía tópica, por ejemplo, cerca del sitio de la herida, o por vía sistémica.

Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica descrita en la presente se puede administrar (opcionalmente combinada con otros agentes) al sitio de la herida recubriendo la herida o aplicando una venda, un material de empaquetamiento, puntos de sutura, etc., que hayan sido recubiertos o tratados con el compuesto o la composición que se describe en la presente.

En este sentido, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden formular para administración tópica con el fin de tratar heridas superficiales. Las formulaciones tópicas incluyen las que se han de suministrar a través de la boca (bucales) y a la piel, por ejemplo, una capa de piel (es decir, la epidermis, dermis y/o capa subcutánea), que se pone en contacto con la composición farmacéutica descrita en la presente. Se pueden utilizar sistemas de suministro tópico para administrar formulaciones tópicas de los compuestos y las composiciones que se describen en la presente.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden administrar en el punto de la herida o cerca de este mediante, por ejemplo, la inyección de una solución, inyección de una formulación de liberación prolongada o la introducción de un implante biodegradable que comprenda el compuesto o la composición que se describe en la presente.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden utilizar para tratar heridas graves o heridas crónicas. Una herida crónica se produce cuando el proceso reparador normal se ve interrumpido. Las heridas crónicas se pueden desarrollar a partir de lesiones graves como resultado de infecciones persistentes no reconocidas o un tratamiento primario inadecuado. A pesar de ello, en la mayoría de los casos, las lesiones crónicas representan el estadio final de una rotura progresiva del tejido debida a una enfermedad vascular metabólica, arterial o venosa, llagas provocadas por presión, daños provocados por radiación o tumores.

En las heridas crónicas, la curación no se produce debido a varios motivos, que incluyen una circulación

inadecuada en las úlceras diabéticas, necrosis significativa, por ejemplo en quemaduras, e infecciones. En estas heridas crónicas, la fase de recuperación o viabilidad suele ser el paso limitante de la velocidad. Las células ya
5 no son viables y, por lo tanto, la fase de recuperación inicial se ve prolongada debido a un entorno del lecho de la herida desfavorable.

Las heridas crónicas incluyen, sin carácter limitante, las siguientes: lesiones cutáneas isquémicas crónicas,
10 úlceras esclerodérmicas; úlceras arteriales; úlceras de pies debidas a la diabetes; úlceras provocadas por presión; úlceras venosas; heridas de las extremidades inferiores que no se curan; úlceras debidas a afecciones inflamatorias; y/o heridas de larga duración. Otros ejemplos de heridas crónicas
15 incluyen úlceras crónicas, heridas diabéticas, heridas provocadas por neuropatía diabética, insuficiencias venosas e insuficiencias arteriales, y heridas provocadas por presión y quemaduras debidas al frío y al calor. Otros ejemplos más de heridas crónicas incluyen úlceras crónicas,
20 heridas diabéticas, heridas provocadas por neuropatía diabética, insuficiencias venosas, insuficiencias arteriales y heridas provocadas por presión.

Las heridas graves incluyen, sin carácter limitante, heridas posquirúrgicas, laceraciones, hemorroides y fisuras.
25 En una realización particular, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden utilizar para curar heridas diabéticas o acelerar la curación de úlceras de piernas y pies secundarias debidas a la diabetes o isquemia en un sujeto.

30 En una realización, la herida es una herida superficial. En otra realización, la herida es una herida quirúrgica (p.

ej., herida quirúrgica abdominal o gastrointestinal). En una realización adicional, la herida es una quemadura. En otra realización más, la herida es el resultado de la exposición a radiación.

5 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente también se pueden utilizar para la curación de heridas diabéticas, la curación de heridas gastrointestinales o la curación de una adhesión debida, por ejemplo, a una operación.

10 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente también se pueden utilizar para curar heridas que son secundarias respecto a otra enfermedad. Por ejemplo, en enfermedades cutáneas inflamatorias, tales como la psoriasis y la dermatitis, existen numerosos incidentes de lesiones
15 cutáneas que son secundarios respecto a la enfermedad y que son provocados por el agrietamiento profundo de la piel o por rascarse la piel. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden utilizar para curar heridas que son secundarias respecto a estas enfermedades,
20 por ejemplo, enfermedades cutáneas inflamatorias tales como la psoriasis y la dermatitis.

En una realización adicional, la herida es una herida interna. En un aspecto específico, la herida interna es una herida crónica. En otro aspecto específico, la herida es una
25 herida vascular. En otro aspecto específico más, la herida interna es una úlcera. Los ejemplos de heridas internas incluyen, sin carácter limitante, fístulas y heridas internas asociadas con cirugía cosmética, indicaciones internas, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, suturas
30 quirúrgicas internas y fijación esquelética. Otros ejemplos de heridas internas incluyen, sin carácter limitante,

fístulas y heridas internas asociadas con cirugía cosmética, indicaciones internas, suturas quirúrgicas internas y fijación esquelética.

Los ejemplos de heridas incluyen, sin carácter
5 limitante, abrasiones, avulsiones, heridas por explosión (es decir, un neumotórax abierto), heridas por quemaduras, contusiones, heridas de bala, heridas por incisión, heridas abiertas, heridas penetrantes, heridas perforantes, heridas por punción, heridas por sedal, heridas de puñaladas, heridas
10 quirúrgicas, heridas subcutáneas, lesiones diabéticas o heridas tangenciales. Otros ejemplos de heridas que se pueden tratar con las composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen afecciones o heridas graves tales como quemaduras térmicas, quemaduras químicas, quemaduras por
15 radiación, quemaduras provocadas por la exposición excesiva a radiación ultravioleta (es decir, quemaduras del sol); daños a tejidos corporales tales como el perineo como resultado del parto; lesiones sostenidas durante procedimientos médicos tales como episiotomías; lesiones
20 inducidas por traumatismos que incluyen cortes, incisiones, excoriaciones; lesiones sostenidas procedentes de accidentes; lesiones posquirúrgicas, así como también afecciones crónicas tales como úlceras provocadas por presión, úlceras provocadas por estar en la cama, afecciones
25 relacionadas con la diabetes y una circulación deficiente, y todos los tipos de acné. Además, la herida puede incluir dermatitis tal como impétigo, intertrigo, foliculitis y eccema, heridas tras cirugía dental; enfermedad periodontal; heridas tras un traumatismo; y heridas asociadas con un
30 tumor. Otros ejemplos más de heridas incluyen mordeduras de animales, enfermedad arterial, mordeduras y picaduras de

insectos, infecciones óseas, injertos de piel/músculo comprometidos, gangrena, laceraciones y desgarros de la piel, envejecimiento de la piel, incisiones quirúrgicas, que incluyen heridas quirúrgicas que no se curan o que se curan
5 lentamente, hemorragia intracerebral, aneurisma, astenia dérmica e infecciones postoperatorias.

En realizaciones preferidas, la herida se selecciona del grupo constituido por una herida por quemadura, una herida por incisión, una herida abierta, una herida
10 quirúrgica o posquirúrgica, una lesión diabética, una quemadura térmica, una quemadura química, una quemadura por radiación, una úlcera por presión, una úlcera provocada por estar en la cama, y una afección relacionada con la diabetes o una circulación deficiente. En más realizaciones
15 preferidas, la herida se selecciona del grupo constituido por una herida por incisión, una herida abierta, una herida quirúrgica o posquirúrgica, una lesión diabética, una úlcera por presión, una úlcera provocada por estar en la cama, y una afección o herida relacionada con la diabetes o una
20 circulación deficiente.

En algunas realizaciones, la herida se selecciona del grupo constituido por una herida por quemadura no provocada por radiación, una herida por incisión, una herida abierta, una herida quirúrgica o posquirúrgica, una lesión diabética,
25 una quemadura térmica, una quemadura química, una úlcera por presión, una úlcera provocada por estar en la cama, y una afección relacionada con la diabetes o una circulación deficiente. En algunas realizaciones, la herida se selecciona del grupo constituido por una herida por incisión,
30 una herida abierta, una herida quirúrgica o posquirúrgica, una lesión diabética, una úlcera por presión, una úlcera

provocada por estar en la cama, y una afección relacionada con la diabetes o una circulación deficiente.

La presente exposición también se refiere a métodos y composiciones farmacéuticas para reducir la formación de cicatrices durante la curación de heridas en un sujeto. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden administrar directamente a la herida o a las células próximas a la herida en una cantidad eficaz para reducir la formación de cicatrices en y/o alrededor de la herida. De este modo, en algunas realizaciones, se proporciona un método para reducir la formación de cicatrices durante la curación de heridas en un sujeto, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica descrita en la presente.

La herida puede incluir cualquier lesión en cualquier porción del cuerpo de un sujeto. De acuerdo con las realizaciones, se proporcionan métodos para mejorar, reducir o disminuir la formación de cicatrices en un sujeto que ha padecido una lesión por quemadura. De acuerdo con realizaciones preferidas, se proporcionan métodos para tratar, reducir la incidencia de o reducir la probabilidad de desarrollar cicatrices hipertróficas en un sujeto que ha padecido una herida o lesión grave o crónica.

Otros trastornos

Las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente también se pueden utilizar para tratar trastornos de fibrosis y crecimiento tisular anómalo, que incluyen cardiomiopatía dilatativa, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, glomerulonefritis y otros trastornos renales.

Terapia de radiación combinada

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente son útiles como radiosensibilizadores. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden administrar combinadas con terapia de radiación. La terapia de radiación es el uso médico de radiación de alta energía (p. ej., rayos X, rayos gamma, partículas cargadas) para reducir el tamaño de los tumores y destruir las células malignas, y se utiliza por lo general como parte del tratamiento contra el cáncer. La terapia de radiación destruye las células malignas dañando su ADN.

La terapia de radiación se puede suministrar a un paciente de varias maneras. Por ejemplo, la radiación se puede suministrar a partir de una fuente externa, tal como una máquina situada fuera del cuerpo del paciente, como en una terapia de radiación de haz externo. La terapia de radiación de haz externo para el tratamiento del cáncer utiliza una fuente de radiación que es externa al paciente, normalmente ya sea un radioisótopo, tal como ^{60}Co , ^{137}Cs , o una fuente de rayos X de alta energía, tal como un acelerador lineal. La fuente externa produce un haz colimado que se dirige al interior del paciente en el sitio del tumor. La terapia de radiación de fuente externa evita algunos de los problemas de la terapia de radiación de fuente interna, pero irradia de forma necesaria e indeseable un volumen significativo de tejido sano o no tumoral en el recorrido del haz de radiación junto con el tejido tumoral.

El efecto adverso de irradiar tejido sano se puede reducir, a la vez que se mantiene una dosis determinada de radiación en el tejido tumoral, proyectando el haz de radiación externa en el interior del paciente con varios ángulos de "gantry" convergiendo los haces en el sitio del

tumor. Los elementos de volumen particular de tejido sano, a lo largo del recorrido del haz de radiación, cambian, lo que reduce la dosis total en cada uno de estos elementos de tejido sano durante todo el tratamiento.

5 La irradiación de tejido sano también se puede reducir ajustando la colimación del haz de radiación en la sección transversal general del tumor tomada de forma perpendicular respecto al eje del haz de radiación. Existen numerosos sistemas para producir una colimación circunferencial de este tipo, algunos de los cuales utilizan múltiples
10 obturadores deslizantes, los cuales, por piezas, pueden generar una máscara opaca a la radiación de contorno arbitrario.

 Para la administración de radiación de haz externo, la
15 cantidad puede ser de fracciones de al menos aproximadamente 1 Gray (Gy) al menos una vez cada dos días hasta obtener un volumen de tratamiento. En una realización particular, la radiación se administra en fracciones de al menos aproximadamente 2 Gray (Gy) al menos una vez al día hasta
20 obtener un volumen de tratamiento. En otra realización particular, la radiación se administra en fracciones de al menos aproximadamente 2 Gray (Gy) al menos una vez al día hasta obtener un volumen de tratamiento durante cinco días consecutivos a la semana. En otra realización particular, la
25 radiación se administra en fracciones de 10 Gy cada dos días, tres veces a la semana hasta obtener un volumen de tratamiento. En otra realización particular, se administra un total de al menos aproximadamente 20 Gy a un paciente que lo necesite. En otra realización particular, se administran
30 al menos aproximadamente 30 Gy a un paciente que lo necesite.

En otra realización particular, se administran al menos aproximadamente 40 Gy a un paciente que lo necesite.

Normalmente, el paciente recibe una terapia de haz externo cuatro o cinco veces a la semana. Un curso entero de
5 tratamiento normalmente dura desde una hasta siete semanas, dependiendo del tipo de cáncer y el objetivo del tratamiento. Por ejemplo, un paciente puede recibir una dosis de 2 Gy/día durante 30 días.

La terapia de radiación interna es una terapia de
10 radiación localizada, lo que significa que la fuente de radiación se sitúa en el sitio del tumor o área afectada. La terapia de radiación interna se puede suministrar colocando una fuente de radiación dentro o al lado del área que requiere tratamiento. La terapia de radiación interna
15 también se denomina braquiterapia. La braquiterapia incluye tratamiento intercavitario y tratamiento intersticial. En el tratamiento intercavitario, se colocan recipientes que contienen las fuentes radiactivas en o cerca del tumor. Las fuentes se colocan en las cavidades corporales. En el
20 tratamiento intersticial, las fuentes radiactivas se colocan en el interior del tumor. Estas fuentes radiactivas pueden permanecer en el paciente de forma permanente. Normalmente, las fuentes radiactivas se retiran del paciente después de varios días. Las fuentes radiactivas se encuentran
25 contenidas en recipientes.

Existen varios métodos para administrar un agente radiofarmacéutico. Por ejemplo, el agente radiofarmacéutico se puede administrar mediante un suministro dirigido o mediante un suministro sistémico de conjugados radiactivos
30 dirigidos, tal como un anticuerpo radiomarcado, un péptido radiomarcado y un sistema de suministro de liposomas. En una

realización particular de suministro dirigido, el agente farmacéutico radiomarcado puede ser un anticuerpo radiomarcado. Remítase, por ejemplo, a Ballangrud A. M., et al. *Cancer Res.*, 2001; 61:2008-2014 y Goldenber, D.M. *J. Nucl. Med.*, 2002; 43(5):693-713, cuyo contenido se incorpora a la presente por referencia.

En otra realización particular del suministro dirigido, el agente radiofarmacéutico se puede administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. Remítase, por ejemplo, a Emfietzoglou D, Kostarelos K, Sgouros G. *An analytical dosimetry study for the use of radionuclide-liposome conjugates in internal radiotherapy. J Nucl Med* 2001; 42:499-504, cuyo contenido se incorpora a la presente por referencia.

