

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 945 063**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2017** **PCT/US2017/038121**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.12.2017** **WO17222977**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2017** **E 17734590 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2023** **EP 3472157**

54 Título: **Formas sólidas cristalinas de un inhibidor BET**

30 Prioridad:

**20.06.2016 US 201662352220 P**  
**21.09.2016 US 201662397575 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.06.2023**

73 Titular/es:

**INCYTE CORPORATION (100.0%)**  
**1801 Augustine Cut-Off**  
**Wilmington, DE 19803, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, SHILI;**  
**JIA, ZHONGJIANG;**  
**LIU, PINGLI;**  
**QIAO, LEI;**  
**WU, YONGZHONG;**  
**ZHOU, JIACHENG y**  
**LI, QUN**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 945 063 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formas sólidas cristalinas de un inhibidor BET

## 5 CAMPO

[0001] La presente solicitud se refiere a formas sólidas cristalinas de 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, que es un inhibidor de proteínas BET tales como BRD2, BRD3, BRD4, y BRD-t, incluyendo métodos de preparación de las mismas, donde el compuesto es útil en el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer.

## FONDO

[0002] Los genomas de los organismos eucariotas están altamente organizados dentro del núcleo de la célula. El ADN se empaqueta en la cromatina envolviendo un núcleo de proteínas histonas para formar un nucleosoma. Estos nucleosomas se compactan aún más por agregación y plegamiento para formar una estructura de cromatina altamente condensada. Son posibles diferentes estados de condensación, y la rigidez de esta estructura varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de división celular. La estructura de la cromatina desempeña un papel fundamental en la regulación de la transcripción génica al regular el acceso de las proteínas al ADN. La estructura de la cromatina está controlada por una serie de modificaciones postraduccionales de las proteínas histonas, principalmente en las colas de las histonas H3 y H4 que se extienden más allá de la estructura central del nucleosoma. Estas modificaciones reversibles incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación y SUMOilación. Estas marcas epigenéticas son escritas y borradas por enzimas específicas que modifican residuos concretos dentro de la cola de la histona, formando así un código epigenético. Otras proteínas nucleares se unen a estas marcas y efectúan los resultados especificados por esta información mediante la regulación de la estructura de la cromatina y la transcripción de genes. Cada vez hay más pruebas que relacionan los cambios genéticos con los genes que codifican modificadores y reguladores epigenéticos que conducen a marcas histónicas aberrantes en enfermedades como los trastornos neurodegenerativos, las enfermedades metabólicas, la inflamación y el cáncer.

[0003] La acetilación de histonas se asocia típicamente con la activación de la transcripción génica, ya que la modificación debilita la interacción entre el ADN y las proteínas histonas, permitiendo un mayor acceso al ADN por parte de la maquinaria transcripcional. Unas proteínas específicas se unen a los residuos de lisina acetilados de las histonas para "leer" el código epigenético. Un módulo proteico muy conservado denominado bromodominio se une a los residuos de lisina acetilados de las histonas y otras proteínas. En el genoma humano hay más de 60 proteínas que contienen bromodominios.

[0004] La familia BET (*Bromodomain and Extra-Terminal*) de proteínas que contienen bromodominios comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-t) que comparten una organización estructural conservada que contiene bromodominios N-terminales capaces de unirse a residuos de lisina acetilados de histonas y otras proteínas. BRD2, BRD3 y BRD4 se expresan de forma ubicua, mientras que BRD-t se limita a las células germinales. Las proteínas BRD desempeñan funciones esenciales, aunque no solapadas, en la regulación de la transcripción génica y el control del crecimiento celular. Las proteínas BET están asociadas a grandes complejos proteicos, como Mediator, PAFc y el complejo de superelongación, que regulan muchos aspectos de la transcripción génica. Se ha demostrado que las proteínas BRD2 y BRD4 permanecen en complejos con los cromosomas durante la mitosis y son necesarias para promover la transcripción de genes críticos como la ciclina D y c-Myc que inician el ciclo celular (Mochizuki J Biol. Chem. 2008 283:9040-9048). BRD4 es esencial para reclutar el complejo del factor B de elongación traslacional de proteínas a los promotores de genes inducibles, lo que resulta en la fosforilación de la ARN polimerasa II y estimula la transcripción y elongación productiva de genes (Janget al. Mol. Cell 2005 19:523-534). En algunos casos, una actividad quinasa de BRD4 puede fosforilar y activar directamente la ARN polimerasa II (Devaiah et al. PNAS 2012 109:6927-6932). Las células que carecen de BRD4 muestran una progresión alterada a través del ciclo celular. Se ha informado de que BRD2 y BRD3 se asocian con histonas a lo largo de genes transcritos activamente y pueden estar implicados en facilitar la elongación transcripcional (Leroyet al. Mol. Cell. 2008 30:51-60). Además de las histonas acetiladas, se ha demostrado que las proteínas BET se unen selectivamente a factores de transcripción acetilados, incluida la subunidad RelA de NF-κB y GATA1, regulando así directamente la actividad transcripcional de estas proteínas para controlar la expresión de genes implicados en la inflamación y la diferenciación hematopoyética (Huang et al. Mol. Cell. Biol. 2009 29:1375-1387; Lamonica Proc. Nat. Acad. Sci. 2011 108:E159-168).

[0005] Una translocación recurrente que implica a NUT (proteína nuclear en testículo) con BRD3 o BRD4 para formar un nuevo oncogén de fusión, BRD-NUT, se encuentra en una forma altamente maligna de neoplasia epitelial (French et al. Cancer Research 2003 63:304-307; French et al. Journal of Clinical Oncology 2004 22:4135-4139). La ablación selectiva de este oncogén restaura la diferenciación celular normal e invierte el fenotipo tumorigénico (Filippakopoulos et al. Nature 2010 468:1068-1073). Se ha demostrado que el *knockdown* genético de BRD2, BRD3 y BRD4 perjudica el crecimiento y la viabilidad de una amplia gama de células tumorales hematológicas y sólidas (Zuber et al. Nature 2011 478:524-528; Delmore et al. Cell 2011 146:904-917). Aparte de su papel en el cáncer, las proteínas BET regulan la respuesta inflamatoria a la agresión bacteriana, y un modelo de ratón hipomorfo de BRD2 mostró niveles drásticamente inferiores de citoquinas inflamatorias y protección frente a la diabetes inducida por la obesidad (Wanget al Biochem J. 2009 425:71-

83; Belkina et al. J. Immunol 2013). Además, algunos virus hacen uso de estas proteínas BET para unir sus genomas a la cromatina de la célula huésped, como parte del proceso de replicación viral o utilizan proteínas BET para facilitar la transcripción y represión de genes virales ( You et al, Cell 2004 117:349-60; Zhu et al, Cell Reports 2012 2:807-816).

5 **[0006]** Actualmente se están desarrollando inhibidores de las proteínas BET. Inhibidores ejemplares de la proteína BET se describen, por ejemplo, en Pub. de Sol. de patente de EE. UU. N°. 2014/0275030; 2015/0011540; 2015/0148375; 2015/0148342; 2015/0148372; 2015/0175604; y 2016/007572. En particular, el compuesto inhibidor de BET 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona se describe en US 2015/0307493. Para el desarrollo de un fármaco, suele ser ventajoso emplear una forma del fármaco que tenga propiedades deseables con respecto a su preparación, purificación, reproducibilidad, estabilidad, biodisponibilidad y otras características. Por consiguiente, las formas cristalinas sólidas del compuesto aquí proporcionado ayudan a satisfacer la necesidad actual de desarrollar inhibidores de BET para el tratamiento de enfermedades.

## RESUMEN

15 **[0007]** La presente solicitud proporciona, *inter alia*, formas sólidas cristalinas de un inhibidor de una proteína BET, en el que el inhibidor es 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona.

20 **[0008]** La presente solicitud también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una forma sólida cristalina de 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

25 **[0009]** La presente solicitud también proporciona una forma sólida cristalina de 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la actividad de las proteínas BET.

30 **[0010]** Además, la presente solicitud proporciona métodos de preparación de 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona y formas sólidas cristalinas de la misma.

**[0011]** Además, se divulgan aquí compuestos intermedios, y métodos para su preparación, útiles en la síntesis de 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona.

35 **[0012]** Los detalles de una o más formas de realización se exponen en la descripción siguiente. Otras características, objetos y ventajas se desprenderán de la descripción y de las reivindicaciones.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

### **[0013]**

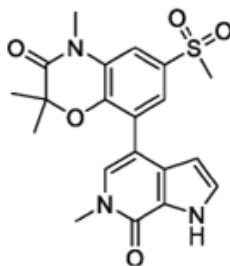
40 FIG. 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma I del Compuesto 1.  
FIG. 2 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma I del Compuesto 1.  
FIG. 3 es un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma I del Compuesto 1.  
FIG. 4 es un patrón XRPD de la forma II del compuesto 1.  
FIG. 5 es un termograma DSC de la forma II del compuesto 1.  
45 FIG. 6 es un termograma TGA de la forma II del compuesto 1.  
FIG. 7 es un patrón XRPD de la Forma Ia del Compuesto 1.  
FIG. 8 es un patrón XRPD de la Forma III del Compuesto 1.  
FIG. 9 es un patrón XRPD de la Forma IV del Compuesto 1.  
FIG. 10 es un patrón XRPD de la Forma V del Compuesto 1.  
50 FIG. 11 es un patrón XRPD de la Forma Va del Compuesto 1.  
FIG. 12 es un patrón XRPD de la Forma VI del Compuesto 1.  
FIG. 13 es un patrón XRPD de la forma VII del compuesto 1.  
FIG. 14 es un patrón XRPD de la forma VIII del compuesto 1.  
FIG. 15 es un patrón XRPD de la forma IX del compuesto 1.  
55 FIG. 16 es un patrón XRPD de la forma X del compuesto 1.  
FIG. 17 es un patrón XRPD de la Forma XI del Compuesto 1.  
FIG. 18 es un patrón XRPD de la Forma XII del Compuesto 1.  
FIG. 19 es un patrón XRPD de la Forma XIII del Compuesto 1.  
FIG. 20 es un patrón XRPD de la Forma XIV del Compuesto 1.  
60 FIG. 21 es un patrón XRPD de la forma XV del compuesto 1.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

### **Formas cristalinas y procedimientos para su preparación**

65 **[0014]** La presente solicitud proporciona, *inter alia*, formas sólidas cristalinas de un inhibidor de una proteína BET, en el

que el inhibidor es 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (ver abajo), denominado en el presente documento "Compuesto 1":



Compuesto 1

**[0015]** Típicamente, diferentes formas cristalinas de la misma sustancia tienen diferentes propiedades a granel relacionadas con, por ejemplo, higroscopicidad, solubilidad y estabilidad. Las formas con puntos de fusión elevados suelen tener una buena estabilidad termodinámica, lo que resulta ventajoso para prolongar la vida útil de las formulaciones de fármacos que contienen la forma sólida. Las formas con puntos de fusión más bajos suelen ser menos estables desde el punto de vista termodinámico, pero presentan la ventaja de una mayor solubilidad en agua, lo que se traduce en una mayor biodisponibilidad del fármaco. Las formas que son débilmente higroscópicas son deseables por su estabilidad al calor y la humedad y son resistentes a la degradación durante el almacenamiento prolongado. Las formas anhidras son a menudo deseables porque pueden fabricarse de forma consistente sin preocuparse por la variación en peso o composición debida a la variación del contenido de disolvente o agua. Por otra parte, las formas hidratadas o solvatadas pueden ser ventajosas en el sentido de que es menos probable que sean higroscópicas y pueden mostrar una mejor estabilidad a la humedad en condiciones de almacenamiento.

**[0016]** Las formas sólidas cristalinas de la presente invención son anhidratos.

**[0017]** El compuesto 1 puede obtenerse en una forma cristalina sólida denominada Forma I, que se describe a continuación y en los Ejemplos. Los datos experimentales muestran que la forma I es un anhidrato. La forma I se caracteriza por su patrón XRPD y otras características del estado sólido. En algunas formas de realización, la Forma I tiene un pico XRPD característico, en términos de 2-theta, a unos 12,7 grados. En algunas formas de realización, la Forma I tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 8,7, aproximadamente 9,8 y aproximadamente 12,7 grados. En algunas formas de realización, la Forma I tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 8,7, aproximadamente 9,8, aproximadamente 12,7, aproximadamente 21,4 y aproximadamente 23,3 grados.

**[0018]** En algunas formas de realización, la Forma I tiene dos o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 8,7, aproximadamente 9,8, aproximadamente 12,7, aproximadamente 21,4 y aproximadamente 23,3 grados.

**[0019]** En algunas formas de realización, la Forma I tiene dos o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 8,7, aproximadamente 9,8, aproximadamente 11,6, aproximadamente 12,7, aproximadamente 14,7, aproximadamente 15,7, aproximadamente 20,0, aproximadamente 21,4, aproximadamente 23,3 y aproximadamente 27,1 grados.

**[0020]** En la invención reivindicada, la Forma I tiene tres o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 8,7, aproximadamente 9,8, aproximadamente 11,6, aproximadamente 12,7, aproximadamente 14,7, aproximadamente 15,7, aproximadamente 20,0, aproximadamente 21,4, aproximadamente 23,3 y aproximadamente 27,1 grados.

**[0021]** En algunas formas de realización, la Forma I tiene cuatro o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 8,7, aproximadamente 9,8, aproximadamente 11,6, aproximadamente 12,7, aproximadamente 14,7, aproximadamente 15,7, aproximadamente 20,0, aproximadamente 21,4, aproximadamente 23,3 y aproximadamente 27,1 grados.

**[0022]** En algunas formas de realización, la Forma I tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1.

**[0023]** En algunas formas de realización, la Forma I tiene un termograma DSC caracterizado por un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 266 °C. En algunas formas de realización, la Forma I tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 2.

**[0024]** En algunas formas de realización, la Forma I tiene un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 3.

**[0025]** La Forma I puede prepararse generalmente precipitando la Forma I a partir de una solución que comprende el Compuesto 1 y un disolvente. En algunas formas de realización, el disolvente comprende metanol, acetona, n-heptano o una mezcla de los mismos. Por ejemplo, la Forma 1 puede prepararse precipitando la Forma I a partir de una solución que comprenda el Compuesto 1 y acetona. La preparación de la Forma I puede incluir la adición del Compuesto 1 a una solución saturada del Compuesto 1 en acetona y la agitación de la solución resultante a unos 25 °C durante unos 3 días.

**[0026]** En algunas formas de realización, la precipitación de la Forma I se lleva a cabo (1) reduciendo la temperatura de la solución del Compuesto 1 (por ej. la solución del Compuesto 1 a temperatura elevada), (2) concentrando la solución del Compuesto 1, (3) añadiendo un antidisolvente a la solución del Compuesto 1, o cualquier combinación de los mismos. En algunas formas de realización, la precipitación se lleva a cabo añadiendo el antisolvente a la solución del compuesto 1, en la que dicha solución del compuesto 1 comprende un disolvente prótico y un disolvente aprótico. En algunas formas de realización, el disolvente prótico es metanol, el disolvente aprótico es acetona y el antidisolvente es n-heptano. En algunas formas de realización, la precipitación de la Forma I se lleva a cabo añadiendo n-heptano a la solución del Compuesto 1, en la que dicha solución del Compuesto 1 comprende metanol y acetona.

**[0027]** En algunas formas de realización, la preparación de la Forma I comprende:

- (ia) calentar la solución del Compuesto 1 hasta una temperatura comprendida entre 50 °C y 60 °C aproximadamente;
- (iia) reducir el volumen de la solución del Compuesto 1 a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C para formar una solución de volumen reducido del Compuesto 1;
- (iia) añadir un antisolvente a la solución de volumen reducido del Compuesto 1 mientras se mantiene la temperatura entre 55 °C y 65 °C aproximadamente para formar una solución caliente del Compuesto 1; y
- (iva) enfriar la solución caliente del Compuesto 1 hasta una temperatura comprendida entre unos 15 °C y unos 30 °C para precipitar la Forma I.

**[0028]** En algunas formas de realización, la preparación de la Forma I comprende:

- (ib) calentar la solución del Compuesto 1, en la que la solución comprende metanol y acetona como disolvente, hasta una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C;
- (iib) reduciendo el volumen de la solución del Compuesto 1 a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C para formar una solución de volumen reducido del Compuesto 1;
- (iib) añadir n-heptano a la solución de volumen reducido del Compuesto 1 mientras se mantiene la temperatura entre 55 °C y 65 °C aproximadamente para formar una solución caliente del Compuesto 1; y
- (ivb) enfriar la solución caliente del Compuesto 1 hasta una temperatura comprendida entre unos 15 °C y unos 30 °C para precipitar la Forma I.

**[0029]** El compuesto 1 también puede obtenerse como una forma cristalina denominada Forma II, que se describe a continuación y en los Ejemplos. Los datos experimentales muestran que la forma II es un anhidrato. La forma II se caracteriza por su patrón XRPD y otras características del estado sólido. En algunas formas de realización, la Forma II tiene un pico XRPD característico, en términos de 2-theta, a unos 17,0 grados. En algunas formas de realización, la Forma II tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 17,0 y aproximadamente 19,3 grados. En algunas formas de realización, la Forma II tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 16,2, aproximadamente 17,0 y aproximadamente 19,3 grados.

**[0030]** En algunas formas de realización, la Forma II tiene dos o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 6,7, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10,5, aproximadamente 14,8, aproximadamente 16,2, aproximadamente 17,0, aproximadamente 18,8 y aproximadamente 19,3 grados.

**[0031]** En la invención reivindicada, la Forma II tiene tres o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 6,7, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10,5, aproximadamente 14,8, aproximadamente 16,2, aproximadamente 17,0, aproximadamente 18,8 y aproximadamente 19,3 grados.

**[0032]** En algunas formas de realización, la Forma II tiene cuatro o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 6,7, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10,5, aproximadamente 14,8, aproximadamente 16,2, aproximadamente 17,0, aproximadamente 18,8 y aproximadamente 19,3 grados.

**[0033]** En algunas formas de realización, la Forma II tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 4.

**[0034]** En algunas formas de realización, la Forma II tiene un termograma DSC caracterizado por un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 268 °C. En algunas formas de realización, la Forma II tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 5.

**[0035]** En algunas formas de realización, la Forma II tiene un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la

FIG. 6.

**[0036]** La forma II puede prepararse generalmente precipitando la forma II a partir de una solución que comprende el compuesto I y un disolvente. En algunas formas de realización, el disolvente comprende tetrahidrofurano (THF), acetona, n-heptano o una mezcla de los mismos. En algunas formas de realización, la precipitación de la Forma II se lleva a cabo (1) reduciendo la temperatura de la solución del Compuesto 1, (2) concentrando la solución del Compuesto 1, (3) añadiendo un antisolvente a la solución del Compuesto 1, o cualquier combinación de los mismos. En algunas formas de realización, la precipitación de la Forma II se lleva a cabo añadiendo el antisolvente a la solución del Compuesto 1, en la que dicha solución comprende un disolvente éter y un disolvente aprótico. En algunas formas de realización, el disolvente éter es THF, el disolvente aprótico es acetona y el antisolvente es n-heptano. En algunas formas de realización, la precipitación de la Forma II se lleva a cabo añadiendo n-heptano a la solución del Compuesto 1, en la que dicha solución del Compuesto 1 comprende THF y acetona.

**[0037]** En algunas formas de realización, la preparación de la Forma II comprende:

- (ic) calentar la solución del Compuesto 1 hasta una temperatura comprendida entre unos 50 °C y unos 60 °C;
- (iic) reducir el volumen de la solución del Compuesto 1 a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C para formar una solución de volumen reducido del Compuesto 1;
- (iiic) añadir un antisolvente a la solución de volumen reducido del compuesto 1 mientras se mantiene la temperatura entre 55 °C y 65 °C aproximadamente para formar una solución caliente del compuesto 1; y
- (ivc) enfriar la solución caliente del Compuesto 1 hasta una temperatura comprendida entre unos 15 °C y unos 30 °C para precipitar la Forma II.

**[0038]** En algunas formas de realización, la preparación de la Forma II comprende:

- (id) calentar la solución del Compuesto 1, en la que la solución comprende THF y acetona como disolvente, hasta una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C;
- (iid) reducir el volumen de la solución del Compuesto 1 a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C para formar una solución de volumen reducido del Compuesto 1;
- (iiid) añadir n-heptano a la solución de volumen reducido del Compuesto 1 mientras se mantiene la temperatura entre 55 °C y 65 °C aproximadamente para formar una solución caliente del Compuesto 1; y
- (ivd) enfriar la solución caliente del Compuesto 1 hasta una temperatura comprendida entre unos 15 °C y unos 30 °C para precipitar la Forma II.

**[0039]** El compuesto 1 también puede obtenerse en formas cristalinas sólidas (no reivindicadas) denominadas formas Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV y XV, que se describen a continuación y en los Ejemplos. Las formas Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV y XV se caracterizan por su patrón XRPD y otras características de estado sólido.

**[0040]** En algunas formas de realización, la Forma Ia tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 8,8, aproximadamente 10,0, aproximadamente 11,7, aproximadamente 12,8 y aproximadamente 13,5 grados. En algunas formas de realización, la Forma Ia tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 8,8, aproximadamente 10,0, aproximadamente 11,7, aproximadamente 12,8, aproximadamente 13,5, aproximadamente 20,0, aproximadamente 21,5, aproximadamente 22,6 y aproximadamente 23,3 grados. En algunas formas de realización, la Forma Ia tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 7.

**[0041]** En algunas formas de realización, la Forma III tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 7,8, aproximadamente 12,4, aproximadamente 13,1, aproximadamente 15,2 y aproximadamente 15,5 grados. En algunas formas de realización, la Forma III tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 7,8, aproximadamente 12,4, aproximadamente 13,1, aproximadamente 15,2, aproximadamente 15,5, aproximadamente 16,9, aproximadamente 17,5 y aproximadamente 20,3 grados. En algunas formas de realización, la Forma III tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 8.

**[0042]** En algunas formas de realización, la Forma IV tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 11,2, aproximadamente 16,3, aproximadamente 18,7 y aproximadamente 22,1 grados. En algunas formas de realización, la Forma IV tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 9.

**[0043]** En algunas formas de realización, la Forma V tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,5, aproximadamente 14,1, aproximadamente 16,3 y aproximadamente 17,1 grados. En algunas formas de realización, la Forma V tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,5, aproximadamente 14,1, aproximadamente 16,3, aproximadamente 17,1, aproximadamente 18,9, aproximadamente 19,8, aproximadamente 21,8 y aproximadamente 22,7 grados. En algunas formas de realización, la Forma V tiene un patrón XRPD sustancialmente

como se muestra en la FIG. 10.

**[0044]** En algunas formas de realización, la Forma Va tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 8,7, aproximadamente 16,5, aproximadamente 17,3, aproximadamente 19,9 y aproximadamente 21,6 grados. En algunas formas de realización, la Forma Va tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 11. En algunas formas de realización, la Forma Va tiene un termograma DSC caracterizado por un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 133 °C, un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 267 °C, o una combinación de los mismos.

**[0045]** En algunas formas de realización, la Forma VI tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 8,5, aproximadamente 9,6, aproximadamente 11,4 y aproximadamente 12,1 grados. En algunas formas de realización, la Forma VI tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 8,5, aproximadamente 9,6, aproximadamente 11,4, aproximadamente 12,1, aproximadamente 13,5, aproximadamente 14,5, aproximadamente 15,2, aproximadamente 17,1, aproximadamente 17,7, aproximadamente 18,1, aproximadamente 19,2 y aproximadamente 20,7 grados. En algunas formas de realización, la Forma VI tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 12.