En otra realización particular más del suministro dirigido, el agente farmacéutico radiomarcado puede ser un péptido radiomarcado. Remítase, por ejemplo, a Weiner RE, Thakur ML. *Radiolabeled peptides in the diagnosis and therapy of oncological diseases. Appl Radiat Isot* noviembre de 2002;57(5):749-63, cuyo contenido se incorpora a la presente por referencia.

Además del suministro dirigido, se puede utilizar la braquiterapia para suministrar el agente radiofarmacéutico al sitio diana. La braquiterapia es una técnica que pone las fuentes de radiación tan cerca como sea posible del sitio del tumor. A menudo la fuente se inserta directamente en el tumor. Las fuentes radiactivas pueden adoptar la forma de

alambres, semillas o varillas. Por lo general, se utiliza cesio, iridio o yodo.

La terapia de radiación sistémica es otro tipo de terapia de radiación e implica el uso de sustancias radiactivas en la sangre. La terapia de radiación sistémica es una forma de terapia dirigida. En la terapia de radiación sistémica, normalmente un paciente ingiere o recibe una inyección de una sustancia radiactiva, tal como yodo radiactivo o una sustancia radiactiva unida a un anticuerpo monoclonal.

Un "agente radiofarmacéutico", tal como se define en la presente, se refiere a un agente farmacéutico que contiene al menos un radioisótopo que emite radiación. Los agentes radiofarmacéuticos se utilizan de forma rutinaria en medicina nuclear para el diagnóstico y/o la terapia de varias enfermedades. El agente farmacéutico radiomarcado, por ejemplo, un anticuerpo radiomarcado, contiene un radioisótopo (RI) que actúa como fuente de radiación. Según se contempla en la presente, el término "radioisótopo" incluye radioisótopos metálicos y no metálicos. El radioisótopo se selecciona en función de la aplicación médica de los agentes farmacéuticos radiomarcados. Cuando el radioisótopo es un radioisótopo metálico, normalmente se emplea un agente quelante para unir el radioisótopo metálico al resto de la molécula. Cuando el radioisótopo es un radioisótopo no metálico, normalmente el radioisótopo no metálico se une directamente, o mediante un conector, al resto de la molécula.

Un "radioisótopo metálico", tal como se utiliza en la presente, es cualquier radioisótopo metálico adecuado útil en un procedimiento terapéutico o diagnóstico *in vivo* o *in*

vitro. Los radioisótopos metálicos adecuados incluyen, sin carácter limitante: Actinio-225, Antimonio-124, Antimonio-125, Arsénico-74, Bario-103, Bario-140, Berilio-7, Bismuto-206, Bismuto-207, Bismuto-212, Bismuto-213, Cadmio-109, Cadmio-115m, Calcio-45, Cerio-139, Cerio-141, Cerio-144, Cesio-137, Cromo-51, Cobalto-55, Cobalto-56, Cobalto-57, Cobalto-58, Cobalto-60, Cobalto-64, Cobre-60, Cobre-62, Cobre-64, Cobre-67, Erblio-169, Europio-152, Galio-64, Galio-67, Galio-68, Gadolinio-153, Gadolinio-157, Oro-195, Oro-199, Hafnio-175, Hafnio-175-181, Holmio-166, Indio-110, Indio-111, Iridio-192, Hierro-55, Hierro-59, Criptón-85, Plomo-203, Plomo-210, Lutecio-177, Manganese-54, Mercurio-197, Mercurio-203, Molibdeno-99, Neodimio-147, Neptunio-237, Níquel-63, Niobio-95, Osmio-185+191, Paladio-103, Paladio-109, Platino-195m, Praseodimio-143, Prometio-147, Prometio-149, Protactinio-233, Radio-226, Renio-186, Renio-188, Rubidio-86, Rutenio-97, Rutenio-103, Rutenio-105, Rutenio-106, Samario-153, Escandio-44, Escandio-46, Escandio-47, Selenio-75, Plata-110m, Plata-111, Sodio-22, Estroncio-85, Estroncio-89, Estroncio-90, Azufre-35, Tántalo-182, Tecnecio-99m, Telurio-125, Telurio-132, Talio-204, Torio-228, Torio-232, Talio-170, Estaño-113, Estaño-114, Estaño-117m, Titanio-44, Tungsteno-185, Vanadio-48, Vanadio-49, Yterbio-169, Ytrio-86, Ytrio-88, Ytrio-90, Ytrio-91, Zinc-65, Zirconio-89 y Zirconio-95.

Un "radioisótopo no metálico", tal como se utiliza en la presente, es cualquier radioisótopo no metálico adecuado útil en un procedimiento terapéutico o diagnóstico *in vivo* o *in vitro*. Los radioisótopos no metálicos adecuados incluyen, sin carácter limitante: Yodo-131, Yodo-125, Yodo-

123, Fósforo-32, Astat-211, Flúor-18, Carbono-11, Oxígeno-15, Bromo-76 y Nitrógeno-13.

La identificación del isótopo más adecuado para la radioterapia requiere sopesar varios factores. Estos incluyen la retención y recaptación del tumor, el aclaramiento sanguíneo, la tasa de suministro de radiación, la semivida y actividad específica del radioisótopo y la viabilidad de la producción a gran escala del radioisótopo de un modo económico. El punto clave para un agente radiofarmacéutico terapéutico es que suministre la cantidad requerida de dosis de radiación a las células tumorales y que consiga un efecto citotóxico o tumoricida a la vez que no provoque efectos secundarios que no se puedan controlar.

Es preferible que la semivida física del radioisótopo terapéutico sea similar a la semivida biológica del agente radiofarmacéutico en el sitio del tumor. Por ejemplo, si la semivida del radioisótopo es demasiado corta, gran parte de la descomposición se habrá producido antes de que el agente radiofarmacéutico haya alcanzado la relación máxima de diana/referencia. Por otro lado, una semivida demasiado larga podría provocar una dosis de radiación innecesaria en tejidos normales. Idealmente, el radioisótopo debería tener una semivida suficientemente larga para obtener una tasa de dosis mínima y para irradiar todas las células durante las fases más sensibles de radiación del ciclo celular. Además, la semivida de un radioisótopo debe ser suficientemente larga para permitir un tiempo adecuado de fabricación, salida y transporte.

Otras consideraciones prácticas a la hora de seleccionar un radioisótopo para una aplicación determinada en la terapia tumoral son la disponibilidad y la calidad. La

pureza debe ser suficiente y reproducible, ya que cantidades traza de impurezas pueden afectar al radiomarcaje y la pureza radioquímica del agente radiofarmacéutico.

Los sitios receptores diana en los tumores están
5 normalmente limitados en número. En este sentido, se prefiere que el radioisótopo tenga una actividad específica elevada. La actividad específica depende principalmente del método de producción. Los contaminantes que sean metales traza se deben minimizar ya que suelen competir con el radioisótopo por el
10 agente quelante y sus complejos metálicos compiten por la unión al receptor con el agente quelado radiomarcado.

El tipo de radiación que es adecuado para ser utilizado en los métodos de la presente invención puede variar. Por ejemplo, la radiación puede ser de naturaleza
15 electromagnética o particulada. La radiación electromagnética útil en la práctica de esta invención incluye, sin carácter limitante, los rayos X y rayos gamma. La radiación particulada útil en la práctica de esta invención incluye, sin carácter limitante, haces de
20 electrones (partículas beta), haces de protones, haces de neutrones, partículas alfa y mesones pi negativos. La radiación se puede suministrar utilizando métodos y aparatos de tratamiento radiológico convencionales y mediante métodos intraoperativos y estereotácticos. Se puede consultar una
25 discusión adicional sobre los tratamientos de radiación adecuados para ser utilizados en la práctica de esta invención en Steven A. Leibel *et al.*, *Textbook of Radiation Oncology* (1998) (publ. W. B. Saunders Company) y en particular en los Capítulos 13 y 14. La radiación también se
30 puede suministrar mediante otros métodos tales como el suministro dirigido, por ejemplo, mediante "semillas"

radiactivas o mediante un suministro sistémico de conjugados radiactivos dirigidos. J. Padawer et al., *Combined Treatment with Radioestradiol lucanthone in Mouse C3HBA Mammary Adenocarcinoma and with Estradiol lucanthone in an Estrogen Bioassay*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7:347-357 (1981). Se pueden utilizar otros métodos de suministro de radiación en la práctica de esta invención.

Para la terapia tumoral, se han investigado agentes emisores de partículas tanto α como β . Las partículas alfa son agentes citotóxicos particularmente buenos debido a que disipan una gran cantidad de energía dentro de uno o dos diámetros celulares. Los emisores de partículas β tienen un intervalo de penetración relativamente largo (2-12 mm en el tejido) dependiendo del nivel de energía. La penetración de intervalo largo es particularmente importante para tumores sólidos que tienen un flujo sanguíneo heterogéneo y/o expresión de receptores. Los emisores de partículas β proporcionan una distribución de dosis más homogénea incluso cuando se encuentran distribuidos de forma heterogénea en el tejido diana.

En una realización particular, las cantidades terapéuticamente eficaces de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se administran combinadas con una cantidad terapéuticamente eficaz de una terapia de radiación para tratar el cáncer (p. ej., cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón microcítico). La cantidad de radiación necesaria puede ser determinada por un experto en la técnica en función de dosis conocidas para un tipo particular de cáncer. Remítase, por ejemplo, a *Cancer Medicine* 5.^a ed., editado por R.C. Bast et al., julio de 2000, BC Decker.

Métodos sintéticos

En la presente también se proporcionan métodos sintéticos para preparar formas cristalinas (p. ej., formas cristalinas únicas tales como la Forma cristalina única A y la Forma cristalina única D) de Selinexor.

5 Una séptima realización proporciona un método para preparar una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ
10 seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° . El método comprende:

(a) suspender la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o
15 D del compuesto de Fórmula estructural I, en isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua para formar una suspensión densa, donde la Forma cristalina única D se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 10.9° , 18.3° y
20 21.9° , la Forma cristalina única B se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 9.4° , 11.1° , 16.5° , 18.3° y 18.8° , y la Forma cristalina única C se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en ángulos 2θ seleccionados
25 entre 3.7° , 11.2° , 12.1° y 18.6° ;

(b) calentar la suspensión densa hasta una temperatura inferior o igual a aproximadamente 70°C para formar una segunda suspensión densa o una solución;

(c) enfriar la segunda suspensión densa o la solución
30 y añadir agua a la segunda suspensión densa o la solución,

para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A del compuesto de Fórmula estructural I; y

(d) aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A,

5 para preparar de este modo una composición que comprende partículas de la Forma cristalina única A del compuesto de Fórmula estructural I. Las características y características alternativas de la Forma cristalina única A y las Formas cristalinas únicas B, C y D, que incluyen características
10 alternativas de DRXP, CDB y/o ATG, son como se han descrito anteriormente respecto a las realizaciones primera y segunda, respectivamente. Los valores y valores alternativos para $d(0.9)$, $d(0.5)$ y $d(0.1)$, y relaciones de estos, así como también las características de la distribución de
15 tamaños de partícula (p. ej., unimodal, normal) de las partículas de la Forma cristalina única A, son como se han descrito en la quinta realización o cualquier aspecto de esta.

En algunos aspectos de la séptima realización, las
20 partículas sólidas de la Forma cristalina A tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada por un $d(0.9)$ de 70 micras o inferior. En algunos aspectos de la séptima realización, las partículas sólidas de la Forma cristalina A tienen una distribución de tamaños de partícula
25 unimodal caracterizada por un $d(0.9)$ de 100 micras o inferior.

En algunos aspectos de la séptima realización, la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las
30 formas cristalinas únicas del compuesto de Fórmula

estructural I, se suspende en una mezcla de isopropanol y agua en el paso (a).

En algunos aspectos de la séptima realización, la relación de isopropanol respecto a agua en volumen en la
5 mezcla de isopropanol y agua es de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 4, por ejemplo, de aproximadamente 1.

En algunos aspectos de la séptima realización, la Forma cristalina única B, C o D de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas
10 únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, se suspende en una cantidad de isopropanol o mezcla de isopropanol y agua de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 partes en peso respecto a la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que
15 comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, por ejemplo, de aproximadamente 6 a aproximadamente 7 partes en peso respecto a la Forma cristalina única B, C o D, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o
20 D del compuesto de Fórmula estructural I.

En algunos aspectos de la séptima realización, la suspensión densa se calienta hasta una temperatura inferior o igual a aproximadamente 50 °C. En algunos aspectos de la séptima realización, la suspensión densa se calienta hasta
25 una temperatura de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 70 °C o de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 50 °C. En algunos aspectos de la séptima realización, la suspensión densa se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 70 °C.

30 En algunos aspectos de la séptima realización, la segunda suspensión densa o la solución se enfría hasta de

aproximadamente 0 °C a aproximadamente 55 °C. Por ejemplo, la segunda suspensión densa o la solución se enfría hasta de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C, hasta de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 20 °C o hasta de
5 aproximadamente 45 °C a aproximadamente 50 °C.

En algunos aspectos de la séptima realización, se añade agua a la segunda suspensión densa o la solución en una cantidad de aproximadamente 5 partes en peso a aproximadamente 15 partes en peso respecto a la Forma
10 cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I. Por ejemplo, se añade agua a la segunda suspensión densa o la solución en una cantidad de
15 aproximadamente 7 partes en peso a aproximadamente 10 partes en peso o de aproximadamente 10 partes en peso respecto a la Forma cristalina B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula
20 estructural I.

El hecho de aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A se lleva a cabo normalmente mediante filtración y, opcionalmente, lavando los sólidos filtrados con un disolvente (p. ej., un disolvente enfriado), aunque en la
25 técnica se conocen otros medios para aislar las partículas sólidas. Otros medios para aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A incluyen, sin carácter limitante, destilar el líquido presente en la segunda suspensión densa o la solución para separarlo de las partículas sólidas o de
30 otro modo secar las partículas sólidas de la Forma cristalina A, por ejemplo, calentando la segunda suspensión densa o la

solución, sometiendo la segunda suspensión densa o la solución a presión reducida (p. ej., al vacío) o cualquier combinación de lo anterior.