**[0046]** En algunas formas de realización, la Forma VII tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 9,9, aproximadamente 12,2, aproximadamente 14,8 y aproximadamente 15,7 grados. En algunas formas de realización, la Forma VII tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 9,9, aproximadamente 12,2, aproximadamente 14,8, aproximadamente 15,7, aproximadamente 17,0, aproximadamente 17,5 y aproximadamente 18,8 grados. En algunas formas de realización, la Forma VII tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 13. En algunas formas de realización, la Forma VII tiene un termograma DSC caracterizado por un pico endotérmico a una temperatura de unos 126 °C, un pico endotérmico a una temperatura de unos 256 °C, un pico exotérmico a una temperatura de unos 260 °C, un pico endotérmico a una temperatura de unos 267 °C, o una combinación de los mismos.

**[0047]** En algunas formas de realización, la Forma VIII tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 8,1, aproximadamente 8,5, aproximadamente 16,2 y aproximadamente 17,0 grados. En algunas formas de realización, la Forma VIII tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 8,1, aproximadamente 8,5, aproximadamente 16,2, aproximadamente 16,6, aproximadamente 17,0, aproximadamente 17,5, aproximadamente 18,0, aproximadamente 18,9, aproximadamente 19,6 y aproximadamente 20,1 grados. En algunas formas de realización, la Forma VIII tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 14. En algunas formas de realización, la Forma VIII tiene un termograma DSC caracterizado por un pico endotérmico a una temperatura de unos 145 °C, un pico endotérmico a una temperatura de unos 265 °C, o una combinación de los mismos.

**[0048]** En algunas formas de realización, la Forma IX tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,1, aproximadamente 11,4, aproximadamente 13,4 y aproximadamente 15,2 grados. En algunas formas de realización, la Forma IX tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,1, aproximadamente 11,4, aproximadamente 13,4, aproximadamente 15,2, aproximadamente 18,2, aproximadamente 22,1, aproximadamente 22,8 y aproximadamente 23,9 grados. En algunas formas de realización, la Forma IX tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 15.

**[0049]** En algunas formas de realización, la Forma X tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 14,9, aproximadamente 15,3, aproximadamente 15,8 y aproximadamente 17,0 grados. En algunas formas de realización, la forma X tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 14,9, aproximadamente 15,3, aproximadamente 15,8, aproximadamente 17,0, aproximadamente 17,7, aproximadamente 18,3 y aproximadamente 19,7 grados. En algunas formas de realización, la Forma X tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 16. En algunas formas de realización, la Forma X tiene un termograma DSC caracterizado por un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 121 °C, un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 267 °C, o una combinación de los mismos.

**[0050]** En algunas formas de realización, la Forma XI tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 8,9, aproximadamente 12,8, aproximadamente 18,0, aproximadamente 21,5, aproximadamente 22,6 y aproximadamente 23,3 grados. En algunas formas de realización, la Forma XI tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 17.

**[0051]** En algunas formas de realización, la Forma XII tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 5,6, aproximadamente 11,7, aproximadamente 13,8 y aproximadamente 14,5 grados. En algunas formas de realización, la Forma XII tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 5,6, aproximadamente 11,7, aproximadamente 13,8, aproximadamente 14,5, aproximadamente 16,9, aproximadamente 17,7 y aproximadamente 18,7 grados. En algunas formas de realización, la Forma XII tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 5,6, aproximadamente 11,7, aproximadamente 13,8, aproximadamente 14,5, aproximadamente 16,9, aproximadamente

17,7, aproximadamente 18,7, aproximadamente 23,5, aproximadamente 24,6, aproximadamente 34,3, aproximadamente 44,2 y 44,6 grados. En algunas formas de realización, la Forma XII tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 18. En algunas formas de realización, la Forma XII tiene un termograma DSC caracterizado por un pico endotérmico a una temperatura de unos 264 °C.

**[0052]** En algunas formas de realización, la Forma XIII tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 5,7, aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,8 y aproximadamente 11,8 grados. En algunas formas de realización, la Forma XIII tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 5,7, aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,8, aproximadamente 11,8, aproximadamente 12,6, aproximadamente 13,4, aproximadamente 14,1, aproximadamente 14,8, aproximadamente 16,6 y aproximadamente 19,1 grados. En algunas formas de realización, la Forma XIII tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 19. En algunas formas de realización, la Forma XIII tiene un termograma DSC caracterizado por un pico endotérmico a una temperatura de 267 °C.

**[0053]** En algunas formas de realización, la Forma XIV tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 4,0, aproximadamente 11,2, aproximadamente 11,9, aproximadamente 14,1, aproximadamente 14,8 y aproximadamente 15,9 grados. En algunas formas de realización, la Forma XIV tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 20. En algunas formas de realización, la Forma XIV tiene un termograma DSC caracterizado por un pico endotérmico a una temperatura de 267 °C.

**[0054]** En algunas formas de realización, la Forma XV tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 7,4, aproximadamente 9,6, aproximadamente 12,4, aproximadamente 13,4 y aproximadamente 15,5 grados. En algunas formas de realización, la Forma XV tiene uno o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta, seleccionados entre aproximadamente 7,4, aproximadamente 9,6, aproximadamente 12,4, aproximadamente 13,4, aproximadamente 15,5, aproximadamente 16,9, aproximadamente 17,7, aproximadamente 19,0, aproximadamente 19,5, aproximadamente 20,6 y aproximadamente 22,5 grados. En algunas formas de realización, la Forma XV tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 21. En algunas formas de realización, la Forma XV tiene un termograma DSC caracterizado por un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 85 °C, un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 172 °C, un pico exotérmico a una temperatura de aproximadamente 192 °C, un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 268 °C, o una combinación de los mismos.

**[0055]** Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "forma sólida" se refiere a un compuesto proporcionado en el presente documento en un estado amorfo o en un estado cristalino ("forma cristalina" o "sólido cristalino" o "forma sólida cristalina"), por lo que un compuesto proporcionado en el presente documento en un estado cristalino puede incluir opcionalmente disolvente o agua dentro de la red cristalina, por ejemplo, para formar una forma cristalina solvatada o hidratada. El término "hidratado", tal y como se utiliza aquí, se refiere a una forma cristalina que incluye moléculas de agua en la red cristalina. Ejemplos de formas cristalinas "hidratadas" son los hemihidratos, los monohidratos y los dihidratos. Otras formas hidratadas, como los hidratos de canal, también se incluyen en el significado del término.

**[0056]** Las diferentes formas cristalinas del compuesto proporcionado en el presente documento (por ej. el Compuesto 1) se caracterizan por difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y/o análisis termogravimétrico (TGA). Un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de reflexiones (picos) suele considerarse una huella dactilar de una forma cristalina concreta. Es bien sabido que las intensidades relativas de los picos XRPD pueden variar ampliamente dependiendo, *inter alia*, de la técnica de preparación de la muestra, la distribución del tamaño de los cristales, los diversos filtros utilizados, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento concreto empleado. En algunos casos, pueden observarse nuevos picos o desaparecer picos existentes en función del tipo de instrumento o de los ajustes (por ejemplo, si se utiliza o no un filtro Ni). Tal como se utiliza en el presente documento, el término "pico" o "pico característico" se refiere a una reflexión que tiene una altura/intensidad relativa de al menos aproximadamente el 3% de la altura/intensidad máxima del pico. Además, la variación de los instrumentos y otros factores pueden afectar a los valores de 2-theta. Así pues, las asignaciones de picos, como las que se describen en el presente documento, pueden variar en más o menos 0,2° (2-theta), y los términos "sustancialmente" o "aproximadamente" utilizados en el contexto de XRPD se refieren a las variaciones antes mencionadas.

**[0057]** De la misma manera, las lecturas de temperatura en conexión con DSC, TGA, u otros experimentos térmicos pueden variar alrededor de  $\pm 3$  °C dependiendo del instrumento, ajustes particulares, preparación de la muestra, etc. Por consiguiente, se entiende que una forma cristalina descrita en el presente documento que tenga un termograma DSC "sustancialmente" como el que se muestra en cualquiera de las figuras tiene en cuenta dicha variación.

**[0058]** El término "forma cristalina" se refiere a una determinada configuración reticular de una sustancia cristalina. Las diferentes formas cristalinas de la misma sustancia suelen tener diferentes redes cristalinas (por ej. celdas unitarias), suelen tener diferentes propiedades físicas atribuidas a sus diferentes redes cristalinas y, en algunos casos, tienen diferente contenido de agua o disolvente. Las diferentes redes cristalinas pueden identificarse mediante métodos de caracterización del estado sólido, como la difracción de rayos X en polvo (XRPD). Otros métodos de caracterización, como la calorimetría diferencial de barrido (DSC), el análisis termogravimétrico (TGA) y la sorción dinámica de vapor (DVS), ayudan a identificar la forma cristalina y a determinar la estabilidad y el contenido de disolvente/agua.



[0059] Diferentes formas cristalinas de una sustancia particular, tal como el Compuesto 1, pueden incluir tanto formas anhidras de esa sustancia como formas solvatadas/hidratadas de esa sustancia, donde cada una de las formas anhidras y formas solvatadas/hidratadas se distinguen entre sí por diferentes patrones XRPD, u otros métodos de caracterización del estado sólido, significando así diferentes redes cristalinas. En algunos casos, una forma cristalina única (por ej. identificada por un patrón XRPD único) puede tener un contenido variable de agua o disolvente, donde la red permanece sustancialmente inalterada (al igual que el patrón XRPD) a pesar de la variación composicional con respecto al agua y/o disolvente.

[0060] En algunas formas de realización, los compuestos (o hidratos y solvatos de los mismos) de la solicitud se preparan en lotes denominados lotes, muestras o preparaciones. Los lotes, muestras o preparaciones pueden incluir los compuestos aquí proporcionados en cualquiera de las formas cristalinas o no cristalinas aquí descritas, incluyendo formas hidratadas y no hidratadas, y mezclas de las mismas.

[0061] Los compuestos aquí divulgados pueden incluir todos los isótopos de átomos que se encuentren en ellos. Los isótopos son átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico. Por ejemplo, entre los isótopos del hidrógeno se encuentran el tritio y el deuterio.

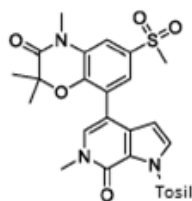
[0062] En algunas formas de realización, los compuestos aquí proporcionados (por ej. el Compuesto 1), o sales de los mismos, o formas cristalinas de los mismos, están sustancialmente aislados. El término "sustancialmente aislado" significa que el compuesto o la sal está al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, *por ej.*, una composición enriquecida en el compuesto, las sales o las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento. La separación sustancial puede incluir composiciones que contengan al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 60%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 80%, al menos alrededor del 90%, al menos alrededor del 95%, al menos alrededor del 97%, o al menos alrededor del 99% en peso de los compuestos, sales o formas cristalinas proporcionadas en el presente documento.

[0063] La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

#### **Procesos para la Preparación del Compuesto 1**

[0064] La presente solicitud proporciona además un proceso de preparación del Compuesto 1, en el que el proceso puede ser adecuado para su ampliación. Un proceso de preparación del compuesto 1 se describe en el documento US 2015/0307493. En comparación con el proceso descrito en el documento US 2015/0307493, el proceso aquí proporcionado tiene ciertas ventajas que lo hacen adecuado para su ampliación. Por ejemplo, el proceso aquí descrito utiliza reactivos menos peligrosos a la vez que proporciona altos rendimientos y productos de buena calidad. Además, el proceso aquí descrito puede generar el Compuesto 7 (véase más adelante) in situ sin necesidad de aislar el Compuesto 7, lo que proporciona una mayor eficacia a gran escala.

[0065] En algunas formas de realización, el proceso de preparación del Compuesto 1 comprende la reacción del Compuesto 8:

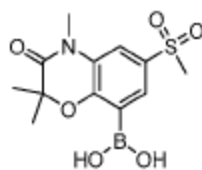


**Compuesto 8,**

con B1, siendo B1 una base.

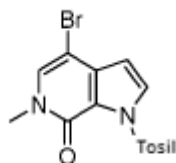
[0066] En algunas formas de realización, B1 es una base de hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio. La reacción del compuesto 8 con B1 puede llevarse a cabo en un disolvente. En algunas formas de realización, el disolvente comprende un disolvente éter como el 1,4-dioxano. Los disolventes de éter, como el 1,4-dioxano, pueden producir el Compuesto 1 en altos rendimientos y con buena calidad. En algunas formas de realización, la reacción del Compuesto 8 con B1 se lleva a cabo a temperatura elevada, por ej. a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 85 °C (por ej. de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C o de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 75 °C). En algunas formas de realización, la temperatura es de unos 70 °C. En algunas formas de realización, B1 se proporciona en exceso molar con respecto a la cantidad de Compuesto 8. En algunas formas de realización, se utiliza aproximadamente de 3 a 4 o aproximadamente 3,5 equivalentes de B1 en base a 1 equivalente de Compuesto 8.

[0067] En algunas formas de realización, el proceso comprende además la reacción del Compuesto 7:



Compuesto 7,

con el compuesto 9:

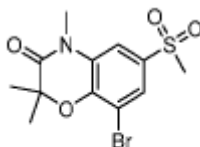


Compuesto 9

en presencia de P2 y B2 para formar el Compuesto 8, en el que P2 es un catalizador de metal de transición y B2 es una base.

[0068] En algunas formas de realización, P2 es un catalizador de metal de transición, como un catalizador de paladio. Ejemplos de catalizadores de paladio son [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, por ej., Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dicloro(bis{di- *tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paladio (Pd-132), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, y tetrakis(tri(o-tolil)fosfina)paladio(0). En algunas formas de realización, P2 es Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. En algunas formas de realización, B2 es una base de bicarbonato de metal alcalino, como el bicarbonato de sodio. En algunas formas de realización, B2 es una base de carbonato de metal alcalino, como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La reacción del compuesto 7 con el compuesto 9 puede llevarse a cabo en un disolvente. En algunas formas de realización, el disolvente comprende un disolvente prótico, un disolvente éter o una mezcla de los mismos. En algunas formas de realización, el disolvente comprende agua, 1,4-dioxano o una mezcla de los mismos. En algunas formas de realización, la reacción del Compuesto 7 con el Compuesto 9 se lleva a cabo a temperatura elevada, por ej. a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C (por ej. de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 95 °C). En algunas formas de realización, la temperatura es de unos 90 °C. En algunas formas de realización, se utiliza aproximadamente 1 equivalente del Compuesto 9 en base a 1 equivalente del Compuesto 7 o del Compuesto 6 (que tiene la estructura que se muestra a continuación). En algunas formas de realización, P2 se proporciona en una cantidad suficientemente catalítica. Por ejemplo, se utiliza aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 o aproximadamente 0,03 equivalente de P2 basado en 1 equivalente de Compuesto 7. En algunas formas de realización, B2 se proporciona en exceso molar con respecto a la cantidad de Compuesto 9. En algunas formas de realización, se utilizan de 2 a 3 o 2,5 equivalentes de B2 en base a 1 equivalente de Compuesto 9.

[0069] En algunas formas de realización, el proceso comprende además la reacción del Compuesto 6:



Compuesto 6

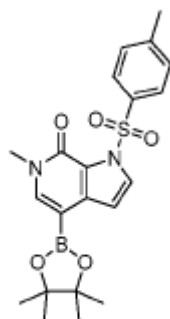
con 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de P3 y B3 para formar el Compuesto 7, en el que P3 es un catalizador de metal de transición y B3 es una base.

[0070] En algunas formas de realización, P3 es un catalizador de metal de transición tal como un catalizador de paladio. Ejemplos de catalizadores de paladio son [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, por ej., Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dicloro(bis{di- *tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paladio (Pd-132), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, y tetrakis(tri(o-tolil)fosfina)paladio(0). En algunas formas de realización, P3 es Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. En algunas formas de realización, B3 es una base de acetato de metal alcalino, como el acetato de potasio. La reacción del compuesto 6 con 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) puede llevarse a cabo en un disolvente. En algunas formas de realización, el disolvente comprende un disolvente éter como el 1,4-dioxano. En algunas formas de realización, la reacción del compuesto 6 con 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) se lleva a cabo a temperatura elevada, por ej. a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 90 °C (por ej. 75 °C a aproximadamente 85 °C). En algunas formas de realización, la temperatura es de unos 80 °C. En algunas formas de realización, el reactivo

4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) se proporciona en exceso molar con respecto a la cantidad de Compuesto 6. En algunas formas de realización, se utilizan de 2 a 2,5 equivalentes de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en base a 1 equivalente de Compuesto 6. En algunas formas de realización, B3 se proporciona en exceso molar con respecto a la cantidad de Compuesto 6. En algunas formas de realización, se utilizan de 3 a 3,5 equivalentes de B3 basados en 1 equivalente de Compuesto 6. En algunas formas de realización, P3 se proporciona en una cantidad suficientemente catalítica. En algunas formas de realización, se utiliza aproximadamente de 0,01 a aproximadamente 0,05 o aproximadamente 0,03 equivalente de P3 basado en 1 equivalente de Compuesto 6.

**[0071]** En algunas formas de realización, la reacción para formar el Compuesto 7 y posteriormente para formar el Compuesto 8 se lleva a cabo en el mismo recipiente de reacción sin aislar el Compuesto 7. Cuando la reacción para formar el Compuesto 7 y luego el Compuesto 8 se lleva a cabo en el mismo recipiente de reacción (sin el aislamiento del Compuesto 7), el Compuesto 8 puede formarse a partir de los Compuestos 7 y 9 sin la adición de P2, por ej. utilizando P3 (un catalizador de metal de transición) en el mismo recipiente de reacción para formar el Compuesto 7. Alternativamente, las reacciones de acoplamiento para generar el Compuesto 8 a partir del Compuesto 6 pueden llevarse a cabo en dos etapas separadas, en las que se aísla el Compuesto 7 y se emplea P2 en la reacción para generar el Compuesto 8 a partir del Compuesto 7.

**[0072]** Alternativamente, el Compuesto 8 puede prepararse mediante un proceso que comprende la reacción del Compuesto 6 con el Compuesto 15:



**Compuesto 15**

en presencia de P4 y B4, siendo P4 un catalizador de metal de transición y B4 una base.

**[0073]** En algunas formas de realización, P4 es un catalizador de metal de transición tal como un catalizador de paladio. Entre los ejemplos de catalizadores de paladio se incluyen 4-(di- *tert*-butilfosfino)- *N,N*-dimetilaniлина-dicloropaladio (2:1), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (por ej. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dicloro(bis{di- *tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paladio (Pd-132), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, y tetrakis(tri(o-tolil)fosfina)paladio(0). En algunas formas de realización, P4 es 4-(di-*tert*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilaniлина-dicloropaladio (2:1). En algunas formas de realización, P4 es Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (por ej., Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). En algunas formas de realización, B4 es una base como el fluoruro de cesio. En otra forma de realización, B4 es un carbonato de metal alcalino como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La reacción del Compuesto 6 con el Compuesto 15 puede llevarse a cabo en un disolvente. En algunas formas de realización, el disolvente comprende un disolvente prótico, un disolvente éter o una mezcla de los mismos. En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo en un disolvente que comprende 1,4-dioxano, agua o una mezcla de los mismos. En algunas formas de realización, la reacción del Compuesto 6 con el Compuesto 15 se lleva a cabo a una temperatura elevada (por ej. superior a la temperatura ambiente), como por ejemplo a una temperatura de reflujo. En algunas formas de realización, se utiliza aproximadamente 1 equivalente de Compuesto 15 en base a 1 equivalente de Compuesto 6. En algunas formas de realización, B4 se proporciona en exceso molar con respecto al Compuesto 6. En algunas formas de realización, se utilizan de 3 a 4 o 3,5 equivalentes de B4 en base a 1 equivalente de Compuesto 6. El P4 suele proporcionarse en una cantidad suficientemente catalítica. En algunas formas de realización, se utiliza aproximadamente de 0,01 a aproximadamente 0,1 o aproximadamente 0,05 equivalente de P4 basado en 1 equivalente de Compuesto 6.

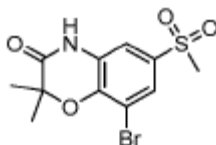
**[0074]** En algunas formas de realización, el compuesto 15 puede prepararse mediante un proceso que comprende la reacción del Compuesto 9 con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de P8 y B8, en el que P8 es un catalizador de metal de transición y B8 es una base.

**[0075]** En algunas formas de realización, P8 es un catalizador de metal de transición tal como un catalizador de paladio. Ejemplos de catalizadores de paladio son tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 4-(di-*tert*-butilfosfino)- *N,N*-dimetilaniлина-dicloropaladio (2:1), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (por ej. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paladio (Pd-132), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, y tetrakis(tri(o-tolil)fosfina)paladio(0). En algunas formas de realización, P8 es tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (por ej. donde puede añadirse dicitohexil(2',4',6'-trisopropilbifenil-2-il)fosfina (Xphos) como ligando). En algunas formas de realización, B8 es una base de acetato de metal alcalino, como el acetato de potasio. La reacción del compuesto 9 con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) puede llevarse a cabo en un disolvente. En algunas formas de realización, el disolvente comprende un disolvente éter como el

1,4-dioxano. En algunas formas de realización, la reacción del Compuesto 9 con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) se lleva a cabo a una temperatura de entre 75 °C y 95 °C aproximadamente. En algunas formas de realización, la temperatura es de unos 80 °C a unos 90 °C o de unos 80 °C a unos 85 °C. En algunas formas de realización, se utilizan aproximadamente 2 equivalentes de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en base a 1 equivalente de Compuesto 9. En algunas formas de realización, B8 se proporciona en exceso molar con respecto al Compuesto 9. En algunas formas de realización, se utiliza aproximadamente de 2 a aproximadamente 3 de B8 en base a 1 equivalente de Compuesto 9. El P8 suele proporcionarse en una cantidad suficientemente catalítica. En algunas formas de realización, se utiliza aproximadamente de 0,01 a aproximadamente 0,1 o aproximadamente 0,025 equivalente de P8 basado en 1 equivalente de Compuesto 9.

**[0076]** En algunas formas de realización, el compuesto 6 puede prepararse según los procedimientos del documento [US2015/0307493](#).

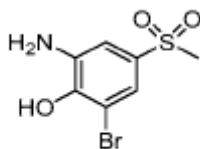
**[0077]** En algunas formas de realización, el Compuesto 6 se prepara mediante un proceso que comprende la reacción del Compuesto 5:



**Compuesto 5**

con un agente metilante y B5, donde B5 es una base. En algunas formas de realización, el agente metilante es yoduro de metilo (MeI), sulfato de dimetilo, carbonato de dimetilo o cloruro de tetrametilamonio. En algunas formas de realización, el agente metilante es yoduro de metilo. En algunas formas de realización, B5 es una base de carbonato de metal alcalino como el carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). En algunas formas de realización, la reacción del Compuesto 5 con el agente metilante se lleva a cabo en un disolvente que comprende, por ejemplo, un disolvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida (DMF). En algunas formas de realización, la reacción del Compuesto 5 con el agente metilante se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 20 °C o de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 20 °C.

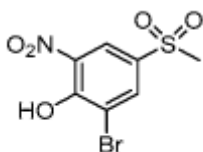
**[0078]** En algunas formas de realización, el Compuesto 5 se prepara mediante un proceso que comprende la reacción del Compuesto 4:



**Compuesto 4**

con bromuro de 2-bromo-2-metilpropanoilo y B6, donde B6 es una base. En algunas formas de realización, la B6 es un carbonato de metal alcalino, como el carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). La reacción del Compuesto 4 con bromuro de 2-bromo-2-metilpropanoilo puede realizarse en presencia de un disolvente. Por ejemplo, el disolvente comprende acetonitrilo, agua o una mezcla de los mismos. La reacción del Compuesto 4 con bromuro de 2-bromo-2-metilpropanoilo puede llevarse a cabo a temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura de entre 60 °C y 90 °C aproximadamente. En algunas formas de realización, la temperatura es de unos 75 °C.