Una octava realización proporciona un método para
5 preparar una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° . El método
10 comprende:

(a) suspender la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, en isopropanol o
15 una mezcla de isopropanol y agua para formar una suspensión densa, donde la Forma cristalina única D se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 10.9° , 18.3° y 21.9° , la Forma cristalina única B se caracteriza por al
20 menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 9.4° , 11.1° , 16.5° , 18.3° y 18.8° , y la Forma cristalina única B se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 11.2° , 12.1° y 18.6° ;

25 (b) calentar la suspensión densa hasta una temperatura inferior o igual a aproximadamente 70°C para formar una segunda suspensión densa o una solución;

(c) añadir agua a la segunda suspensión densa o la solución y enfriar la segunda suspensión densa o la solución,
30 y formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A del compuesto de Fórmula estructural I; y

(d) aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A,

para preparar de este modo una composición que comprende partículas de la Forma cristalina única A del compuesto de
5 Fórmula estructural I. Las características y características alternativas de la Forma cristalina única A y las Formas cristalinas únicas B, C y D, que incluyen características alternativas de DRXP, CDB y/o ATG, son como se han descrito anteriormente respecto a las realizaciones primera y
10 segunda, respectivamente. Los valores y valores alternativos para $d(0.9)$, $d(0.5)$ y $d(0.1)$, y relaciones de estos, así como también las características de la distribución de tamaños de partícula (p. ej., unimodal, normal) de las partículas de la Forma cristalina única A, son como se han
15 descrito en la quinta realización o cualquier aspecto de esta.

En algunos aspectos de la octava realización, las partículas sólidas de la Forma cristalina A tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada
20 por un $d(0.9)$ de 70 micras o inferior. En algunos aspectos de la octava realización, las partículas sólidas de la Forma cristalina A tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada por un $d(0.9)$ de 100 micras o inferior.

25 En algunos aspectos de la octava realización, la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las formas cristalinas únicas del compuesto de Fórmula estructural I, se suspende en una mezcla de isopropanol y
30 agua en el paso (a).

En algunos aspectos de la octava realización, la relación de isopropanol respecto a agua en volumen en la mezcla de isopropanol y agua es de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 4, por ejemplo, de aproximadamente 1.

5 En algunos aspectos de la octava realización, la Forma cristalina única B, C o D de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, se suspende en una cantidad de isopropanol o mezcla de
10 isopropanol y agua de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 partes en peso respecto a la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, por ejemplo, de
15 aproximadamente 6 a aproximadamente 7 partes en peso respecto a la Forma cristalina única B, C o D, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I.

En algunos aspectos de la octava realización, la
20 suspensión densa se calienta hasta una temperatura inferior o igual a aproximadamente 50 °C. En algunos aspectos de la octava realización, la suspensión densa se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 70 °C o de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 50 °C. En
25 algunos aspectos de la séptima realización, la suspensión densa se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 70 °C.

En algunos aspectos de la octava realización, la segunda suspensión densa o la solución se enfría hasta de
30 aproximadamente 0 °C a aproximadamente 55 °C. Por ejemplo, la segunda suspensión densa o la solución se enfría hasta de

aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C, hasta de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 20 °C o hasta de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 50 °C.

En algunos aspectos de la octava realización, se añade
5 agua a la segunda suspensión densa o la solución en una cantidad de aproximadamente 5 partes en peso a aproximadamente 15 partes en peso respecto a la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las
10 Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I. Por ejemplo, se añade agua a la segunda suspensión densa o la solución en una cantidad de aproximadamente 7 partes en peso a aproximadamente 10 partes en peso o de aproximadamente 10 partes en peso respecto a la
15 Forma cristalina D, o la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I.

El hecho de aislar las partículas sólidas de la Forma
20 cristalina A se lleva a cabo normalmente mediante filtración y, opcionalmente, lavando los sólidos filtrados con un disolvente (p. ej., un disolvente enfriado), aunque en la técnica se conocen otros medios para aislar las partículas sólidas. Otros medios para aislar las partículas sólidas de
25 la Forma cristalina A incluyen, sin carácter limitante, destilar el líquido presente en la segunda suspensión densa o la solución para separarlo de las partículas sólidas o de otro modo secar las partículas sólidas de la Forma cristalina A, por ejemplo, calentando la segunda suspensión densa o la
30 solución, sometiendo la segunda suspensión densa o la

solución a presión reducida (p. ej., al vacío) o cualquier combinación de lo anterior.

Una novena realización proporciona un método para preparar una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° . El método comprende: calentar la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o madurar la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, en un sistema de disolventes e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o secar la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A; o cualquier combinación de lo anterior; y aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A, para preparar de este modo la Forma cristalina única A del compuesto de Fórmula estructural I. Las características y características alternativas de las Formas cristalinas únicas A, B, C y D, que incluyen características alternativas de DRXP, CDB y/o ATG, son como se han descrito anteriormente respecto a las realizaciones primera, segunda, tercera y cuarta, respectivamente. Los valores y valores

alternativos para d(0.9), d(0.5) y d(0.1), y relaciones de estos, así como también las características de la distribución de tamaños de partícula (p. ej., unimodal, normal) de las partículas de la Forma cristalina única A,
5 son como se han descrito en la quinta realización o cualquier aspecto de esta.

En algunos aspectos de la novena realización, el método comprende:

calentar una mezcla que comprende dos o más formas
10 cristalinas del compuesto de Fórmula estructural I e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A;
o

madurar una mezcla que comprende dos o más formas
cristalinas del compuesto de Fórmula estructural I en un
15 sistema de disolventes e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o

secar una mezcla que comprende dos o más formas
cristalinas del compuesto de Fórmula estructural I, para
obtener de este modo partículas sólidas de la Forma
20 cristalina A; o

cualquier combinación de lo anterior.

En algunos aspectos de este aspecto, la mezcla comprende dos o más formas cristalinas seleccionadas entre la Forma A, Forma B, Forma C o Forma D, más específicamente, dos o más
25 formas cristalinas seleccionadas entre la Forma B, Forma C o Forma D. En algunos aspectos de este aspecto, una de las dos o más formas cristalinas es la Forma B, Forma C o Forma D. En algunos aspectos de este aspecto, la mezcla no comprende la Forma A.

30 En aspectos alternativos de la novena realización, el método comprende:

calentar la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o madurar la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I en un sistema de disolventes e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o secar la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A; o cualquier combinación de lo anterior. En algunos aspectos de este aspecto, la forma cristalina única es la Forma B. En otros aspectos de este aspecto, la forma cristalina única es la Forma C. En otros aspectos más de este aspecto, la forma cristalina única es la Forma D.

La expresión "inducir la formación", tal como se utiliza en la presente, incluye cualesquiera condiciones que induzcan la cristalización del compuesto de Fórmula estructural I como la forma cristalina especificada, por ejemplo, la Forma cristalina A o la Forma cristalina D. El hecho de inducir la formación incluye meramente permitir que las partículas sólidas de la forma cristalina especificada precipiten a partir de una solución o suspensión densa, por ejemplo, sin llevar a cabo activamente ningún paso. El hecho de inducir la formación también incluye madurar (p. ej., envejecer, con o sin enfriamiento, y/o ciclar) una solución que comprende un compuesto de Fórmula estructural I en un sistema de disolventes adecuado y/o permitir que una solución que comprende un compuesto de Fórmula estructural I en un sistema de disolventes adecuado se evapore lentamente, con o sin enfriamiento. El hecho de inducir la formación también incluye enfriar el compuesto de Fórmula estructural I o una

solución que incluye el compuesto de Fórmula estructural I. En la técnica se conocen otros métodos para inducir la formación de un sólido cristalino e incluyen, por ejemplo, añadir un núcleo de cristalización y/o utilizar
5 antidisolventes y difusión de vapor. En realizaciones preferidas, el hecho de inducir la formación comprende enfriar el compuesto de Fórmula estructural I o una solución o suspensión densa que incluye el compuesto de Fórmula estructural I en un sistema de disolventes adecuado.

10 La expresión "sistema de disolventes", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un único disolvente o una mezcla de dos o más (normalmente, dos) disolventes diferentes. Los ejemplos de disolventes para un sistema de disolventes incluyen agua y disolventes orgánicos tales
15 como, sin carácter limitante, metanol, *s*-butanol, *m*-butanol, *i*-butanol, éter ciclopentil metílico, éter ciclopentil etílico, heptano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dicloroetano, tolueno, cumeno, éter diisopropílico, anisol, diclorometano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano,
20 *tert*-butanol, 2-propanol, etanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, nitrometano, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, éter *tert*-butil metílico (TBME), cetona isobutil metílica (MIBK), acetato de propilo, acetato de butilo, dimetoxietano, isooctano y propionitrilo.

25 Los sistemas de disolventes preferidos para inducir la formación de la Forma cristalina A incluyen propionitrilo, isopropanol, *n*-propanol, una mezcla de isopropanol y agua y una mezcla de 2-metiltetrahidrofurano e isooctano, heptano, tolueno o acetonitrilo (que comprende una cantidad de
30 acetonitrilo de aproximadamente un 20% o inferior en volumen). Un sistema de disolventes particularmente

preferido para inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A es una mezcla de isopropanol y agua (p. ej., que comprende de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 50% de isopropanol en volumen). El sistema de disolventes para inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A a temperaturas inferiores a 50 °C no debería ser nitrometano, acetonitrilo ni una mezcla de acetonitrilo y un segundo disolvente que comprenda una cantidad superior a aproximadamente un 20% de acetonitrilo en volumen.

Normalmente, cuando la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I se calienta, la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I o la mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I se calienta en un sistema de disolventes, por ejemplo, una mezcla acuosa de isopropanol y agua. A pesar de ello, la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I también se puede calentar en forma pura (en ausencia de disolvente). Un sistema de disolventes preferido para calentar la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I o la mezcla que comprende dos o más formas cristalinas del compuesto de Fórmula estructural I es una mezcla de isopropanol en agua (p. ej., una mezcla que comprende de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 50% de isopropanol en volumen).

El término "madurar", tal como se utiliza en la presente, incluye tanto envejecer la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más formas cristalinas del compuesto de
5 Fórmula estructural I en un sistema de disolventes (con o sin evaporación lenta), por ejemplo, en condiciones sustancialmente constantes (p. ej., presión y temperatura ambiente) durante un periodo de tiempo (p. ej., inferior a 30 minutos, inferior a 1 hora, al menos 30 minutos, al menos
10 1 hora, al menos 4 horas, al menos 12 horas, al menos 1 día, al menos 7 días) y ciclar la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más formas cristalinas del compuesto de Fórmula estructural I en un sistema de disolventes, por
15 ejemplo, entre dos o más temperaturas durante un periodo de tiempo (p. ej., entre temperatura ambiente y 50 °C cada cuatro horas).

Los sistemas de disolventes preferidos para madurar la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula
20 estructural I o una mezcla que comprende dos o más formas cristalinas del compuesto de Fórmula estructural I incluyen acetato de etilo, una mezcla de isopropanol y agua (p. ej., una mezcla que comprende de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 50% de isopropanol en volumen) y una
25 mezcla de etanol y agua.

La expresión "temperatura ambiente", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una temperatura de aproximadamente 16 °C a aproximadamente 25 °C.

La expresión "condiciones ambientales", tal como se
30 utiliza en la presente, se refiere a unas condiciones de presión atmosférica y temperatura ambiente.

El hecho de secar la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I se puede conseguir, por ejemplo, destilando cualquier líquido presente a partir de la forma o formas cristalinas sólidas, exponiendo la forma o formas cristalinas sólidas a condiciones ambientales o haciendo pasar una corriente de gas, tal como nitrógeno gaseoso, sobre la forma o formas cristalinas sólidas (e induciendo de este modo la evaporación o desolvatación de cualquier líquido o sustancia volátil atrapada, tal como acetonitrilo), sometiendo la forma o formas cristalinas sólidas a presión reducida (p. ej., al vacío) o cualquier combinación de lo anterior. La Forma cristalina única D, en particular, se puede convertir en la Forma cristalina única A secándola en condiciones en las que se pueda desolvatar el acetonitrilo de la Forma cristalina única D, por ejemplo, sometiendo la Forma cristalina única D a presión reducida (p. ej., al vacío) o exponiendo la Forma cristalina única D a condiciones ambientales o haciendo pasar una corriente de gas sobre la Forma cristalina única D.

Se sobreentiende que, a menudo, en la práctica, los pasos para preparar la Forma cristalina única A de acuerdo con los métodos descritos en la presente implican una combinación de calentamiento, maduración y/o secado. Por ejemplo, cuando una mezcla que comprende dos o más formas cristalinas del compuesto de Fórmula estructural I se envejece, por ejemplo, a 50 °C durante 72 horas hasta un máximo de 1 semana, el método para preparar la Forma cristalina única A comprende calentamiento y maduración. Cuando la Forma cristalina única D del compuesto de Fórmula

estructural I se somete al vacío a 35 °C, el método para preparar la Forma cristalina única A comprende secado y calentamiento.

El hecho de aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A se puede llevar a cabo normalmente mediante filtración y, opcionalmente, lavando los sólidos filtrados con un disolvente (p. ej., un disolvente enfriado), aunque en la técnica se conocen otros medios para aislar partículas sólidas. Otros medios para aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A incluyen, sin carácter limitante, destilar cualquier líquido presente a partir de las partículas sólidas o secar de otro modo las partículas sólidas de la Forma cristalina A, por ejemplo, calentando una suspensión densa o solución que contiene las partículas (para inducir la evaporación de cualquier líquido o sustancia volátil), sometiendo una suspensión densa o solución a presión reducida (p. ej., al vacío), haciendo pasar una corriente de gas (p. ej., nitrógeno) sobre la muestra o cualquier combinación de lo anterior.

Una décima realización proporciona un método para preparar una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma D y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7°, 7.3°, 10.9°, 18.3° y 21.9°. El método comprende:

disolver el compuesto de Fórmula estructural I en un sistema de disolventes que comprende acetonitrilo;

inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I, o la Forma cristalina única B o C del compuesto de Fórmula

estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I; y

aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina B, C o D de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, para preparar de este modo la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I. Las características y características alternativas de la Forma cristalina única D, que incluyen características alternativas de DRXP, CDB y/o ATG, son como se han descrito anteriormente respecto a la segunda realización.

Los sistemas de disolventes preferidos para el método proporcionado por la décima realización incluyen acetonitrilo y mezclas de acetonitrilo y un segundo disolvente seleccionado entre agua, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de etilo o una combinación de los anteriores, que contengan una cantidad superior a un 20% en volumen de acetonitrilo, tal como superior a o de aproximadamente un 40% de acetonitrilo o superior a o de aproximadamente un 95% de acetonitrilo.

En algunos aspectos de la décima realización, el hecho de inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina D comprende enfriar la solución del compuesto de Fórmula estructural I en el sistema de disolventes. Los sistemas de disolventes preferidos para inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina D incluyen acetonitrilo y mezclas de acetonitrilo y un segundo

disolvente seleccionado entre agua, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de etilo o una combinación de los anteriores, que contengan una cantidad superior a un 20% en volumen de acetonitrilo, tal como de al menos o de aproximadamente un
5 40% de acetonitrilo o de al menos o de aproximadamente un 95% de acetonitrilo.