**[0079]** En algunas formas de realización, el Compuesto 4 se prepara mediante un proceso que comprende la reacción del Compuesto 3:

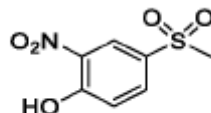


**Compuesto 3**

con un agente reductor. En algunas formas de realización, el agente reductor es hidrosulfito sódico o H<sub>2</sub>/Raney Ni. La reacción del compuesto 3 con el agente reductor puede realizarse en presencia de un disolvente. En algunas formas de realización, el disolvente comprende un disolvente prótico (por ej. agua y metanol), un disolvente éter (tetrahidrofurano),

o una mezcla de los mismos. En algunas formas de realización, la reacción del compuesto 3 y el hidrosulfito sódico se lleva a cabo en agua, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos. En algunas formas de realización, la reacción del compuesto 3 con  $H_2$ /Raney Ni se lleva a cabo en metanol. En algunas formas de realización, la reacción del compuesto 3 con el agente reductor se lleva a cabo a temperatura ambiente. En algunas formas de realización, el hidrosulfito sódico se utiliza en combinación con bicarbonato sódico. La reacción del compuesto 3 con hidrosulfito sódico y bicarbonato sódico puede producir el compuesto 4 en condiciones de proceso suaves en comparación con el  $H_2$ /Raney Ni, que puede ser peligroso a gran escala.

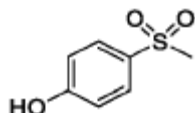
**[0080]** En algunas formas de realización, el Compuesto 3 se prepara mediante un proceso que comprende la reacción del Compuesto 2:



**Compuesto 2**

con N-bromosuccinimida (NBS). El uso de NBS puede proporcionar altos rendimientos y productos de buena calidad a gran escala, por ej. a escala de kilo gramo. En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo en un disolvente que comprende un disolvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida (DMF). En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

**[0081]** En algunas formas de realización, el Compuesto 2 se prepara mediante un proceso que comprende la reacción del Compuesto 1a:

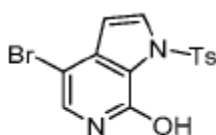


**Compuesto 1a**

con ácido nítrico y ácido acético. En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre 60 °C y 90 °C o de entre 75 °C y 80 °C.

**[0082]** En algunas formas de realización, el compuesto 9 puede prepararse según los procedimientos de los documentos [US2015/0307493](#) y [WO2013/097601](#).

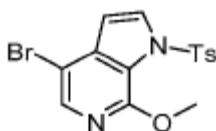
**[0083]** En algunas formas de realización, el Compuesto 9 se prepara mediante un proceso que comprende la reacción del Compuesto 14:



**Compuesto 14**

con yoduro de metilo e hidruro de sodio. En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo en un disolvente que comprende un disolvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida (DMF).

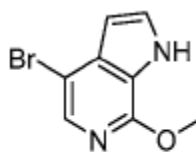
**[0084]** En algunas formas de realización, el compuesto 14 se prepara mediante un proceso que comprende la reacción del compuesto 13:



**Compuesto 13**

con un ácido. En algunas formas de realización, el ácido es un ácido acuoso fuerte como el HCl. En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo en un disolvente que comprende un disolvente éter tal como 1,4-dioxano.

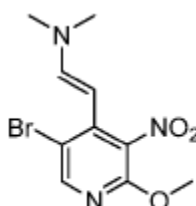
**[0085]** En algunas formas de realización, el Compuesto 13 se prepara mediante un proceso que comprende la reacción del Compuesto 12:



Compuesto 12

con cloruro de *p*-toluenosulfonilo (p-TsCl) e hidruro de sodio (NaH). En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo en un disolvente que comprende un disolvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida (DMF).

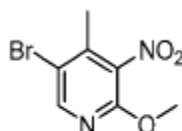
**[0086]** En algunas formas de realización, el Compuesto 12 se prepara mediante un proceso que comprende la reacción del Compuesto 11:



Compuesto 11

con hierro (Fe) y ácido acético (HOAc). En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo en un disolvente que comprende un disolvente éter tal como tetrahidrofurano (THF). La combinación de hierro y ácido acético puede emplearse como agente reductor y puede ser una alternativa más segura a agentes reductores como el H<sub>2</sub>/Raney Ni, que pueden ser peligrosos a gran escala.

**[0087]** En algunas formas de realización, el Compuesto 11 se prepara mediante un proceso que comprende la reacción del Compuesto 10:



Compuesto 10

con 1,1-dietoxi-N,N-dimetilmetanamina con B7, donde B7 es una base. En algunas formas de realización, B7 es un alcóxido de metal alcalino, como el metanolato de litio. En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo en un disolvente que comprende un disolvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida (DMF).

**[0088]** En algunas formas de realización, el proceso de preparación del Compuesto 6 comprende:

- (i) la reacción del Compuesto 1a con ácido nítrico y ácido acético para formar el Compuesto 2;
- (ii) la reacción del compuesto 2 con N-bromosuccinimida (NBS) para formar el compuesto 3;
- (iii) la reacción del Compuesto 3 con un agente reductor para formar el compuesto 4;
- (iv) la reacción del Compuesto 4 con bromuro de 2-bromo-2-metilpropanoilo y B6 para formar el Compuesto 5; y
- (v) la reacción del Compuesto 5 con un agente metilante y B5 para formar el Compuesto 6.

**[0089]** En algunas formas de realización, el proceso de preparación del Compuesto 9 comprende:

- (i) la reacción del Compuesto 10 con 1,1-dietoxi-N,N-dimetilmetanamina con B7 para formar el Compuesto 11;
- (ii) la reacción del Compuesto 11 con hierro (Fe) y ácido acético (HOAc) para formar el compuesto 12;
- (iii) la reacción del compuesto 12 con cloruro de *p*-toluenosulfonilo (p-TsCl) e hidruro de sodio (NaH) para formar el compuesto 13;
- (iv) la reacción del Compuesto 13 con un ácido para formar el Compuesto 14; y
- (v) la reacción del Compuesto 14 con yoduro de metilo e hidruro de sodio para formar el compuesto 9.

**[0090]** En algunas formas de realización, el proceso de preparación del Compuesto 1, o una sal del mismo, comprende:

- (i) la reacción del Compuesto 6 con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de P3 y B3 para formar el compuesto 7;
- (ii) la reacción del Compuesto 7 con el Compuesto 9 en presencia de P2 y B2 para formar el Compuesto 8; y

(iii) la reacción del Compuesto 8 con B1 para formar el Compuesto 1, o una sal del mismo.

**[0091]** En algunas formas de realización, el proceso de preparación del Compuesto 1, o una sal del mismo, comprende:

- 5 (i) la reacción del Compuesto 6 con el Compuesto 15 en presencia de P4 y B4 para formar el Compuesto 8; y  
(ii) la reacción del Compuesto 8 con B1 para formar el Compuesto 1, o una sal del mismo.

**[0092]** En algunas formas de realización, el proceso de preparación del Compuesto 1, o una sal del mismo, comprende:

- 10 (i) la reacción del Compuesto 9 con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de P8 y B8 para formar el compuesto 15;  
(ii) la reacción del Compuesto 6 con el Compuesto 15 en presencia de P4 y B4 para formar el Compuesto 8; y  
(iii) la reacción del Compuesto 8 con B1 para formar el Compuesto 1, o una sal del mismo.

15 **[0093]** En algunas formas de realización, el proceso de preparación del Compuesto 1 comprende:

- (i) la reacción del Compuesto 1a con ácido nítrico y ácido acético para formar el Compuesto 2;  
(ii) la reacción del compuesto 2 con N-bromosuccinimida (NBS) para formar el compuesto 3;  
(iii) la reacción del Compuesto 3 con un agente reductor para formar el compuesto 4;  
20 (iv) la reacción del Compuesto 4 con bromuro de 2-bromo-2-metilpropanoilo y B6 para formar el Compuesto 5;  
(v) la reacción del Compuesto 5 con un agente metilante y B5 para formar el Compuesto 6;  
(vi) la reacción del Compuesto 6 con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de P3 y B3 para formar el compuesto 7;  
(vii) la reacción del Compuesto 7 con el Compuesto 9 en presencia de P2 y B2 para formar el Compuesto 8; y  
25 (viii) la reacción del Compuesto 8 con B1 para formar el Compuesto 1.

**[0094]** En algunas formas de realización, el proceso de preparación del Compuesto 1 comprende:

- (i) la reacción del Compuesto 1a con ácido nítrico y ácido acético para formar el Compuesto 2;  
30 (ii) la reacción del compuesto 2 con N-bromosuccinimida (NBS) para formar el compuesto 3;  
(iii) la reacción del Compuesto 3 con un agente reductor para formar el compuesto 4;  
(iv) la reacción del Compuesto 4 con bromuro de 2-bromo-2-metilpropanoilo y B6 para formar el Compuesto 5;  
(v) la reacción del Compuesto 5 con un agente metilante y B5 para formar el Compuesto 6;  
(vi) la reacción del Compuesto 6 con el Compuesto 15 en presencia de P4 y B4 para formar el Compuesto 8; y  
35 (vii) la reacción del Compuesto 8 con B1 para formar el Compuesto 1.

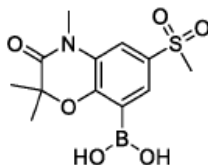
**[0095]** En algunas formas de realización, el proceso de preparación del Compuesto 1 comprende:

- (i) la reacción del Compuesto 10 con 1,1-dietoxi-N,N-dimetilmetanamina con B7 para formar el Compuesto 11;  
40 (ii) la reacción del Compuesto 11 con hierro (Fe) y ácido acético (HOAc) para formar el compuesto 12;  
(iii) la reacción del compuesto 12 con cloruro de p-toluenosulfonilo (p-TsCl) e hidruro de sodio (NaH) para formar el compuesto 13;  
(iv) la reacción del Compuesto 13 con un ácido para formar el compuesto 14;  
(v) la reacción del Compuesto 14 con yoduro de metilo e hidruro de sodio para formar el compuesto 9;  
45 (vi) la reacción del Compuesto 7 con el Compuesto 9 en presencia de P2 y B2 para formar el Compuesto 8; y  
(vii) la reacción del Compuesto 8 con B1 para formar el Compuesto 1.

**[0096]** En algunas formas de realización, el proceso de preparación del Compuesto 1 comprende:

- (i) la reacción del Compuesto 10 con 1,1-dietoxi-N,N-dimetilmetanamina con B7 para formar el Compuesto 11;  
50 (ii) la reacción del Compuesto 11 con hierro (Fe) y ácido acético (HOAc) para formar el compuesto 12;  
(iii) la reacción del compuesto 12 con cloruro de p-toluenosulfonilo (p-TsCl) e hidruro de sodio (NaH) para formar el compuesto 13;  
(iv) la reacción del Compuesto 13 con un ácido para formar el compuesto 14;  
55 (v) la reacción del Compuesto 14 con yoduro de metilo e hidruro de sodio para formar el compuesto 9;  
(vi) la reacción del Compuesto 9 con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de P8 y B8 para formar el Compuesto 15;  
(vii) la reacción del Compuesto 6 con el Compuesto 15 en presencia de P4 y B4 para formar el Compuesto 8; y  
60 (viii) la reacción del Compuesto 8 con B1 para formar el Compuesto 1.

**[0097]** Se divulga en el presente documento un compuesto que es



Compuesto 7

o una sal del mismo.

**[0098]** En algunas formas de realización, se proporciona aquí un proceso de reacción del compuesto 6 con 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de P3 y B3 para formar el compuesto 7.

**[0099]** Se aprecia que ciertas características de la invención, que son, para mayor claridad, se describe en el contexto de formas de realización separadas, también se puede proporcionar en combinación en una sola forma de realización (mientras que las formas de realización están destinados a ser combinados como si se escribe en forma dependiente múltiple). A la inversa, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola forma de realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

**[0100]** En algunas formas de realización, una solución del Compuesto 1 a temperatura elevada como se describe en el presente documento se refiere a una solución a una temperatura que está por encima de la temperatura ambiente. Por ejemplo, la solución del Compuesto 1 a temperatura elevada tendría una temperatura superior a la temperatura ambiente, por ej. superior a unos 20 °C, superior a unos 30 °C, superior a unos 40 °C, superior a unos 50 °C, superior a unos 60 °C, superior a unos 70 °C, superior a unos 80 °C, superior a unos 90 °C, o superior a unos 100 °C.

**[0101]** En algunas formas de realización, concentrar una solución como se describe aquí se refiere a una solución en la que su volumen se reduce dejando que el disolvente se evapore, calentando la solución, sometiendo la solución a presión reducida, o cualquier combinación de los mismos.

**[0102]** Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "base de bicarbonato de metal alcalino", empleada sola o en combinación con otros términos, se refiere a una base que tiene la fórmula  $M(\text{HCO}_3)$ , en la que M se refiere a un metal alcalino (por ej. litio, sodio o potasio). Ejemplos de bases de bicarbonato de metales alcalinos incluyen, pero no se limitan a, bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio.

**[0103]** Como se usa aquí, la frase "base de carbonato de metal alcalino", empleada sola o en combinación con otros términos, se refiere a una base que tiene fórmula  $M_2\text{CO}_3$ , donde M se refiere a un metal alcalino (por ej. litio, sodio o potasio). Algunos ejemplos de bases de carbonato de metales alcalinos son, entre otros, el carbonato de litio, el carbonato de sodio y el carbonato de potasio.

**[0104]** Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "base de hidróxido de metal alcalino", empleada sola o en combinación con otros términos, se refiere a una base que tiene la fórmula  $\text{MOH}$ , en la que M se refiere a un metal alcalino (por ej. litio, sodio o potasio). Ejemplos de bases de hidróxido de metales alcalinos son, entre otros, el hidróxido de litio, el hidróxido de sodio y el hidróxido de potasio.

**[0105]** Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "base de acetato de metal alcalino", empleada sola o en combinación con otros términos, se refiere a una base que tiene la fórmula  $M(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3)$ , en la que M se refiere a un metal alcalino (por ej. litio, sodio o potasio). Algunos ejemplos de bases de acetato de metales alcalinos son, entre otros, el acetato de litio, el acetato de sodio y el acetato de potasio.

**[0106]** Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "catalizador de metal de transición" se refiere a un catalizador metálico (por ej. catalizador de paladio o níquel) adecuado para catalizar una reacción de acoplamiento carbono-carbono. Ejemplos de catalizadores de metales de transición incluyen, pero no se limitan a,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , dicloro(bis{di- *terc*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paladio (Pd-132),  $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ , y  $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$ , donde (dppf) se refiere a 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y (dppp) se refiere a 1,3-bis(difenilfosfino)propano.

**[0107]** Ejemplos de catalizadores de paladio incluyen pero no se limitan a  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , dicloro(bis{di-*terc*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paladio (Pd-132), paladio sobre carbono,  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ , tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ), 4-(di- *terc*-butilfosfino)- *N,N*-dimetilanilina-dicloropaladio(2:1),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (por ej.,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ ), y tetrakis(tri(o-tolil)fosfina)paladio(0).

**[0108]** Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "reaccionar" se utiliza tal y como se conoce en la técnica y generalmente se refiere a la reunión de reactivos químicos de tal manera que se permita su interacción a nivel molecular para lograr una transformación química o física. En algunas formas de realización, la reacción implica dos reactivos, en los que uno o más equivalentes del segundo reactivo se utilizan con respecto al primer reactivo. Las etapas de reacción de los procesos aquí descritos pueden llevarse a cabo durante un tiempo y en condiciones adecuadas para preparar el



producto identificado.

**[0109]** En algunas formas de realización, antidisolvente como se describe en el presente documento se refiere a un disolvente en el que el Compuesto 1 es menos soluble en relación con otro disolvente o mezcla de disolventes en la solución. Por ejemplo, el antidisolvente puede incluir, entre otros, benceno, ciclohexano, pentano, hexano, heptano (por ej. n-heptano), tolueno, cicloheptano, metilciclohexano, heptano, etilbenceno, m-, o- o p-xileno, octano, indano, nonano o naftaleno.

**[0110]** Las reacciones de los procesos aquí descritos pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en el arte de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los productos intermedios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ej. temperaturas que pueden oscilar entre la temperatura de congelación del disolvente y la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción determinada puede llevarse a cabo en un disolvente o en una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción concreta, pueden seleccionarse disolventes adecuados para una etapa de reacción determinada. En algunas formas de realización, las reacciones pueden llevarse a cabo en ausencia de disolvente, como cuando al menos uno de los reactivos es un líquido o un gas.

**[0111]** Los disolventes adecuados pueden incluir disolventes halogenados tales como tetracloruro de carbono, bromodiclorometano, dibromoclorometano, bromoformo, cloroformo, bromoclorometano, dibromometano, cloruro de butilo, diclorometano (cloruro de metileno), tetracloroetileno, tricloroetileno, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetano, 2-cloropropano, 1,1,1-trifluorotolueno, 1,2-dicloroetano, 1,2-dibromoetano, hexafluorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, 1,2-diclorobenceno, clorobenceno, fluorobenceno y sus mezclas.

**[0112]** Los disolventes de éter adecuados incluyen: dimetoximetano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furano, tetrahydrofurano (THF), éter dietílico, éter dimetílico de etilenglicol, éter dietílico de etilenglicol, éter dimetílico de dietilenglicol (diglima), éter dietílico de dietilenglicol, éter dimetílico de trietilenglicol, anisol, *tert*-butil metil éter, y mezclas de los mismos.

**[0113]** Los disolventes próticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, agua, metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol *isobutílico*, alcohol *tert-butílico*, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1, 2 o 3 pentanol, alcohol neopentílico, alcohol *terc*-pentílico, éter monometílico de dietilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol.

**[0114]** Los disolventes apróticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N-metilpirrolidinona (NMP), formamida, N-metilacetamida, N-metilformamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, propionitrilo, formiato de etilo, acetato de metilo, hexafluoroacetona, acetona, etilmetilcetona, acetato de etilo, sulfolano, N,N-dimetilpropionamida, tetrametilurea, nitrometano, nitrobenzono o hexametilfosforamida.

**[0115]** Los disolventes de hidrocarburos adecuados incluyen benceno, ciclohexano, pentano, hexano, tolueno, cicloheptano, metilciclohexano, heptano, etilbenceno, m-, o-, o p-xileno, octano, indano, nonano o naftaleno.

**[0116]** Las reacciones de los procesos aquí descritos pueden llevarse a cabo en aire o bajo una atmósfera inerte. Típicamente, las reacciones que contienen reactivos o productos que son sustancialmente reactivos con el aire pueden llevarse a cabo utilizando técnicas sintéticas sensibles al aire que son bien conocidas por el artesano experto.

**[0117]** Las expresiones "temperatura ambiente" y "temperatura ambiente", tal como se utilizan en el presente documento, se entienden en el arte, y se refieren generalmente a una temperatura, *por ej.*, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que se lleva a cabo la reacción, por ej. una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

### **Métodos de Uso**

**[0118]** El compuesto 1, o una sal del mismo, es un inhibidor de la proteína BET y, por lo tanto, es útil en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la actividad de las proteínas BET. Para los usos aquí descritos, puede utilizarse cualquier forma del Compuesto 1, incluyendo cualquiera de las formas de realización aquí descritas.

**[0119]** El compuesto 1 puede inhibir una o más de las proteínas BET BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-t. En algunas formas de realización, el Compuesto 1 inhibe selectivamente una o más proteínas BET sobre otra. "Selectivo" significa que el compuesto se une o inhibe una proteína BET con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con una referencia, como otra proteína BET. Por ejemplo, el compuesto puede ser selectivo para BRD2 sobre BRD3, BRD4 y BRD-t, selectivo para BRD3 sobre BRD2, BRD4 y BRD-t, selectivo para BRD4 sobre BRD2, BRD3 y BRD-t, o selectivo para BRD-t sobre BRD2, BRD3 y BRD4. En algunas formas de realización, el compuesto inhibe dos o más de las proteínas BET, o todas las proteínas BET. En general, la selectividad puede ser al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 20

veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces, al menos 200 veces, al menos 500 veces o al menos 1000 veces.

**[0120]** Por lo tanto, el compuesto 1 es útil para tratar trastornos mediados por la proteína BET. El término "trastorno mediado por proteínas BET" o "trastorno mediado por proteínas BET" se refiere a cualquier trastorno, enfermedad o afección en la que una o más de las proteínas BET, como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRD-t, o un mutante de las mismas, desempeñan un papel, o en la que la enfermedad o afección está asociada con la expresión o actividad de una o más de las proteínas BET. Por lo tanto, el compuesto 1, como inhibidor de las proteínas BET, puede utilizarse para tratar o disminuir la gravedad de enfermedades y afecciones en las que se sabe que las proteínas BET, como BRD2, BRD3, BRD4 y/o BRD-t, o un mutante de las mismas, desempeñan un papel.

**[0121]** Las enfermedades y afecciones tratables mediante el uso del Compuesto 1 incluyen, entre otras, cáncer y otros trastornos proliferativos, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades inflamatorias agudas, sepsis e infecciones víricas. Las enfermedades pueden tratarse administrando a un individuo (por ej. un paciente) que necesite el tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, o cualquiera de sus formas de realización, o una composición farmacéutica del mismo. La presente divulgación también proporciona una forma sólida del Compuesto 1, o cualquiera de las formas de realización del mismo, o una composición farmacéutica que comprende la forma sólida, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por BET. También se proporciona el uso de una forma sólida del Compuesto 1, o cualquiera de sus formas de realización, o una composición farmacéutica que comprenda la forma sólida, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por BET.