El hecho de aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las
10 Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I se consigue preferentemente mediante filtración y, opcionalmente, lavando los sólidos filtrados con un disolvente (p. ej., un disolvente enfriado). Por ejemplo, la Forma cristalina única D se puede aislar mediante
15 filtración y lavando los sólidos filtrados con acetonitrilo, por ejemplo, acetonitrilo frío.

Otros medios para aislar las partículas sólidas incluyen, sin carácter limitante, destilar cualquier líquido presente a partir de las partículas sólidas o secar de otro
20 modo las partículas sólidas, por ejemplo, calentando una suspensión densa o solución que contiene las partículas (para inducir la evaporación de cualquier líquido o sustancia volátil), sometiendo una suspensión densa o solución a presión reducida (p. ej., al vacío), haciendo pasar una
25 corriente de gas (p. ej., nitrógeno) sobre la forma cristalina o cualquier combinación de lo anterior. Sin embargo, según se describe en la Ejemplificación, la Forma cristalina D se puede desolvatar en varias condiciones. De este modo, un calentamiento prolongado o el hecho de
30 someterla a presiones reducidas durante un periodo prolongado de tiempo puede provocar que la Forma cristalina

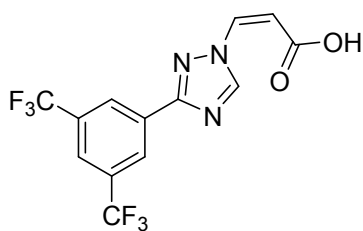
D se convierta en la Forma cristalina B, C y/o A o mezclas de estas. Un experto en la técnica será capaz de determinar cómo aislar la Forma cristalina D sin demasiada experimentación utilizando las directrices que se
5 proporcionan en la presente.

En algunos aspectos de la décima realización, la Forma cristalina única D se encuentra en forma de solvato, por ejemplo, un solvato de acetonitrilo. Más particularmente, el solvato (p. ej., solvato de acetonitrilo) comprende de
10 aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 equivalentes molares de soluto (p. ej., acetonitrilo) por equivalente molar del compuesto de Fórmula estructural I, aún más particularmente, un equivalente molar de soluto por equivalente molar del compuesto de Fórmula estructural I.

15 En algunos aspectos de la décima realización, el sistema de disolventes comprende una cantidad superior a un 20% en volumen de acetonitrilo, por ejemplo, de al menos o de aproximadamente un 40% en volumen de acetonitrilo, o de al menos o de aproximadamente un 95% en volumen de acetonitrilo.

20 Una decimoprimerá realización proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula estructural I. El método comprende:

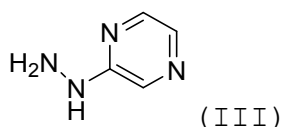
combinar una trialquilamina, 2-metiltetrahidrofurano, un compuesto de Fórmula estructural II:



25

(II)

y un compuesto de Fórmula estructural III:



para formar una mezcla de reacción;

enfriar la mezcla de reacción hasta de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 0 °C;

5 tratar la mezcla de reacción con anhídrido propilfosfónico para proporcionar una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula estructural I; y

aislar el compuesto de Fórmula estructural I a partir de la mezcla.

10 El término "trialquilamina", tal como se utiliza en la presente, se refiere a $N(R)_3$, donde cada R se selecciona independientemente entre alquilo C_1 - C_4 . Los ejemplos de trietilaminas incluyen trietilamina y diisopropiletilamina. Una trialquilamina preferida es la diisopropiletilamina.

15 En algunos aspectos de la decimoprimerá realización, el método comprende enfriar la mezcla de reacción hasta de aproximadamente -50 °C a aproximadamente -15 °C, más particularmente, de aproximadamente -25 °C a aproximadamente -20 °C.

20 En algunos aspectos de la decimoprimerá realización, el hecho de aislar el compuesto de Fórmula estructural I a partir de la mezcla comprende añadir una solución acuosa de desactivación a la mezcla que comprende el compuesto de Fórmula estructural I y llevar a cabo un tratamiento de
25 extracción de la mezcla de reacción desactivada resultante. Por ejemplo, se puede añadir una solución acuosa de desactivación de agua o un tampón neutro (p. ej., de pH 7), tal como un tampón de fosfato, preferentemente agua, a la mezcla de reacción y se puede llevar a cabo un tratamiento

de extracción de la mezcla de reacción desactivada resultante.

Los métodos para llevar a cabo tratamientos de extracción se encuentran dentro de las competencias de un experto en la técnica. Por ejemplo, un tratamiento de extracción de la mezcla de reacción que comprende el compuesto de Fórmula estructural I puede incluir separar las fases acuosa y orgánica resultantes de la adición de la solución acuosa de desactivación a la mezcla de reacción y, opcionalmente, lavar la fase orgánica, por ejemplo, con una solución de salmuera diluida (aproximadamente un 6% p/p de cloruro sódico) y con agua. En algunos aspectos de la decimoprimera realización que comprenden un tratamiento de extracción, el tratamiento de extracción comprende lavar la mezcla de reacción desactivada con una solución acuosa de cloruro sódico.

El hecho de aislar el compuesto de Fórmula estructural I a partir de la mezcla de reacción puede incluir de forma alternativa o adicional cualquiera de las técnicas y métodos para aislar formas cristalinas del compuesto de Fórmula estructural I que se han descrito anteriormente respecto a las realizaciones séptima, octava, novena y décima.

Se sobreentenderá que, aunque se hayan descrito independientemente unos de otros, los métodos descritos en las realizaciones diez y once se pueden llevar a cabo de forma secuencial (es decir, once y a continuación diez) para preparar la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I. También se sobreentenderá que, aunque se hayan descrito de forma independiente unos de otros, los métodos

descritos en las realizaciones siete o nueve, diez y once se pueden llevar a cabo de forma secuencial (es decir, once, a continuación diez, a continuación siete o nueve) para preparar la Forma cristalina única A del compuesto del
5 Fórmula estructural I.

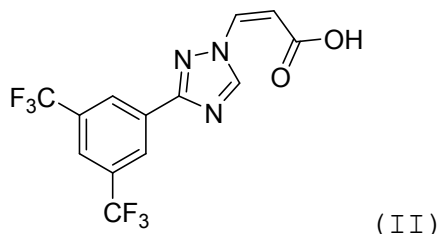
De este modo, en algunos aspectos de la décima realización, que incluyen la décima realización y cualquier aspecto de esta descrito anteriormente en la presente, el método comprende además combinar una trialquilamina, 2-
10 metiltetrahidrofurano, un compuesto de Fórmula estructural II y un compuesto de Fórmula estructural III para formar una mezcla de reacción; enfriar la mezcla de reacción hasta de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 0 °C; tratar la mezcla de reacción con anhídrido propilfosfónico para
15 proporcionar una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula estructural I; y aislar el compuesto de Fórmula estructural I a partir de la mezcla de reacción. En la decimoprimerá realización, o cualquier aspecto de esta, se pueden encontrar condiciones alternativas para estos pasos adicionales, que
20 incluyen detalles adicionales relacionados con la trialquilamina, la temperatura de la mezcla de reacción y el aislamiento del compuesto de Fórmula estructural I.

En algunos aspectos de la séptima, octava y novena realización, que incluyen la séptima realización, la octava
25 realización, la novena realización y cualquier aspecto de las anteriores, el método comprende además combinar una trialquilamina, 2-metiltetrahidrofurano, un compuesto de Fórmula estructural II y un compuesto de Fórmula estructural III para formar una mezcla de reacción; enfriar la mezcla de
30 reacción hasta de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 0 °C; tratar la mezcla de reacción con anhídrido

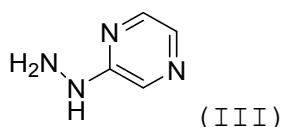
propilfosfónico para proporcionar una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula estructural I; aislar el compuesto de Fórmula estructural I a partir de la mezcla de reacción; disolver el compuesto aislado de Fórmula estructural I en un sistema de disolventes que comprende acetonitrilo; e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I y aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina D para obtener la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I. En la décima y decimoprimerá realización, o cualquier aspecto de las anteriores, se pueden encontrar condiciones alternativas para estos pasos adicionales, que incluyen detalles adicionales relacionados con la trialquilamina, la temperatura de la mezcla de reacción, el aislamiento del compuesto de Fórmula estructural I, el sistema de disolventes y la inducción de la formación y el aislamiento de las partículas sólidas de la Forma cristalina D. Las características y características alternativas de la Forma cristalina única D, que incluyen las características alternativas de DRXP, CDB y/o ATG, son como se han descrito anteriormente respecto a la segunda realización.

Una decimosegunda realización proporciona un método para preparar una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° . El método comprende:

(a) combinar una trialkilamina, 2-metiltetrahidrofurano, un compuesto de Fórmula estructural II:



5 y un compuesto de Fórmula estructural III:



para formar una mezcla de reacción;

(b) enfriar la mezcla de reacción hasta de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 0 °C;

10 (c) tratar la mezcla de reacción con anhídrido propilfosfónico para proporcionar una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula estructural I;

(d) aislar el compuesto de Fórmula estructural I a partir de la mezcla;

15 (e) disolver el compuesto de Fórmula estructural I aislado en un sistema de disolventes que comprende acetonitrilo;

(f) inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I y
20 aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina D para obtener la Forma cristalina única D del compuesto de Fórmula estructural I, o partículas sólidas de la Forma cristalina única B o C de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o
25 D del compuesto de fórmula estructural I, donde la Forma cristalina única D se caracteriza por al menos tres picos de

difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 10.9° , 18.3° y 21.9° , la Forma B se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 9.4° , 11.1° ,
5 16.5° , 18.3° y 18.8° . La Forma cristalina única B se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 11.2° , 12.1° y 18.6° ;

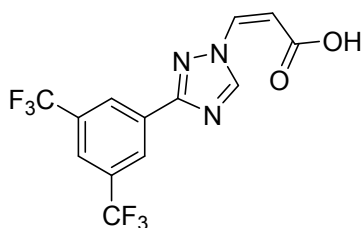
(g) calentar la Forma cristalina única D, o la Forma
10 cristalina única B o C de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más formas cristalinas únicas del compuesto de Fórmula estructural I, e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o madurar la Forma cristalina única D, o la Forma cristalina única B o C
15 de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, en un sistema de disolventes e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o secar la Forma cristalina única D o la Forma
20 cristalina única B o C de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A; o cualquier combinación de lo anterior; y

25 (h) aislar las partículas de la Forma cristalina A, para preparar de este modo la Forma cristalina única A del compuesto de Fórmula estructural I. Las condiciones y condiciones alternativas para los pasos se pueden encontrar en la realización novena, décima y decimoprimera, o cualquier
30 aspecto de las anteriores. Las características y características alternativas de la Forma cristalina única A

y las Formas cristalinas únicas B, C y D, que incluyen las características alternativas de DRXP, CDB y/o ATG, son como se han descrito anteriormente respecto a las demás realizaciones.

5 Una decimotercera realización proporciona un método para preparar una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ
10 seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° . El método comprende:

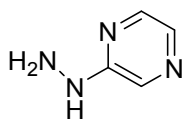
(a) combinar una trialquilamina, 2-metiltetrahidrofurano, un compuesto de Fórmula estructural II:



15

(II)

y un compuesto de Fórmula estructural III:



(III)

para formar una mezcla de reacción;

(b) enfriar la mezcla de reacción hasta de
20 aproximadamente -80°C a aproximadamente 0°C ;

(c) tratar la mezcla de reacción con anhídrido propilfosfónico para proporcionar una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula estructural I;

(d) intercambiar el disolvente de la mezcla de
25 reacción que comprende el compuesto de Fórmula estructural I por un sistema de disolventes que comprende acetonitrilo;

(e) inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I y aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina D para obtener la Forma cristalina única D del compuesto de Fórmula estructural I, o partículas sólidas de la Forma cristalina única B o C de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, donde la Forma cristalina única D se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 10.9° , 18.3° y 21.9° , la Forma B se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 9.4° , 11.1° , 16.5° , 18.3° y 18.8° . La Forma cristalina única C se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 11.2° , 12.1° y 18.6° ;

(f) calentar la Forma cristalina única D, o la Forma cristalina única B o C de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o madurar la Forma cristalina única D, o la Forma cristalina única B o C de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, en un sistema de disolventes e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o secar la Forma cristalina única D o la Forma cristalina única B o C de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula

estructural I, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A; o cualquier combinación de lo anterior; y

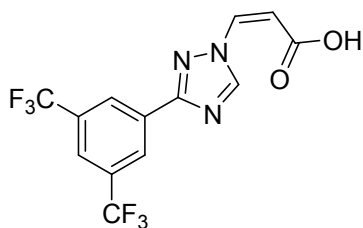
(g) aislar las partículas de la Forma cristalina A,
5 para preparar de este modo la Forma cristalina única A del compuesto de Fórmula estructural I. Las condiciones y condiciones alternativas para los pasos se pueden encontrar en la realización novena, décima y decimoprimer, o cualquier aspecto de las anteriores. Las características y
10 características alternativas de la Forma cristalina única A y las Formas cristalinas únicas B, C y D, que incluyen las características alternativas de DRXP, CDB y/o ATG, son como se han descrito anteriormente respecto a otras realizaciones.

15 El intercambio por destilación es un método de intercambio de disolventes adecuado para cualesquiera realizaciones que tengan un paso de intercambio de disolventes.

Una decimocuarta realización proporciona un método para
20 preparar una composición que comprende partículas de una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I, donde la forma cristalina única es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados
25 entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° , y las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.9)$ inferior a aproximadamente 70 micras. En algunos aspectos de la decimocuarta realización, las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula
30 caracterizada por un $d(0.9)$ inferior a aproximadamente 100 micras.

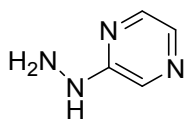
En algunas realizaciones, el método comprende:

(a) combinar una trialkilamina, 2-metiltetrahydrofurano, un compuesto de Fórmula estructural II:



(II)

y un compuesto de Fórmula estructural III:



(III)

para formar una mezcla de reacción;

(b) enfriar la mezcla de reacción hasta de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 0 °C;

(c) tratar la mezcla de reacción con anhídrido propilfosfónico para proporcionar una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula estructural I;

(d) aislar el compuesto de Fórmula estructural I a partir de la mezcla;

(e) disolver el compuesto de Fórmula estructural I aislado en un sistema de disolventes que comprende acetonitrilo;

(f) inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I y aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina D para obtener la Forma cristalina única D del compuesto de Fórmula estructural I, o partículas sólidas de la Forma cristalina única B o C de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de fórmula estructural I, donde la Forma

cristalina única D se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 10.9° , 18.3° y 21.9° , la Forma B se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 9.4° , 11.1° , 16.5° , 18.3° y 18.8° . La Forma cristalina única C se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 11.2° , 12.1° y 18.6° ;

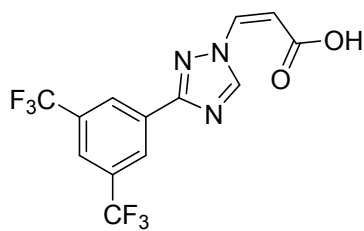
10 (g) suspender la Forma cristalina única B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, en isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua para formar una suspensión
15 densa; (h) calentar la suspensión densa hasta una temperatura inferior o igual a aproximadamente 70°C para formar una segunda suspensión densa o una solución;

(i) enfriar la segunda suspensión densa o la solución y añadir agua a la segunda suspensión densa o la solución,
20 para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A del compuesto de Fórmula estructural I; y

(j) aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A, para preparar de este modo una composición que comprende partículas de la Forma cristalina única A del
25 compuesto de Fórmula estructural I.

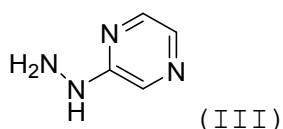
En algunas realizaciones, el método comprende:

(a) combinar una trialkilamina, 2-metiltetrahydrofurano, un compuesto de Fórmula estructural II:



(II)

y un compuesto de Fórmula estructural III:



(III)

para formar una mezcla de reacción;

5 (b) enfriar la mezcla de reacción hasta de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 0 °C;

(c) tratar la mezcla de reacción con anhídrido propilfosfónico para proporcionar una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula estructural I;

10 (d) intercambiar el disolvente de la mezcla de reacción que comprende el compuesto de Fórmula estructural I por un sistema de disolventes que comprende acetonitrilo;

(e) inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I y
15 aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina D para obtener la Forma cristalina única D del compuesto de Fórmula estructural I, o partículas sólidas de la Forma cristalina única B o C de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o
20 D del compuesto de fórmula estructural I, donde la Forma cristalina única D se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7°, 7.3°, 10.9°, 18.3° y 21.9°, la Forma B se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos
25 X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 9.4°, 11.1°, 16.5°, 18.3° y 18.8°. La Forma cristalina única C se

caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 11.2° , 12.1° y 18.6° ;

(f) suspender la Forma cristalina única D, o la Forma cristalina única B o C del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, en isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua para formar una suspensión densa;

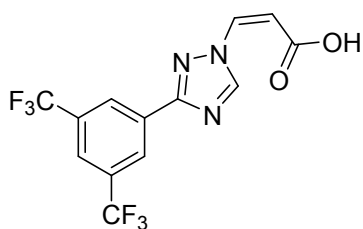
(g) calentar la suspensión densa hasta una temperatura inferior o igual a aproximadamente 70°C para formar una segunda suspensión densa o una solución;

(h) enfriar la segunda suspensión densa o la solución y añadir agua a la segunda suspensión densa o la solución, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A del compuesto de Fórmula estructural I; y

(i) aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A, para preparar de este modo una composición que comprende partículas de la Forma cristalina única A del compuesto de Fórmula estructural I.

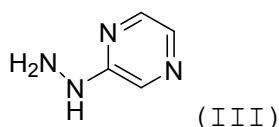
En algunas realizaciones, el método comprende:

(a) combinar una trialkilamina, 2-metiltetrahydrofurano, un compuesto de Fórmula estructural II:



(II)

y un compuesto de Fórmula estructural III:



para formar una mezcla de reacción;

(b) enfriar la mezcla de reacción hasta de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 0 °C;

5 (c) tratar la mezcla de reacción con anhídrido propilfosfónico para proporcionar una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula estructural I;

(d) aislar el compuesto de Fórmula estructural I a partir de la mezcla;

10 (e) disolver el compuesto de Fórmula estructural I aislado en un sistema de disolventes que comprende acetonitrilo;

(f) inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I y
15 aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina D para obtener la Forma cristalina única D del compuesto de Fórmula estructural I, o partículas sólidas de la Forma cristalina única B o C de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o
20 D del compuesto de fórmula estructural I, donde la Forma cristalina única D se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7°, 7.3°, 10.9°, 18.3° y 21.9°, la Forma B se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos
25 X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 9.4°, 11.1°, 16.5°, 18.3° y 18.8°. La Forma cristalina única C se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7°, 11.2°, 12.1° y 18.6°;

(g) suspender la Forma cristalina única D, o la Forma cristalina única B o C del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, en isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua para formar una suspensión densa;

(h) calentar la suspensión densa hasta una temperatura inferior o igual a aproximadamente 70 °C para formar una segunda suspensión densa o una solución;

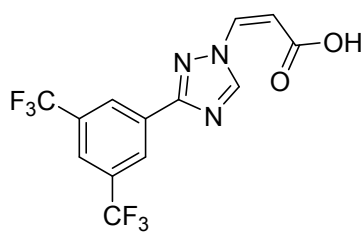
(i) añadir agua a la segunda suspensión densa o la solución y enfriar la segunda suspensión densa o la solución, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A del compuesto de Fórmula estructural I; y

(j) aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A,

para preparar de este modo una composición que comprende partículas de la Forma cristalina única A del compuesto de Fórmula estructural I. Las condiciones y condiciones alternativas para los pasos se pueden encontrar en la realización séptima, octava, décima y decimoprimera, o cualquier aspecto de las anteriores. Las características y características alternativas de la Forma cristalina única A y la Forma cristalina única D, que incluyen las características alternativas de DRXP, CDB y/o ATG, son como se han descrito anteriormente respecto a la realización primera y segunda, respectivamente.

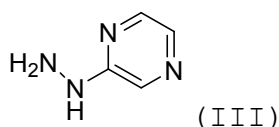
En algunas realizaciones, el método comprende:

(a) combinar una trialkilamina, 2-metiltetrahidrofurano, un compuesto de Fórmula estructural II:



(II)

y un compuesto de Fórmula estructural III:



(III)

para formar una mezcla de reacción;

5 (b) enfriar la mezcla de reacción hasta de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 0 °C;

(c) tratar la mezcla de reacción con anhídrido propilfosfónico para proporcionar una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula estructural I;

10 (d) intercambiar el disolvente de la mezcla de reacción que comprende el compuesto de Fórmula estructural I por un sistema de disolventes que comprende acetonitrilo;

(e) inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I y
15 aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina D para obtener la Forma cristalina única D del compuesto de Fórmula estructural I, o partículas sólidas de la Forma cristalina única B o C de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas únicas B, C o
20 D del compuesto de fórmula estructural I, donde la Forma cristalina única D se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7°, 7.3°, 10.9°, 18.3° y 21.9°, la Forma B se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos
25 X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 9.4°, 11.1°, 16.5°, 18.3° y 18.8°. La Forma cristalina única C se

caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 11.2° , 12.1° y 18.6° ;

(f) suspender la Forma cristalina única D, o la Forma cristalina única B o C del compuesto de Fórmula estructural I o una mezcla que comprende dos o más de las Formas cristalinas B, C o D del compuesto de Fórmula estructural I, en isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua para formar una suspensión densa;

(g) calentar la suspensión densa hasta una temperatura inferior o igual a aproximadamente 70°C para formar una segunda suspensión densa o una solución;

(h) añadir agua a la segunda suspensión densa o la solución y enfriar la segunda suspensión densa o la solución, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A del compuesto de Fórmula estructural I; y

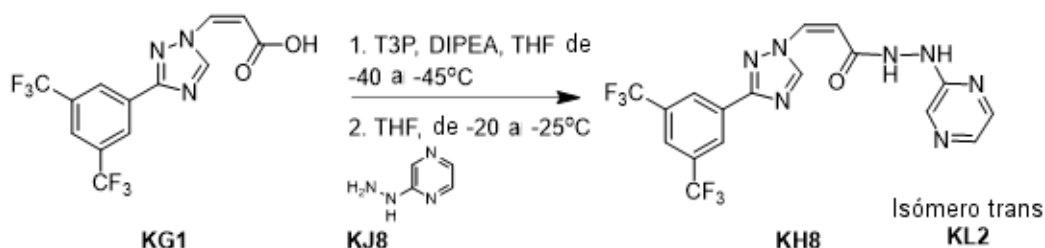
(i) aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A,

para preparar de este modo una composición que comprende partículas de la Forma cristalina única A del compuesto de Fórmula estructural I.

EJEMPLIFICACIÓN

Ejemplo 1. Preparación del Lote N.º 1305365 de Selinexor (Forma A) .

El Lote N.º 1305365 de Selinexor se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Una solución del anhídrido del ácido propanofosfónico (T3P®, al 50% en acetato de etilo, 35 Kg) en THF (24.6 Kg) se enfrió hasta aproximadamente -40 °C. A esta solución, se añadió una solución de KG1 (13.8 Kg) y diisopropiletilamina
5 (12.4 Kg) en tetrahidrofurano (THF, 24.6 Kg). La mezcla resultante se agitó a aproximadamente -40 °C durante aproximadamente 2.5 horas.

En un recipiente diferente, se mezcló KJ8 (4.80 Kg) con THF (122.7 Kg) y la mezcla resultante se enfrió hasta
10 aproximadamente -20°C. La solución fría del éster activado se añadió a continuación a la mezcla de KJ8 con agitación y la reacción se mantuvo a aproximadamente -20°C. La mezcla se calentó hasta aproximadamente 5°C, se añadió agua (138.1 Kg) y se ajustó la temperatura hasta aproximadamente 20 °C.
15 Después de agitar durante aproximadamente una hora, se permitió que se separara la fase inferior de la mezcla y se descartó. La fase superior se diluyó con acetato de etilo (EtOAc). A continuación, la fase orgánica se lavó tres veces con una solución de fosfato de potasio dibásico (~150 Kg) y
20 después con agua (138.6 Kg).

La solución orgánica resultante se concentró a presión reducida hasta 95 L, se añadió EtOAc (186.6 Kg) y se repitió la destilación hasta un volumen de 90 L. Se añadió EtOAc adicional (186.8 Kg) y se repitió la destilación por tercera
25 vez hasta un volumen de 90 L. El lote se filtró para clarificarlo, se destiló adicionalmente hasta 70 L, a continuación se calentó hasta aproximadamente 75 °C y se enfrió lentamente hasta 0-5 °C. La suspensión densa resultante se filtró y la masa húmeda retenida sobre el
30 filtro se lavó con una mezcla de EtOAc (6.3 Kg) y tolueno (17.9 Kg) antes de secarse en un horno de vacío para

proporcionar el Lote N.º 1305365 designado de Selinexor (Forma A).

Ejemplo 2. Preparación del Lote N.º 1341-AK-109-2 de Selinexor (Forma A).

5 Se preparó el solvato de acetonitrilo de Selinexor de acuerdo con el Ejemplo 6.

El solvato de acetonitrilo de Selinexor (2.7 g) se suspendió en una mezcla de isopropanol (IPA, 8 mL) y agua (8 mL), y la mezcla resultante se calentó hasta 65-70 °C para
10 efectuar la disolución. La solución se enfrió hasta 45 °C y se añadió agua (28 mL) durante 15 minutos, manteniendo la temperatura entre 40 y 45 °C. La suspensión densa se enfrió hasta 20-25 °C durante una hora, a continuación se enfrió
15 adicionalmente hasta 0-5 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 30 minutos antes de filtrarla. La masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó con IPA al 20% v/v en agua y el producto se secó por succión durante toda la noche y a continuación al vacío (40 °C).

20 **Ejemplo 3. Preparación del Lote N.º PC-14-005 de Selinexor (Forma A).**

Se preparó el solvato de acetonitrilo de Selinexor (Forma D) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6.

El solvato de acetonitrilo de Selinexor (1.07 Kg) se
25 suspendió en una mezcla de IPA (2.52 Kg) y agua (3.2 Kg) y la mezcla se calentó hasta 70-75 °C para que se disolviera. A continuación, la temperatura se ajustó hasta 40-45 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 30. Se añadió agua (10.7 Kg) a la vez que se mantenía la temperatura a 40-45 °C, a
30 continuación el lote se enfrió hasta 20-25 °C y se agitó a esa temperatura durante 4 horas antes de enfriarlo

adicionalmente hasta 0-5 °C. Después de una hora más de agitación, la suspensión densa se filtró y la masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó con una mezcla fría de IPA (0.84 Kg) y agua (4.28 Kg) antes de secarla.

5 **Ejemplo 4. Preparación del Lote N.º PC-14-009 de Selinexor (Forma A).**

Se preparó el solvato de acetonitrilo de Selinexor (Forma D) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6.

10 El solvato de acetonitrilo de Selinexor (1.5 Kg) se suspendió en IPA (3.6 Kg) y agua (4.5 Kg) y se calentó hasta 37-42 °C con agitación suave. La suspensión se agitó a esa temperatura durante 4 horas y a continuación se enfrió hasta 15-20 °C durante 1 hora. Se añadió agua (15.1 Kg),
15 manteniendo la temperatura, a continuación se siguió agitando durante 1 hora y se filtró el lote. La masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó con una mezcla de IPA (1.2 Kg) y agua (6 Kg), a continuación se secó con un flujo de nitrógeno.