**[0122]** Entre las enfermedades que pueden tratarse con el Compuesto 1 se incluyen los cánceres. Los cánceres pueden incluir, entre otros, cáncer suprarrenal, carcinoma de células acinosas, neuroma acústico, melanoma lentiginoso acral, acrospiroma, leucemia eosinofílica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia promielocítica aguda, adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico, adenoma, tumor odontogénico adenomatoide, carcinoma adenoescamoso, neoplasia del tejido adiposo, carcinoma corticosuprarrenal, leucemia/linfoma de células T del adulto, leucemia agresiva de células NK, linfoma relacionado con el SIDA, rhabdomyosarcoma alveolar, sarcoma alveolar de partes blandas, fibroma ameloblástico, linfoma anaplásico de células grandes, cáncer anaplásico de tiroides, linfoma angioinmunoblástico de células T, angiomiolipoma, angiosarcoma, astrocitoma, tumor rabdoide teratoide atípico, leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma de células B, carcinoma basocelular, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, blastoma, cáncer óseo, tumor de Brenner, tumor de Brown, linfoma de Burkitt, cáncer de mama, cáncer cerebral, carcinoma, carcinoma in situ, carcinosarcoma, tumor cartilaginoso, cementoma, sarcoma mielóide, condroma, cordoma, coriocarcinoma, papiloma del plexo coroideo, sarcoma de células claras del riñón, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, enfermedad de Degos, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, linfoma B difuso de células grandes, tumor neuroepitelial disembrionario, carcinoma embrionario, neoplasia de glándulas endocrinas, tumor de seno endodérmico, linfoma de células T asociado a enteropatía, cáncer de esófago, feto in fetu, fibroma, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer folicular de tiroides, ganglioneuroma, cáncer gastrointestinal, tumor de células germinales, coriocarcinoma gestacional, fibroblastoma de células gigantes, tumor óseo de células gigantes, tumor glial, glioblastoma multiforme, glioma, gliomatosis cerebri, glucagonoma, gonadoblastoma, tumor de células de la granulosa, gynandroblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, leucemia de células pilosas, hemangioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, hemangiopericitoma, neoplasia hematológica maligna, hepatoblastoma, linfoma hepatoesplénico de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células T hepatoesplénico, carcinoma lobular invasivo, cáncer intestinal, cáncer de riñón, cáncer laríngeo, lentigo maligno, carcinoma letal de la línea media, leucemia, tumor de células de Leydig, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfangioma, linfangiosarcoma, linfioepitelioma, linfoma, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica crónica, cáncer de hígado, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma MALT, histiocitoma fibroso maligno, tumor maligno de la vaina nerviosa periférica, tumor maligno de Tritón, linfoma de células del manto, linfoma de células B de la zona marginal, leucemia mastocitaria, tumor mediastínico de células germinales, carcinoma medular de mama, cáncer medular de tiroides, meduloblastoma, melanoma, meningioma, cáncer de células de Merkel, mesotelioma, carcinoma urotelial metastásico, tumor mülleriano mixto, tumor mucinoso, mieloma múltiple, neoplasia del tejido muscular, micosis fungoide, liposarcoma mixoide, mixoma, mixosarcoma, carcinoma nasofaríngeo, neurinoma, neuroblastoma, neurofibroma, neuroma, melanoma nodular, cáncer ocular, oligoastrocitoma, oligodendroglioma, oncocitoma, meningioma de la vaina del nervio óptico, tumor del nervio óptico, cáncer oral, osteosarcoma, cáncer de ovario, tumor de Pancoast, cáncer papilar de tiroides, paraganglioma, pinealoblastoma, pineocitoma, pituitoma, adenoma hipofisario, tumor hipofisario, plasmocitoma, poliembrioma, linfoma linfoblástico T precursor, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma primario de efusión, cáncer peritoneal primario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de faringe, pseudomixoma peritoneal, carcinoma de células renales, carcinoma medular renal, retinoblastoma, rhabdomioma, rhabdomyosarcoma, transformación de Richter, cáncer de recto, sarcoma, schwannomatosis, seminoma, tumor de células de Sertoli, tumor del estroma gonadal del cordón sexual, carcinoma de células en anillo de sello, cáncer de piel, tumores de células redondas azules pequeñas, carcinoma de células pequeñas, sarcoma de partes blandas, somatostatínoma, verruga de hollín, tumor medular, linfoma de la zona marginal esplénica, carcinoma de células escamosas, sarcoma sinovial, enfermedad de Sezary, cáncer de intestino delgado, carcinoma escamoso, cáncer de estómago, linfoma de células T, cáncer de testículo, thecoma, cáncer de tiroides, carcinoma de células transicionales, cáncer de garganta, cáncer de uraco, cáncer urogenital, carcinoma urotelial, melanoma uveal, cáncer de útero, carcinoma verrugoso, glioma de la vía visual, cáncer de vulva, cáncer de vagina, macroglobulinemia de Waldenström, tumor de

Warthin y tumor de Wilms. En algunas formas de realización, el cáncer puede ser adenocarcinoma, leucemia/linfoma de células T del adulto, cáncer de vejiga, blastoma, cáncer óseo, cáncer de mama, cáncer cerebral, carcinoma, sarcoma mieloide, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer gastrointestinal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer intestinal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de hígado, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), linfoma B difuso de células grandes (DLBCL), cáncer ocular, tumor del nervio óptico, cáncer oral, cáncer de ovario, tumor hipofisario, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de faringe, carcinoma de células renales, cáncer de recto, sarcoma, cáncer de piel, tumor medular, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, linfoma de células T, cáncer de testículo, cáncer de tiroides, cáncer de garganta, cáncer urogenital, carcinoma urotelial, cáncer de útero, cáncer de vagina o tumor de Wilms.

**[0123]** En algunas formas de realización, el cáncer es un cáncer hematológico.

**[0124]** En algunas formas de realización, el cáncer es mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML) o linfoma B difuso de células grandes (DLBCL).

**[0125]** Las enfermedades tratables usando el Compuesto 1 también incluyen cánceres dependientes de MYC en los que el cáncer está asociado con al menos uno de expresión de ARN myc o expresión de proteína MYC. Se puede identificar a un paciente para dicho tratamiento determinando la expresión del ARN myc o la expresión de la proteína MYC en el tejido o las células cancerosas.

**[0126]** Las enfermedades que pueden tratarse con el Compuesto 1 también incluyen trastornos proliferativos no cancerosos. Ejemplos de trastornos proliferativos que pueden tratarse incluyen, entre otros, tumores benignos de tejidos blandos, tumores óseos, tumores cerebrales y espinales, tumores de párpados y orbitales, granuloma, lipoma, meningioma, neoplasia endocrina múltiple, pólipos nasales, tumores hipofisarios, prolactinoma, pseudotumor cerebri, queratosis seborreica, pólipos estomacales, nódulos tiroideos, neoplasias quísticas del páncreas, hemangiomas, nódulos, pólipos y quistes de las cuerdas vocales, enfermedad de Castleman, enfermedad pilonidal crónica, dermatofibroma, quiste pilar, granuloma piogénico y síndrome de poliposis juvenil.

**[0127]** Las enfermedades y afecciones que pueden tratarse con el Compuesto 1 también incluyen afecciones autoinmunes e inflamatorias crónicas. Entre los ejemplos de afecciones autoinmunes e inflamatorias que pueden tratarse figuran el rechazo agudo, hiperagudo o crónico de órganos trasplantados, gota aguda, respuestas inflamatorias agudas (como el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la lesión por isquemia/reperfusión), enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, rinitis alérgica, alergia, alopecia, enfermedad de Alzheimer, apendicitis, aterosclerosis, asma, osteoartritis, artritis juvenil, artritis psoriásica, artritis reumatoide, dermatitis satópica, alopecia autoinmune, estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunes, hipopituitarismo autoinmune, enfermedad poliglandular autoinmune, enfermedad de Behcet, enfermedades bullosas de la piel, colecistitis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cirrosis, enfermedad articular degenerativa, depresión, dermatitis, dermatomiositis, eczema, enteritis, encefalitis, gastritis, glomerulonefritis, arteritis de células gigantes, síndrome de Goodpasture, síndrome de Guillain-Barre, gingivitis, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, hepatitis, hipofisitis, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), enfermedad inflamatoria pélvica, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Kawasaki, shock endotóxico inducido por LPS, meningitis, esclerosis múltiple, miocarditis, miastenia gravis, micosis fungoide, miositis, nefritis, osteomielitis, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, pericarditis, anemia perniciosa, pneumonitis, colangitis esclerosante biliar primaria, poliarteritis nodosa, psoriasis, retinitis, escleritis, escleraciema, esclerodermia, sinusitis, enfermedad de Sjogren, sepsis, shock séptico, quemaduras solares, lupus eritematoso sistémico, rechazo de injertos tisulares, tiroiditis, diabetes de tipo I, arteritis de Takayasu, uretritis, uveítis, vasculitis, vasculitis incluida la arteritis de células gigantes, vasculitis con afectación orgánica como la glomerulonefritis, vitiligo, macroglobulinemia de Waldenstrom y granulomatosis de Wegener.

**[0128]** Las enfermedades y afecciones que pueden tratarse con el compuesto 1 también incluyen enfermedades y afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones por bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, como sepsis, síndrome de sepsis, choque séptico, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de shock tóxico, lesión pulmonar aguda, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria del adulto), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, vómitos, pancreatitis aguda, síndromes posquirúrgicos, sarcoidosis, reacciones de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, paludismo, SIRS asociado a infecciones víricas como la gripe, el herpes zóster, el herpes simple y el coronavirus.

**[0129]** Otras enfermedades que pueden tratarse con el Compuesto 1 incluyen las infecciones víricas. Algunos ejemplos de infecciones víricas que pueden tratarse son el virus de Epstein-Barr, el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, el virus del herpes, el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus del papiloma humano, el adenovirus, el poxvirus y otros virus de ADN episómico. Por tanto, el compuesto 1 puede utilizarse para tratar enfermedades y afecciones como infecciones y reactivaciones por herpes simple, herpes labial, infecciones y reactivaciones por herpes zóster, varicela, herpes zóster, virus del papiloma humano, neoplasia cervical, infecciones por adenovirus, incluida la enfermedad respiratoria aguda, e infecciones por poxvirus como la viruela vacuna y la viruela y el virus de la peste porcina africana. En algunas formas de realización, el compuesto 1 puede utilizarse en el tratamiento de las infecciones por el virus del

papiloma humano de la piel o de los epitelios cervicales.

**[0130]** Las enfermedades y afecciones que pueden tratarse con el Compuesto 1 también incluyen afecciones asociadas a lesiones por isquemia-reperfusión. Ejemplos de estas afecciones son, entre otras, el infarto de miocardio, la isquemia cerebrovascular (ictus), los síndromes coronarios agudos, las lesiones renales por reperfusión, el trasplante de órganos, el injerto de derivación coronaria, los procedimientos de derivación cardiopulmonar y las embolias pulmonares, renales, hepáticas, gastrointestinales o de las extremidades periféricas.

**[0131]** El compuesto 1 también es útil en el tratamiento de trastornos del metabolismo lipídico *a través de* la regulación de la APO-A1, como la hipercolesterolemia, la aterosclerosis y la enfermedad de Alzheimer.

**[0132]** El compuesto 1 también es útil en el tratamiento de afecciones fibróticas como la fibrosis pulmonar idiopática, la fibrosis renal, la estenosis postoperatoria, la formación de queloides, la esclerodermia y la fibrosis cardíaca.

**[0133]** El compuesto 1 también puede utilizarse para tratar indicaciones oftalmológicas como el ojo seco.

**[0134]** El compuesto 1 también puede utilizarse para tratar enfermedades cardíacas como la insuficiencia cardíaca.

**[0135]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "contacto" se refiere a la unión de las partes indicadas en un sistema *in vitro* o *in vivo*. por ej. "poner en contacto" una proteína BET con el Compuesto 1 (por ej. una forma sólida del Compuesto 1 tal como una forma sólida cristalina) incluye la administración del Compuesto 1 a un individuo o paciente, tal como un humano, que tenga una proteína BET, así como, por ej. introducir la forma sólida de un compuesto proporcionado en el presente documento en una muestra que contenga una preparación celular o purificada que contenga la proteína BET.

**[0136]** Como se usa aquí, el término "individuo" o "paciente", usado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y más preferiblemente humanos.

**[0137]** Como se usa aquí, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que se busca en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, médico u otro clínico.

**[0138]** Como se usa aquí, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o desorden en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o desorden (*i. e.*, detener el desarrollo ulterior de la patología y/o sintomatología) o mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es *decir*, revertir la patología y/o sintomatología), como disminuir la gravedad de la enfermedad.

**[0139]** Como se usa aquí, el término "prevenir" o "prevención" se refiere a prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, condición o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad.

#### **Terapias Combinadas**

**[0140]** El compuesto 1 puede utilizarse en tratamientos combinados en los que el compuesto 1 se administra junto con otros tratamientos, como la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos adicionales suelen ser los que se utilizan normalmente para tratar la afección concreta que se desea tratar. Los agentes terapéuticos adicionales pueden incluir, *por ej.*, quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como inhibidores de las quinasas Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK y JAK para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados a la proteína BET. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden administrarse a un paciente simultánea o secuencialmente.

**[0141]** En algunas formas de realización, el Compuesto 1 puede usarse en combinación con un agente terapéutico dirigido a un regulador epigenético. Algunos ejemplos de reguladores epigenéticos son las histonas lisina metiltransferasas, las histonas arginina metiltransferasas, las histonas desmetilasas, las histonas desacetilasas, las histonas acetilasas y las ADN metiltransferasas. Los inhibidores de la histona deacetilasa incluyen, *por ej.*, el vorinostat.