20 **Ejemplo 5. Preparación de los Lotes N.º 1339-BS-142-1, 1339-BS-142-2 y PC-14-008 de Selinexor (Forma A).**

En un reactor, con atmósfera de nitrógeno, se introdujo **KG1** (1 Kg, 1.0 Eq), **KJ8** (0.439 Kg, 1.4 Eq) y MeTHF (7L, 7 partes respecto a **KG1**). Se añadió diisopropiletilamina
25 (0.902 Kg, 2.45 Eq respecto a **KG1**) a la mezcla de reacción a de -20 °C a -25 °C con un aclarado de MeTHF. A continuación, se añadió a la mezcla de reacción T3P® al 50% en acetato de etilo (2.174 Kg, 1.2 Eq respecto a **KG1**), manteniendo la temperatura a de -20 °C a -25 °C con un aclarado de MeTHF.
30 Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó brevemente y a continuación se calentó hasta 20 °C-25

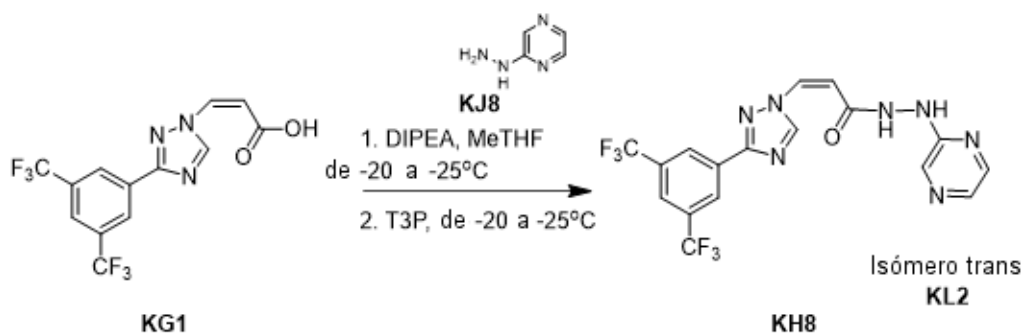
°C. Tras completarse, la mezcla de reacción se lavó en primer lugar con agua (5 L, 5 partes respecto a **KG1**) y a continuación con salmuera diluida (5 L, 5 partes respecto a **KG1**). La fase orgánica se concentró mediante destilación al vacío hasta un volumen de 5 L (5 partes respecto a **KG1**), se diluyó con acetonitrilo (15 L, 15 partes respecto a **KG1**) a aproximadamente 40 °C y se concentró de nuevo (5 L, 5 partes respecto a **KG1**). Después de un intercambio de disolventes por acetonitrilo, la mezcla de reacción se calentó a continuación hasta aproximadamente 60 °C para obtener una solución transparente. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió lentamente hasta 0-5 °C, se mantuvo brevemente y se filtró. La masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó con acetonitrilo frío (2 L, 5 partes respecto a **KG1**) y la masa húmeda retenida sobre el filtro se secó a continuación con una corriente de nitrógeno para proporcionar el solvato de acetonitrilo de Selinexor (Forma D) como un sólido ligeramente blanquecino.

La Forma D de Selinexor (0.9 Kg) se suspendió en IPA (2.1 Kg, 2.7 L, 3 partes respecto a la Forma D) y agua (2.7 Kg, 2.7 L, 3 partes respecto a la Forma D) y se calentó hasta aproximadamente 40 °C. La suspensión resultante se agitó durante aproximadamente 4 horas, el Selinexor se enfrió hasta aproximadamente 20 °C y se diluyó con agua adicional (9 Kg, 10 partes respecto a la Forma D). La mezcla se agitó durante 4-6 horas más, a continuación se filtró y la masa húmeda se lavó con una mezcla de IPA al 20% y agua (4.5 L, 5 partes respecto a la Forma D). La masa húmeda retenida sobre el filtro se secó a continuación al vacío para proporcionar el Lote N.º PC-14-008 designado de Selinexor como un polvo cristalino blanco con una pureza según UPLC >99.5% a/a (a/a

= área respecto al área de todos los picos; UPLC-HPLC de ultra resolución).

Ejemplo 6. Preparación del Lote N.º 1405463 de Selinexor (Forma A) .

5 El Lote N.º 1405463 de Selinexor se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



En un reactor, se introdujo KG1 (15.8 Kg), KJ8 (6.9 Kg) y MeTHF (90 Kg). Se añadió diisopropiletilamina (14.2 Kg) a la mezcla de reacción durante aproximadamente 35 minutos a aproximadamente -20 °C. Tras la adición de diisopropiletilamina, se añadió T3P® (solución al 50% en EtAOc, 34.4 Kg), manteniendo la temperatura a -20 °C. La mezcla se agitó para completar la reacción, en primer lugar a -20 °C y a continuación a temperatura ambiente.

Tras completarse la reacción, se añadió agua (79 Kg) durante aproximadamente 1 hora. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con una mezcla de agua (55 Kg) y salmuera (18 Kg). La mezcla se filtró y el metil-THF/acetato de etilo en la mezcla se reemplazó por destilación con acetonitrilo (volumen de aproximadamente 220 L). La mezcla se calentó hasta que se disolvieron los sólidos, a continuación se enfrió lentamente hasta 0-5 °C antes de filtrarla. La masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó

con acetonitrilo para proporcionar el solvato de acetonitrilo de Selinexor (Forma D).

El solvato de acetonitrilo de Selinexor se secó, a continuación se mezcló con isopropanol (23 Kg) y agua (55 Kg). La suspensión densa se calentó hasta aproximadamente 38 °C y se mantuvo a esa temperatura durante aproximadamente 4 horas antes de enfriarla hasta 15-20 °C. Se añadió agua (182 Kg). Después de 5 horas más de agitación, la mezcla se filtró y la masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó con una mezcla de isopropanol (14 Kg) y agua (73 Kg), antes de secarla al vacío (45 °C). El producto seco se empaquetó para proporcionar el Lote N.º 1405463 de Selinexor (Forma A).

Ejemplo 7. Estudios de polimorfismo de Selinexor.

Se llevó a cabo una evaluación exhaustiva sobre el polimorfismo de Selinexor en una gama de diferentes disolventes, mezclas de disolventes y en una serie de condiciones experimentales basándose en la solubilidad de Selinexor. Se observaron tres polimorfos anhidros de Selinexor mediante una investigación de DRXP, denominados Forma A, Forma B y Forma C. La Forma A es una forma altamente cristalina, de fusión elevada, con una temperatura de fusión de 177 °C, y se observó que era estable desde el punto de vista fisicoquímico cuando se expuso durante 4 semanas a 25 °C/97% de humedad relativa (HR) y a 40 °C/75% de HR. También se observó una forma solvatada de Selinexor en acetonitrilo, denominada Forma D. Un experimento competitivo de suspensión densa confirmó que la Forma A era la forma anhidra estable en las condiciones investigadas, excepto en acetonitrilo, en el cual se observó la formación del solvato. También se descubrió que en acetonitrilo, por debajo de 50 °C, únicamente se observa la Forma D, a 50 °C se observa tanto

la Forma A como la Forma D, y a 55 °C, se observa la Forma A.

Detalles sobre la metodología y la instrumentación general.

5 *Difracción de rayos X en polvo (DRXP)*

Bruker AXS C2 GADDS: Los patrones de DRXP se registraron en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS utilizando radiación $K\alpha$ de Cu (40 kV, 40 mA), un estadio XYZ automatizado, microscopio de video láser para el posicionamiento de las
10 automuestras y un detector de área bidimensional HiStar. La óptica de rayos X consiste en un espejo multicapa único Göbel acoplado con un colimador estenopeico de 0.3 mm. Se lleva a cabo una comprobación del rendimiento semanal utilizando un patrón certificado de corindón según el NIST de 1976 (placa
15 plana).

 La divergencia del haz, es decir, el tamaño eficaz del haz de rayos X sobre la muestra, fue de aproximadamente 4 mm. Se empleó un modo de barrido continuo θ - θ con una distancia del detector de la muestra de 20 cm, la cual
20 proporciona un intervalo 2θ eficaz de 3.2°-29.7°. Normalmente, la muestra se expone al haz de rayos X durante 120 segundos. El software utilizado para recoger datos fue GADDS para XP/2000 4.1.43 y los datos se analizaron y presentaron utilizando *Diffraction Plus* EVA v13.0.0.2 o
25 v15.0.0.0.

 Condiciones ambientales. Las muestras analizadas en condiciones ambientales se prepararon como muestras de placas planas utilizando el polvo tal y como se recibió sin molerlo. Se prensaron aproximadamente 1-2 mg de la muestra
30 ligeramente sobre un portaobjetos de vidrio para obtener una superficie plana.

Condiciones no ambientales. Las muestras analizadas en condiciones no ambientales se colocaron sobre una oblea de silicio con un elemento conductor de calor. A continuación, la muestra se calentó hasta la temperatura adecuada y se
5 inició la recolección de datos.

Bruker AXS D8 Advance. Los patrones de DRXP se registraron en un difractómetro Bruker D8 utilizando radiación $K\alpha$ de Cu (40 kV, 40 mA), goniómetro $\theta - 2\theta$ y una divergencia de V4 y rendijas receptoras, un monocromador de
10 Ge y un detector de Lynxeye. Se comprueba el rendimiento del instrumento utilizando un patrón de corindón certificado (NIST 1976). El software utilizado para recoger datos fue *DiffraC Plus* XRD Commander v2.6.1 y los datos se analizaron y presentaron utilizando *DiffraC Plus* EVA v13.0.0.2 o
15 v15.0.0.0.

Las muestras se analizaron en condiciones ambientales como muestras de placas planas utilizando el polvo tal y como se recibió. La muestra se empaquetó cuidadosamente en una cavidad cortada en una oblea de silicio pulida con ruido
20 de fondo cero (510). La muestra se hizo rotar en su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recogida de datos son:

- Intervalo angular: de 2 a 42 °2 θ
 - Tamaño de paso: 0.05 °2 θ
 - Tiempo de recolección: 0.5 s/paso.
-
- 25

Calorimetría diferencial de barrido (CDB)

CDB Mettler 823e. Los datos de CDB se recolectaron en un CDB Mettler 823E dotado de un automuestreador de 34 posiciones. El instrumento se calibró respecto a la energía
30 y la temperatura utilizando indio certificado. Normalmente, se calentaron 0.5-3 mg de cada muestra, en una cápsula de

aluminio estenopeica, a 10 °C/minuto desde 25 °C hasta 300 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno de 50 ml/min sobre la muestra. El software de control del instrumento y de análisis de datos fue STARe v9.20.

5 *Análisis termogravimétrico (ATG)*

Mettler TGA/SDTA 851e. Los datos de ATG se recogieron en un instrumento Mettler TGA/SDTA 851e dotado de un automuestreador de 34 posiciones. El instrumento se calibró respecto a la temperatura utilizando indio certificado. Se
10 introdujeron 5-30 mg de cada muestra en un crisol de aluminio pesado previamente y se calentaron a 10 °C/min desde temperatura ambiente hasta 350 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno de 50 ml/min sobre la muestra. El software de control del instrumento y de análisis de datos fue STARe
15 v9.20.

Determinación de la pureza química mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

El análisis de pureza se realizó en un sistema Agilent de la serie HP1100 dotado de un detector de haz de diodos
20 utilizando el software ChemStation vB.02.01-SR1 (o SR2) como se indica a continuación:

Preparación de las muestras	~0.4mg/mL en ACN/MeOH 1:1
Columna	Zorbax SB-Phenyl, 4.6 mm X 150 mm, 5µm
Temperatura de la columna (°C)	40
Inyección (µl)	10
Detección:	245 nm

Longitud de onda, amplitud de banda (nm)	
Tasa de flujo (ml/min)	1.0
Fase A	Acetato de amonio 20 mM en agua (sin pH especificado)
Fase B	70% de ACN, 30% de MeOH (v/v)

Evaluación de la solubilidad

La evaluación del polimorfismo de Selinexor incluyó una evaluación de la solubilidad, que se llevó a cabo con la Forma A. Se pesaron aproximadamente 20 mg de Selinexor preparados de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 1 en viales y se evaluó visualmente la solubilidad a 50 °C en 30 disolventes y mezclas de disolventes. Después de la adición de cada disolvente, las muestras se mantuvieron con agitación durante 10 minutos a 50 °C antes de cada evaluación; a continuación, se dejó que se enfriaran las muestras hasta temperatura ambiente (TA) antes de realizar una segunda evaluación a TA. Las muestras/condiciones que se disolvieron completamente se denominaron solubles, las muestras que presentaron signos de solubilidad parcial (aclaramiento, notablemente menos sólidos) se denominaron parcialmente solubles (PS) y las condiciones que carecieron de signos visuales de solubilidad se denominaron insolubles. Se realizaron tres evaluaciones de solubilidad adicionales en mezclas de IPA:agua, MeCN:agua y MTBE:heptano. Nota: la solubilidad se evaluó dentro de 5 y 100 volúmenes para los diferentes disolventes utilizados. 1 volumen (en µL) equivale a los mg de muestra utilizados en la evaluación (p. ej., para una muestra de 20 mg, 1 volumen equivale a 20 µL).

El Selinexor fue soluble en aproximadamente un 60% de los sistemas de disolventes investigados. El Selinexor no fue soluble en heptano, 1,2-dicloroetano, tolueno, cumeno, éter diisopropílico, agua e isooctano. El Selinexor también
5 fue soluble en mezclas de IPA:agua que contenían hasta un 60% de agua y en mezclas de acetonitrilo:agua que contenían hasta un 40% de agua en la mezcla. Se observó que el Selinexor no era soluble en hasta 100 volúmenes de cualquiera de las mezclas de MTBE:heptano investigadas.

10 **Estudios de polimorfismo**

Las muestras producidas durante la evaluación de la solubilidad se procesaron como se indica a continuación:

- Las soluciones transparentes obtenidas se sometieron, para enfriarlas, a 5 °C y en última instancia a
15 -20 °C durante al menos 12 horas (el paso de -20 °C se introdujo o no dependiendo del resultado a los 5 °C y de la naturaleza del disolvente). Las muestras que se presentaron como soluciones transparentes a -20 °C se sometieron a una evaporación lenta a TA utilizando una aguja o agujas de
20 jeringa de calibre 25 en el séptum del vial.

- Las suspensiones sólidas observadas en 100 volúmenes de los sistemas de disolventes relativos al final de la evaluación de la solubilidad se sometieron a una maduración de 8 días ciclando entre TA y 50 °C (ciclando 4
25 horas a TA; 4 horas a 50 °C). Después de la maduración, se recuperaron los sólidos y los sobrenadantes se sometieron a una evaporación lenta.

Todos los sólidos obtenidos mediante estos procesos se analizaron mediante DRXP.

30 Se observó que la mayoría de los sólidos recuperados a partir de las muestras procesadas concordaban con la Forma

A (un 76% de los resultados). El difractograma de rayos X de la Forma A se representa en la FIG. 1A. Los picos de DRXP representativos para la Forma A que se representan en la FIG. 1A son los que se indican a continuación:

<u>2-</u> <u>Theta °</u>	<u>Intensidad</u> <u>%</u>	<u>2-</u> <u>Theta °</u>	<u>Intensidad</u> <u>%</u>	<u>2-</u> <u>Theta °</u>	<u>Intensidad</u> <u>%</u>
4.4	50.9	19.9	100.0	25.3	10.0
12.4	19.9	20.3	47.0	25.6	13.6
13.1	23.3	21.3	85.6	27.0	21.4
14.5	8.7	22.0	58.1	27.3	11.5
14.7	13.1	23.1	16.2	28.3	28.6
15.8	23.6	23.5	43.1	28.5	31.3
16.9	8.0	23.7	37.5	31.4	19.1
17.5	7.9	23.9	13.6	34.8	11.3
18.2	22.2	25.0	44.8	37.2	13.6

5 Se observó que la forma anhidra de partida (Forma A) era estable en la mayoría de las condiciones investigadas y no se observó que se formaran otras formas anhidras en la experimentación basada en disolventes. Mediante ATG, se observó una pérdida de peso de un 0.4% p/p entre 160 °C y
 10 200 °C. El análisis de CDB mostró un evento endotérmico a 177 °C debido a la fusión de la muestra (la fusión también se observó mediante DRXP-TV). Los termogramas de CDB y ATG de la Forma A se representan en la FIG. 1B.

Se observó que, en MeCN, la Forma A se convertía en una
 15 forma solvatada, denominada Forma D (solvato de MeCN). El difractograma de rayos X en polvo de la Forma D se representa en la FIG. 2A. Los picos de DRXP representativos para la Forma D que se representan en la FIG. 2A son los que se indican a continuación:

<u>2-</u> <u>Theta °</u>	<u>Intensidad</u> <u>%</u>	<u>2-</u> <u>Theta °</u>	<u>Intensidad</u> <u>%</u>	<u>2-</u> <u>Theta °</u>	<u>Intensidad</u> <u>%</u>
-----------------------------	-------------------------------	-----------------------------	-------------------------------	-----------------------------	-------------------------------

3.7	51.7	20.4	6.0	29.3	3.7
7.3	85.9	20.6	21.2	29.5	3.4
9.7	40.8	21.9	100.0	30.1	3.8
10.9	32.5	22.3	9.8	31.9	7.1
11.1	24.6	22.5	9.7	32.5	3.1
13.1	8.8	23.9	5.3	33.1	3.1
18.3	38.0	24.4	7.4	33.7	4.4
19.2	35.5	26.8	6.8	38.1	3.0
19.5	23.7	28.9	8.4	41.3	4.1

La Forma D también se observó en mezclas de acetonitrilo-agua con una cantidad superior a un 20% v/v de MeCN en agua. En un 20% v/v de MeCN en agua, el sólido recuperado coincidió con la Forma A según DRXP. Estos

5 resultados se describen en la Tabla 1.

Tabla 1.

Disolvente	Solubilidad	Experimento	Resultado	DRXP
Acetonitrilo	Disuelto en 70v	Sometido a - 20 °C	Sólido recuperado	Forma D
90% de MeCN:10% de agua	Disuelto en 30v	Sometido a 5 °C	Sólido recuperado	Forma D
80% de MeCN:20% de agua	Disuelto en 30v	Sometido a 5 °C	Sólido recuperado	Forma D
60% de MeCN:40% de agua	Disuelto en 50v	Sometido a 5 °C	Sólido recuperado	Forma D
40% de MeCN: 60% de agua	No disuelto en 100v	Sometido a una evaporación lenta	Sólido recuperado	Forma D

20% de MeCN:80% de agua	No disuelto en 100v	Madurado a 25 °C-50 °C	Sólido recuperado	Forma A
-------------------------------	------------------------	---------------------------	----------------------	------------

Se realizó un ATG y una CDB en una muestra de la Forma D. Mediante ATG, se observó una pérdida de peso de un 1.86% p/p debida a la pérdida de acetonitrilo. Sin embargo, la pérdida de peso según el ATG se vio afectada por el tiempo de preparación de la muestra después de la recuperación del material. Mediante CDB, se observó un evento endotérmico/exotérmico alrededor de 152 °C seguido por un evento endotérmico a 177 °C. El comportamiento de CDB es similar al observado para la Forma C (remítase más adelante).

Se analizó una muestra de Selinexor aislada a partir de MeCN mediante CDB y ATG inmediatamente después de recuperarla a partir del disolvente. Se observó una pérdida de peso de un 6.5% p/p mediante ATG. La CDB mostró un evento endotérmico alrededor de 77 °C debido a la pérdida de disolvente, seguido por un evento endo/exo de la Forma C y un evento de fusión de la Forma A alrededor de 178 °C. Los termogramas de CDB y ATG de la Forma D se representan en la FIG. 2B. Según se ha mencionado anteriormente, la pérdida de disolvente observada mediante el ATG puede variar dependiendo del tiempo que la muestra de la Forma D está expuesta a condiciones ambientales durante la preparación de la muestra. Una pérdida de disolvente de un 6.5% corresponde a 0.75 mol de disolvente por mol de compuesto. Sin pretender vincularse a ninguna teoría particular, la Forma D podría ser un monosolvato que se puede desolvatar al secarlo y es, por lo tanto, sensible a las condiciones de aislamiento, según ponen de manifiesto los resultados del ATG.

La Forma D se analizó mediante DRXP-TV. Se observó que la Forma D se convertía en la Forma C después de 80 °C y se observó que la Forma C se convertía en la Forma A. Al calentarla, después de liberar el disolvente, la Forma D solvatada se convierte en la Forma C; el evento endo/exo observado mediante CDB alrededor de 152 °C se debe a la Forma C. Además, la Forma D se secó durante 15 horas a 80 °C y 3 mbar. Se observó que la muestra recuperada coincidía con la Forma C. Mediante análisis de HPLC y ¹H-RMN, se determinó que la muestra recuperada (Forma C) tenía una pureza de un 99.6%, que se midió mediante el área bajo la curva (AUC), y se confirmó la estructura del compuesto. No se observó MeCN residual después de calentar y secar la muestra.

Se observó que los experimentos térmicos y de secado (incluido el análisis de DRXP-TV) convertían la Forma D en las Formas B y C anhidras. La transición térmica de la Forma B hacia la Forma C y la transición térmica de la Forma C hacia la Forma A se observaron mediante CDB. También se observó que la Forma D se convertía en la Forma A al calentar y al madurar la Forma D en una mezcla de un 20% en volumen/volumen (v/v) de MeCN en agua. Sin embargo, las mezclas de acetonitrilo:agua con una cantidad de acetonitrilo superior a un 20% v/v han mostrado una conversión del compuesto anhidro en el solvato de acetonitrilo (Forma D).

La Forma B se analizó mediante CDB, ATG, DRXP y DRXP de temperatura variable (DRXP-TV). El difractograma de rayos X en polvo de la Forma B se representa en la FIG. 3A. Los picos de DRXP representativos para la Forma B que se representan en la FIG. 3A son los que se indican a continuación:

<u>2-Theta °</u>	<u>Intensidad %</u>
------------------	---------------------

8.1	26.1
9.4	100.0
11.1	60.7
13.8	23.3
16.5	50.2
18.3	51.9
18.8	59.8
20.2	47.3
20.8	45.3

Los termogramas de CDB y ATG se representan en la FIG. 3B. Este polimorfo muestra una fusión endotérmica alrededor de 91 °C seguida inmediatamente por una exoterma de recristalización. Se observa un segundo evento endo/exo
5 alrededor de 155 °C seguido por un evento endotérmico a 179 °C. Mediante el análisis de DRXP-TV, es posible explicar los eventos observados mediante CDB: el primer evento endo/exo a 91 °C es la fusión de la Forma B seguida por la recristalización hacia la Forma C; esta última se funde
10 alrededor de 155 °C y recristaliza hacia la Forma A, la cual se funde a 179 °C. Mediante ATG, no se observaron pérdidas de peso relevantes.

La Forma C se analizó mediante CDB, ATG y DRXP. El difractograma de rayos X en polvo de la Forma C se representa
15 en la FIG. 4A. Los picos de DRXP representativos para la Forma C que se representan en la FIG. 4A son los que se indican a continuación:

<u>2-Theta</u> °	<u>Intensidad</u> %	<u>2-Theta</u> °	<u>Intensidad</u> %
3.7	100.0	17.7	13.3
10.5	9.0	18.6	32.0
11.2	15.4	19.7	15.4
12.1	15.0	21.2	14.2

14.9	7.4	22.2	15.2
16.4	8.6		

Los termogramas de CDB y ATG se representan en la FIG. 4B. Mediante CDB, se observó un evento endotérmico/exotérmico alrededor de 155 °C, seguido por un evento endotérmico alrededor de 179 °C. No se realizó ningún análisis de DRXP-TV para esta forma pero, del mismo modo que para el experimento de DRXP-TV de la Forma B, el evento endo/exo se debe a la fusión/recristalización de la Forma C hacia la Forma A; el segundo evento endotérmico a 179 °C es la fusión de la Forma A. No se observaron pérdidas de peso significativas mediante el análisis ATG para la Forma C.

Experimento competitivo de suspensión densa

En un experimento competitivo de suspensión densa, se prepararon mezclas aproximadamente 1:1 de la Forma A y la Forma C. A continuación, las mezclas se agitaron con un núcleo de cristalización de la Forma B (aproximadamente un 5% en peso de la mezcla de la Forma A y la Forma C). Los sistemas producidos se maduraron a 5 °C, 25 °C y 50 °C con agitación en acetonitrilo, acetato de etilo, 30% de IPA:70% de agua y 30% de etanol:70% de agua. Los sistemas se analizaron mediante DRXP en dos puntos de evaluación diferentes: 72 horas y 1 semana.

Se observó que las mezclas maduras en acetato de etilo, IPA:agua y etanol:agua coincidieron con la Forma A según DRXP. La Forma D se observó mediante maduración en acetonitrilo. Este experimento confirmó que la Forma A es la forma estable, en comparación con la Forma B y la Forma C, en las condiciones investigadas. La presencia de acetonitrilo condujo a la formación de solvatos para todas las temperaturas investigadas.

Ejemplo 8. Análisis de muestras y método basado en el tamaño de partículas.

Se desarrolló un método basado en el tamaño de partículas para el análisis de muestras de Selinexor y se
5 analizaron una serie de muestras de Selinexor utilizando el método desarrollado.

Detalles sobre la metodología y la instrumentación general.

Microscopía de luz polarizada

10 Se llevó a cabo una microscopía de luz polarizada utilizando un microscopio Leica DM LP dotado de una cámara de color de visión de puntos. Se utilizó luz polarizada cruzada con un compensador rojo de primer orden. Se utilizaron varios objetivos para visualizar la muestra. Las
15 imágenes se adquirieron a temperatura ambiente utilizando el software Spot Advanced (v.4.5.9). Se añadieron barras de micras a las imágenes para ayudar a estimar el tamaño de partícula.

Análisis del tamaño de partícula

20 Los datos del tamaño de partícula se adquirieron utilizando un instrumento Malvern Instruments MS2000 dotado de una unidad de dispersión Hydro2000 μ P. Los datos se recolectaron y analizaron utilizando el software Mastersizer 2000 v 5.60, utilizando mediciones basadas en el volumen. Se
25 utilizaron microesferas de vidrio que se pueden trazar según el NIST como patrón de referencia.

Microscopía de luz polarizada

Se recolectaron fotomicrográficas del Lote N.º 1305365 de Selinexor (descrito en el Ejemplo 1) dispersado en aceite
30 mineral para determinar la morfología de la muestra con el fin de determinar si la muestra estaba aglomerada y para

obtener una estimación inicial del tamaño de las partículas. Basándose en la observación durante el análisis y las imágenes obtenidas, la muestra estaba compuesta principalmente por láminas y partículas aciculares de 10-100 μm de longitud, algunas de ellas más pequeñas, partículas de forma irregular y algunos aglomerados de 200-300 μm de longitud que se dispersaron fácilmente en el aceite mineral. Observaciones posteriores de la muestra suspendida en varios dispersantes mostraron aglomerados más grandes, pero estos también se dispersaron fácilmente. La Tabla 2 resume estas observaciones.

Tabla 2. Microscopía de luz polarizada del Lote N.º 1305365 de Selinexor.

Medio de suspensión	Observaciones ^a
Aceite mineral	Láminas y partículas aciculares de 10-100 μm , algunas de ellas más pequeñas, partículas de forma irregular y algunos aglomerados de 200-300 μm .
Lecitina al 0.1% (p/v) en Isopar G	Láminas y partículas aciculares de 10-100 μm , algunas de ellas más pequeñas, partículas de forma irregular y algunos aglomerados muy grandes.
Span 85 al 0.3% (p/v) en heptano	Láminas y partículas aciculares de 10-100 μm , algunas de ellas más pequeñas, partículas de forma irregular y algunos aglomerados más grandes.
Tween 20 al 0.1% (p/v) en agua	Láminas y partículas aciculares de 10-100 μm , algunas de ellas más pequeñas, partículas de forma irregular y algunos aglomerados más grandes.

a. Observaciones registradas durante la microscopía y basadas en las fotomicrográficas resultantes

Análisis de muestras y método basado en el tamaño de partículas

Los detalles de las condiciones del método utilizadas para analizar el tamaño de partícula se enumeran a continuación:

Índice refractivo de la muestra: 1.596

Absorción de la muestra: 0.001

Dispersante: 0.1% (p/v) de lecitina en Isopar G

Índice refractivo del dispersante: 1.42

Velocidad de la bomba: 2100 rpm

Tiempo de recirculación: 2 min

Tiempo de medición de la muestra: 30 s

Tiempo de medición del ruido de fondo: 30 s

Modelo: propósito general

Sensibilidad: normal

5 Forma de la partícula: irregular.

Las desviaciones estándar relativas para d10, d50 y d90 utilizando estas condiciones del método fueron de un 2.35%, un 1.28% y un 6.17%, respectivamente. Todas las desviaciones se encuentran sobradamente dentro de las recomendaciones de USP de $\leq 30\%$, $\leq 10\%$, $\leq 15\%$ para d10, d50 y d90, respectivamente.

Se recolectó una medición del tamaño de partícula de cada lote de Selinexor descrito en los Ejemplos 1-6 utilizando las condiciones del método basado en el tamaño de partícula descritas anteriormente. La Tabla 4 proporciona información sobre las muestras y los datos del análisis del tamaño de partícula para el lote de Selinexor indicado en las condiciones de análisis del método basado en el tamaño de partícula que se han descrito anteriormente. Las FIG. 5A-5P son gráficas de distribución de tamaños de partícula y muestran la distribución de tamaños de partícula de la muestra correspondiente al lote indicado de Selinexor en las condiciones del análisis del método basado en el tamaño de partícula que se han descrito anteriormente.

Tabla 4. Información sobre las muestras y análisis del tamaño de partícula de Selinexor utilizando las condiciones del método revisadas.

Lote N.º	d10 (μm) ^a	d50 (μm) ^b	d90 (μm) ^c	D[4,3] Media ponderada en volumen	N.º de FIG. correspondiente
1305365	4.905	14.268	75.098	34.740	FIG. 5A y FIG. 5B

Lote N.º	d10 (µm)^a	d50 (µm)^b	d90 (µm)^c	D[4,3] Media ponderada en volumen	N.º de FIG. correspondiente
1341- AK-109- 2	2.815	10.423	89.782	32.779	FIG. 5C y FIG. 5D
PC-14- 005	6.363	18.345	86.906	36.720	FIG. 5E y FIG. 5F
1339- BS-142- 1	4.978	11.969	28.331	16.614	FIG. 5G y FIG. 5H
1339- BS-142- 2	6.088	14.468	33.936	20.889	FIG. 5I y FIG. 5J
PC-14- 008	7.658	18.290	42.616	22.451	FIG. 5K y FIG. 5L
PC-14- 009	9.665	24.406	68.445	32.557	FIG. 5M y FIG. 5N
1405463	12.062	27.653	64.876	33.740	FIG. 5O y FIG. 5P

^a un 10% del volumen total de las partículas está compuesto por partículas con un tamaño que no es superior al tamaño indicado.

^b un 50% del volumen total de las partículas está compuesto por partículas con un tamaño que no es superior al tamaño indicado.

5 ^c un 90% del volumen total de las partículas está compuesto por partículas con un tamaño que no es superior al tamaño indicado.

Las distribuciones de tamaños de partícula para las mediciones obtenidas a partir de las muestras correspondientes a los lotes de Selinexor descritos en los Ejemplos 1-5 también se superpusieron en una gráfica. La FIG. 5I es la gráfica resultante de la superposición de las distribuciones de tamaños de partícula obtenidas a partir de

10

las muestras correspondientes a los lotes de Selinexor descritos en los Ejemplos 1-5, y muestra que las distribuciones para cuatro lotes (Lotes N.º 1339-BS-142-1, 1339-BS-142-2, PC-14-008 y PC-14-009) presentaron una
5 característica más unimodal que el lote (Lote N.º 1341-AK-109-2) que fue claramente bimodal. La distribución para el Lote N.º PC-14-005, al igual que la muestra utilizada para el desarrollo del método (Lote N.º 1305365), presentó un modo primario de aproximadamente 12-15µm, un modo secundario
10 constituido por un sobresaliente en la cara del modo primario correspondiente a partículas de aproximadamente 80-90 µm y un modo terciario minoritario de aproximadamente 400 µm.

Ejemplo 9. Proceso para la preparación de Selinexor.

Se desarrolló un nuevo proceso para la preparación del
15 compuesto de Fórmula I. El nuevo proceso utiliza un acoplamiento mediado por T3P® de **KG1** con la hidrazinilpirazina (**KJ8**) para preparar Selinexor según se describe en la Publicación internacional N.º WO 2013/019548, pero incorpora cambios en el diseño de la reacción. En
20 particular, el proceso descrito en la presente, donde el éster T3P® activo inestable se genera *in situ*, puede dar como resultado una o más de las siguientes ventajas en comparación con el proceso para la preparación del compuesto de Fórmula I descrito en la Publicación internacional N.º WO
25 2013/019548:

- una reducción de la isomerización del doble enlace en KH8;
- una reducción de la producción de productos secundarios tales como 3-(3,5-bistrifluorometilfenil)-1H-
30 [1,2,4]triazol (KF9);
- un incremento de la pureza; y

- un incremento del rendimiento.

El proceso descrito en la presente se ha implementado en procesos de multikilogramo, remítase, por ejemplo, al proceso de escala de 1 kg (remítase al Ejemplo 5), que
5 proporciona el producto final deseado con un rendimiento global de aproximadamente un 80%. Los detalles del proceso mejorado para preparar Selinexor se describen en los Ejemplos 5 y 6.

Desarrollo químico

10 Se llevaron a cabo una serie de experimentos con el objetivo de generar el éster activado de forma transitoria. Estos experimentos se resumen en la Tabla 5. Inicialmente, se mantuvo el modo de adición de los materiales crudos a T3P®, pero posteriormente se invirtió el orden de adición de
15 los materiales crudos cuando se observó que la cinética de la reacción de **KJ8** con T3P® se veía eclipsada por la tasa de formación (y posiblemente la desactivación) del éster de T3P® de **KG1**. Además de las mejoras en las características del producto del acoplamiento entre KG1 y KJ8 que se han
20 mencionado anteriormente, la adición de T3P® a una mezcla de **KG1**, **KJ8** y DIPEA proporcionó un flujo del reactor muy simplificado y la necesidad de manipular muy cuidadosamente el éster activado de T3P® de **KG1** una vez formado. El hecho de añadir T3P® por último también permitió un control mucho
25 mejor de las tasas de adición, evitando la necesidad de transferir el éster activado tan rápido como fuera posible (una tarea que es mucho más difícil y potencialmente peligrosa a gran escala). La reducción del número de soluciones que se debían preparar y transferir también nos
30 permitió reducir el volumen del proceso.

Tabla 5.

Disolvente	Temp °C	Eq. de T3 P	Eq. de KG1	Eq. de KJ8	Tipo/Eq. de base	Tipo/ Eq. de base n.º 2	Orden de adición	Tiempo de IPC	Conv. (% de KH8/ (% de KG1+ KH8)) *10 0	Relació den cis: trans	KF9 (rel . p resp . KH8)
MeTHF/ EtOAc	de -40 a -45	1. 4	1.0 0	1.1	DIPEA 2.45	NA	KG1/DIPEA/ MeTHF Enfriar a -40 °C Introducir T3P Añadir a KJ8 (-40 °C)	- 40 °C 1 h TA, toda la noche	95.4% 97.4%	98.4% 98.4%	5.3% 5.4%
MeTHF/ EtOAc	de -40 a -45	1. 4	1.0 0	1.1	DIPEA 2.45	NA	T3P/MeTHF Enfriar a -40 °C	- 40 °C 1 h	84.8% 93.8%	>99% >99%	2.7% 2.7%

Disolvente	Temp °C	Eq. de T3 P	Eq. de KG1	Eq. de KJ8	Tipo/Eq. de base	Tipo/ Eq. de base n.º 2	Orden de adición	Tiempo de IPC	Conv. (% de KH8/ (% de KG1+ KH8)) *10 0	Relació den cis: trans	KF9 (rel . p resp . KH8)
							KG1/KJ8/DIPEA	TA, toda la noche			
MeTHF/ EtOAc	de -40 a -45	1. 4	1.0 0	1.1	DIPEA 1.0	DIPEA 1.45	T3P/MeTHF Enfriar a -40 °C KG1/KJ8/DIPEA (1) DIPEA (1.45)	- 40 °C 1 h - 40 °C 3 h TA, fin de	81.2% 81.4%	>99% >99%	2.95 % 3.0%

Disolvente	Temp °C	Eq. de T3 P	Eq. de KG1	Eq. de KJ8	Tipo/Eq. de base	Tipo/ Eq. de base n.º 2	Orden de adición	Tiempo de IPC	Conv. (% de KH8/ (% de KG1+ KH8)) *10 0	Relació de cis: trans	KF9 (rel . p resp . KH8)
								seman a			
MeTHF /EtOAc	de -40 a -45	1. 4	1.0 0	1.1	DIPEA 1.0	DIPEA 1.45	T3P/MeTHF Enfriar a -40- °C Introducir DIPEA (1.4) KG1/KJ8 /DIPE A (1)	- 40 °C 1 h -40 3 h	77.7% 90.3%	98.9% 99.2%	4.0% 3.6%
MeTHF/ EtOAc	de -40 a -45	1. 4	1.0 0	1.1	DIPEA 1.0	DIPEA 1.45	T3P/ KJ8 Enfriar a -40 °C	- 40 °C 30 min	45.0% 63.5%	>99% >99%	4.1% 3.65 %

Disolvente	Temp °C	Eq. de T3P	Eq. de KG1	Eq. de KJ8	Tipo/Eq. de base	Tipo/ Eq. de base n.º 2	Orden de adición	Tiempo de IPC	Conv. (% de KH8/ (% de KG1+ KH8)) *100	Relación cis: trans	KF9 (rel. p. resp. KH8)
							DIPEA (1.45) KG1/DIPEA (1)	TA 1 h			
MeTHF/ EtOAc	de -40 a -45	1.4	1.00	1.1	DIPEA 2.45	NA	T3P/KJ8 Enfriar a -40 °C DIPEA Introducir KG1/MeTHF	- 40 °C 30 min TA 1 h	13.4% 28.1%	>99% 98.5%	12.0 %
MeTHF /EtOAc	de -40 a -45	1.4	1.00	1.1	DIPEA 2.0	NA	Introducir T3P/KJ8	- 40 °C 30 min	69.1% 70.9%	>99% >99%	2.8% 2.7%

Disolvente	Temp °C	Eq. de T3 P	Eq. de KG1	Eq. de KJ8	Tipo/Eq. de base	Tipo/ Eq. de base n.º 2	Orden de adición	Tiempo de IPC	Conv. (% de KH8/ (% de KG1+ KH8)) *10 0	Relació den cis: trans	KF9 (rel . p resp . KH8)
							Enfriar a -40 °C Introducir KG1 /DIPEA	TA 1 h			
MeTHF/ EtOAc	de -40 a -45	1. 4	1.0 0	1.2 5	DIPEA 2.45	NA	T3P/MeTHF Enfriar a -40 °C KG1/KJ8 /DIPE A (1)	- 40 °C 90 min TA 1 h	88.3% 96.4%	>99% >99%	2.34 % 2.25 %

Disolvente	Temp °C	Eq. de T3 P	Eq. de KG1	Eq. de KJ8	Tipo/Eq. de base	Tipo/ Eq. de base n.º 2	Orden de adición	Tiempo de IPC	Conv. (% de KH8/ (% KG1+ KH8)) *10 0	Relació den cis: trans	KF9 (rel . p resp . KH8)
MeTHF/ EtOAc	de -40 a -45	1. 4	1.0 0	1.1	DIPEA 2.45	NA	KG1/MeTHF/ DIPEA Enfriar a -40 °C T3P KJ8/MeTHF	- 40 °C 30 min TA 30 min	97.2% 98.5%	99% 98.6%	3.8% 4.3%
MeTHF /EtOAc	de -40 a -45	1. 4	1.0 0	1.1	DIPEA 2.45	NA	KG1/KJ8/MeTH F DIPEA Enfriar a -40 °C T3P	- 40 °C 90 min TA 1 h	97.1% 98.0%	98.9% 98.7%	2.1% 2.1%

Notas: **KF9** = 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1*H*-[1,2,4]triazol. La columna denominada Temp °C refleja un intervalo de condiciones aceptables, mientras que la temperatura enumerada en la columna Orden de adición refleja la temperatura real.

La investigación de la temperatura de reacción se resume en la Tabla 6. Cabe destacar la observación de que el mismo método químico no requirió el uso de recipientes criogénicos ya que la reacción se pudo llevar a cabo a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ o incluso
5 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ con únicamente un ligero incremento en el nivel de **KF9** producido. En algunas realizaciones, la estequiometría basada en 1.00 equivalente de KG1 es 1.05 equivalentes de KJ8 y 1.6 equivalentes de T3P. Se sobreentiende que los equivalentes de KJ8, T3P o ambos pueden variar en $\pm 5\%$ sin
10 afectar a la pureza y el rendimiento. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tabla 6.

Disolvente	Temp	Eq. de T3P	Eq. de KG1	Eq. de KJ8	Tipo/Eq. de Base	Orden de adición	de Tiempo de IPC	Conv. (% de KH8/ (% de KG1+ KH8)) *100	Relación cis: trans	KF9 (rel. p resp. KH8)
MeTHF/ EtOAc	de -40 a -45	1.4	1.00 Nuevo	1.1	2.45	KG1/KJ8/MeTHF DIPEA Enfriar a -40 °C; T3P	-40 °C 90 min TA 2.5 h	97.2% 98.2%	>99.9% >99.9%	0.48% 0.71%
MeTHF/ EtOAc	de -20 a -25	1.4	1.00 Nuevo	1.1	2.45	KG1/KJ8/MeTHF DIPEA Enfriar a -20 °C; T3P	-20 °C 40 min TA 1 h	96.6% 97.6%	>99.9% >99.9%	0.91% 0.96%
MeTHF/ EtOAc	de -40 a -45	1.6	1.00 Nuevo	1.1	DIPEA 2.45	KG1/KJ8/MeTHF DIPEA Enfriar a -40 °C; T3P	-40 °C 5 min TA 1 h	91.9% 99.0%	>99.9% >99.9%	0.70% 0.90%

Disolvente	Temp	Eq. de T3P	Eq. de KG1 de	Eq. de KJ8	Tipo/Eq. de Base	Orden adición	de Tiempo de IPC	Conv. (% de KH8/ (% de KG1+ KH8)) *100	Relación (rel. cis: trans	KF9 (rel. p resp. KH8)
MeTHF/ EtOAc	de -40 a -45	1.4	1.00 Nuevo	1.4	DIPEA 2.45	KG1/KJ8/MeTHF DIPEA Enfriar a - 40 °C; T3P	-40 °C 10 min TA 1 h	98.2% 99.4%	>99.9% >99.9%	0.77% 0.86%
MeTHF/ EtOAc	de -40 a -45	1.4	1.00 Nuevo	1.4	DIPEA 2.45	KG1/KJ8/MeTHF DIPEA Enfriar a - 40 °C; T3P	-40 °C 10 min TA 1 h	98.5% 99%	>99.9%	0.90%
MeTHF/EtOAc	de -10 a -15	1.4	1.00 Nuevo	1.4	DIPEA 2.45	KG1/KJ8/MeTHF DIPEA Enfriar a - 10 °C; T3P	-10 °C 10 min TA 1 h	100% 100%	>99.9% >99.9%	1.30%

Nota: La columna denominada Temp °C refleja un intervalo de condiciones aceptables, mientras que la temperatura enumerada en la columna Orden de adición refleja la temperatura real.

El contenido de todas las patentes, solicitudes publicadas y referencias citadas en la presente se incorpora por referencia en su totalidad.

5 Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencias a realizaciones ilustrativas de esta, los expertos en la técnica sobreentenderán que se pueden realizar varios cambios en la forma y los detalles en ella sin alejarse del alcance de la invención englobado en las reivindicaciones adjuntas.

10 Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

RESUMEN DE LA EXPOSICIÓN**POLIMORFOS DE SELINEXOR**

La presente invención se refiere a formas cristalinas del compuesto representado por la Fórmula estructural I y a composiciones que comprenden formas cristalinas del compuesto representado por la Fórmula estructural I descrita en la presente. Las formas cristalinas del compuesto de Fórmula estructural I y las composiciones que comprenden las formas cristalinas del compuesto de Fórmula estructural I proporcionadas en la presente, en particular, la Forma cristalina única A, se pueden incorporar en composiciones farmacéuticas, las cuales se pueden utilizar para tratar varios trastornos asociados con la actividad de CRM1, incluido el cáncer. En la presente también se describen métodos para preparar el compuesto de Fórmula estructural I y sus formas cristalinas únicas.