**[0142]** Para tratar el cáncer y otras enfermedades proliferativas, el Compuesto 1 puede usarse en combinación con agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos. El compuesto 1 también puede utilizarse en combinación con terapias médicas como la cirugía o la radioterapia, *por ej.*, la radiación gamma, la radioterapia con haz de neutrones, la radioterapia con haz de electrones, la terapia con protones, la braquiterapia y los isótopos radiactivos sistémicos. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos adecuados incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleukina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezomib, bortezomib, busulfán intravenoso, busulfán oral, calusterona, capecitabina, carboplatino,

- carmustina, cetuximab, clorambucil, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, denileucina, denileucina diftitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecán, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobromán, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, teniposida, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.
- [0143]** Para tratar el cáncer y otras enfermedades proliferativas, el Compuesto 1 puede usarse en combinación con ruxolitinib.
- [0144]** El compuesto 1 puede utilizarse en combinación con uno o más inhibidores del punto de control inmunitario. Los inhibidores de puntos de control inmunitarios ejemplares incluyen inhibidores contra moléculas de puntos de control inmunitarios como CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, CD137 (también conocida como 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas formas de realización, la molécula de punto de control inmunitario es una molécula de punto de control estimuladora seleccionada entre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137. En algunas formas de realización, la molécula de punto de control inmunitario es una molécula de punto de control inhibidora seleccionada entre A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 y VISTA. En algunas formas de realización, los compuestos aquí proporcionados pueden usarse en combinación con uno o más agentes seleccionados entre inhibidores de KIR, inhibidores de TIGIT, inhibidores de LAIR1, inhibidores de CD160, inhibidores de 2B4 e inhibidores de TGFR beta.
- [0145]** En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un anticuerpo anti-PD1, un anticuerpo anti-PD-L1, o un anticuerpo anti-CTLA-4.
- [0146]** En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1, por ej. un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, o AMP-224. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab.
- [0147]** En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-L1, *por ej.*, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (también conocido como RG7446) o MSB0010718C. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es MPDL3280A o MEDI4736.
- [0148]** En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, *por ej.*, un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab.
- [0149]** En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de LAG3, por ej. un anticuerpo anti-LAG3. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016 o LAG525.
- [0150]** En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de GITR, por ej. un anticuerpo anti-GITR. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-GITR es TRX518 o MK-4166.
- [0151]** En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de OX40, por ej. un anticuerpo anti-OX40 o una proteína de fusión OX40L. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI0562. En algunas formas de realización, la proteína de fusión OX40L es MEDI6383.
- [0152]** El compuesto 1 puede utilizarse en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades como el cáncer. En algunas formas de realización, el agente es un agente alquilante, un inhibidor del proteasoma, un corticosteroide o un agente inmunomodulador. Algunos ejemplos de agentes alquilantes son la ciclofosfamida (CY), el melfalán (MEL) y la bendamustina. En algunas formas de realización, el inhibidor del proteasoma es carfilzomib. En algunas formas de realización, el corticosteroide es dexametasona (DEX). En algunas formas de realización, el agente inmunomodulador es lenalidomida (LEN) o pomalidomida (POM).
- [0153]** Para tratar afecciones autoinmunes o inflamatorias, el Compuesto 1 puede administrarse en combinación con un corticosteroide como triamcinolona, dexametasona, flucinolona, cortisona, prednisolona o flumetolona.

[0154] Para tratar afecciones autoinmunes o inflamatorias, el Compuesto 1 puede administrarse en combinación con un inmunosupresor como acetónido de fluocinolona (Retisert<sup>®</sup>), rimexolona (AL-2178, Vexol, Alcon) o ciclosporina (Restasis<sup>®</sup>).

5 [0155] Para tratar afecciones autoinmunes o inflamatorias, el Compuesto 1 puede administrarse en combinación con uno o más agentes adicionales seleccionados de Dehydrex<sup>™</sup> (Holles Labs), Civamide (Opko), hialuronato sódico (Vismed, Lantibio/TRB Chemedia), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosterona, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet sódico (Senju-Ista), gefamato (Santen), ácido 15-(s)-hidroxieicosatetraenoico (15(S)-HETE), cevilemina, doxiciclina (ALTY-0501, Alacrity), minociclina, iDestrin<sup>™</sup> (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporina  
10 A (Nova22007, Novagali), oxitetraciclina (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-dihidroxi-5-[6-[(3-yodofenil)metilamino]purin-9-il]-N-metil-oxolano-2-carbamilo, Can-Fite Biopharma), voclosporina (LX212 o LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (análogo sintético de la resolvina, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazona (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Opthalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipida (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (Universidad de Pensilvania y  
15 Universidad de Temple), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), etabonato de loteprednol, rituximab, diquafosol tetrasódico (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehidroepiandrosterona, anakinra, efalizumab, micofenolato sódico, etanercept (Embrel<sup>®</sup>), hidroxiclороquina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), o talidomida.

20 [0156] En algunas formas de realización, el Compuesto 1 puede administrarse en combinación con uno o más agentes seleccionados entre un antibiótico, un antiviral, un antifúngico, un anestésico, agentes antiinflamatorios, incluidos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, y agentes antialérgicos. Algunos ejemplos de medicamentos adecuados son los aminoglucósidos, como la amikacina, la gentamicina, la tobramicina, la estreptomina, la netilmicina y la kanamicina; fluoroquinolonas como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina y enoxacina; naftiridina; sulfonamidas; polimixina; cloranfenicol; neomicina; paramomicina; colistimetato; bacitracina;  
25 vancomicina; tetraciclinas; rifampicina y sus derivados ("rifampinas"); cicloserina; betalactámicos; cefalosporinas; anfotericinas; fluconazol; flucitosina; natamicina; miconazol; ketoconazol; corticosteroides; diclofenaco; flurbiprofeno; ketorolaco; suprofenol; cromolina; lodoxamida; levocabastina; nafazolina; antazolina; feniramina; o antibiótico azalida.

30 [0157] Otros ejemplos de agentes, con uno o más de los cuales también puede combinarse un compuesto proporcionado incluyen: un tratamiento para la Enfermedad de Alzheimer tal como donepezilo y rivastigmina; un tratamiento para la Enfermedad de Parkinson tal como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinirol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexifenidilo y amantadina; un agente para tratar la esclerosis múltiple (EM) tal como interferón beta (por ej., Avonex<sup>®</sup> y Rebif<sup>®</sup>), acetato de glatiramer y mitoxantrona; un tratamiento para el asma como albuterol y montelukast; un agente para  
35 el tratamiento de la esquizofrenia como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; un agente antiinflamatorio, como un corticosteroide, por ejemplo dexametasona o prednisona, un bloqueador del TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina un agente inmunomodulador, incluidos agentes inmunosupresores, como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, un interferón, un corticosteroide, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina un factor neurotrófico, como un inhibidor de la acetilcolinesterasa, un inhibidor de la MAO, un interferón, un anticonvulsivante, un  
40 bloqueante de los canales iónicos, riluzol o un agente antiparkinsoniano; un agente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como un betabloqueante, un inhibidor de la ECA, un diurético, un nitrato, un bloqueante de los canales de calcio o una estatina; un agente para el tratamiento de enfermedades hepáticas, como un corticosteroide, colestiramina, un interferón y un agente antivírico; un agente para el tratamiento de trastornos sanguíneos, como un corticosteroide, un agente antileucémico o un factor de crecimiento; o un agente para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia, como la gammaglobulina.

[0158] En algunas formas de realización, el Compuesto 1 se administra en combinación con un inhibidor de la cinasa JAK (p. ej., ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib, CYT387, GLPG0634, lestaurtinib, pacritinib, TG101348, o un inhibidor selectivo de JAK1), un inhibidor de cinasa Pim (incluyendo inhibidores de uno o más de PIM1, PIM2, y PIM3), un inhibidor de PI3  
50 cinasa, incluidos inhibidores de PI3K-delta selectivos y de PI3K de amplio espectro, un inhibidor de MEK, un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina, un inhibidor de b-Raf, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del proteasoma (por ej., bortezomib, carfilzomib), un inhibidor de la HDAC (p. ej., panobinostat, vorinostat), un inhibidor de la metiltransferasa del ADN, dexametasona, melfalán o un inmunomodulador (p. ej., lenolidomida, pomalidomida).

## 55 **Formulación, Formas Farmacéuticas y Administración**

[0159] Cuando se emplean como productos farmacéuticos, el Compuesto 1 (por ej. una forma sólida del Compuesto 1 tal como una forma sólida cristalina) puede administrarse como composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en el arte farmacéutico, y pueden administrarse por una variedad de vías,  
60 dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y de la zona a tratar.

[0160] La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a membranas mucosas, incluyendo intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ej., por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intraarterial o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o inyección o infusión; o intracranial, por ej., intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una dosis única en bolo, o puede ser, por ejemplo,

mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares.

**[0161]** Esta solicitud también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas formas de realización, la composición es adecuada para la administración tópica. En la elaboración de las composiciones aquí descritas, el principio activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de un portador de este tipo en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el principio activo. Así, las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, cachés, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en medio líquido), ungüentos que contengan, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

**[0162]** Al preparar una formulación, el Compuesto 1 puede molerse para obtener el tamaño de partícula adecuado antes de combinarlo con los demás ingredientes. Si el Compuesto 1 es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula inferior a 200 mesh. Si el Compuesto 1 es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de las partículas puede ajustarse mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ej. aproximadamente 40 mallas.

**[0163]** El compuesto 1 puede molerse utilizando procedimientos de molienda conocidos, como la molienda en húmedo, para obtener un tamaño de partícula adecuado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) del Compuesto 1 pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, *por ej.*, véase la Sol. Internacional. N° WO2002/000196.

**[0164]** Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensores; agentes conservantes como metilhidroxibenzoatos y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones aquí proporcionadas pueden formularse de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras su administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

**[0165]** Las composiciones pueden formularse en una forma farmacéutica unitaria que contenga una cantidad deseada del ingrediente activo. El término "formas farmacéuticas unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

**[0166]** El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosis y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado será determinada normalmente por un médico, según las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente.

**[0167]** Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de los aquí previstos. Cuando nos referimos a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo suele estar disperso uniformemente por toda la composición, de modo que ésta puede subdividirse fácilmente en formas farmacéuticas unitarias igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. A continuación, esta preformulación sólida se subdivide en formas farmacéuticas unitarias del tipo descrito anteriormente.

**[0168]** Los comprimidos o píldoras aquí descritos pueden recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma farmacéutica que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y otro externo, este último en forma de sobre sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Para dichas capas o recubrimientos entéricos pueden utilizarse diversos materiales, entre los que se incluyen diversos ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

**[0169]** Las formas líquidas en las que pueden incorporarse el Compuesto 1 y las composiciones aquí proporcionadas para su administración por vía oral o inyectable incluyen soluciones acuosas, jarabes convenientemente aromatizados, suspensiones acuosas o oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón,

aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

[0170] Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, como se describe *supra*. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo nebulizador o éste puede conectarse a una tienda de máscaras faciales o a una máquina respiratoria de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal a partir de dispositivos que administren la formulación de forma adecuada.

[0171] Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas formas de realización, las pomadas pueden contener agua y uno o más portadores hidrófobos seleccionados entre, por ejemplo, parafina líquida, polioxietileno alquil éter, propilenglicol y vaselina blanca. Las composiciones portadoras de cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o más componentes, *por ej.*, glicerínemonestearato, PEG-glicerínemonestearato y alcohol cetilestearílico. Los geles pueden formularse utilizando alcohol isopropílico y agua, convenientemente en combinación con otros componentes como, por ejemplo, glicerol e hidroxietilcelulosa. Las formulaciones tópicas pueden envasarse adecuadamente en tubos de, por ej. 100 g que opcionalmente se asocian con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, *por ej.*, psoriasis u otra afección cutánea.

[0172] La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará en función de lo que se administre, la finalidad de la administración, como profilaxis o terapia, el estado del paciente y la forma de administración. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la enfermedad que se esté tratando, así como del criterio del médico que atienda al paciente, en función de factores como la gravedad de la enfermedad y la edad, el peso y el estado general del paciente.

[0173] Las composiciones administradas a un paciente pueden ser en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse estérilmente. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un soporte acuoso estéril antes de su administración. El pH de las preparaciones compuestas estará típicamente entre 3 y 11, más preferentemente entre 5 y 9 y más preferentemente entre 7 y 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizadores anteriores dará lugar a la formación de sales farmacéuticas.

[0174] La dosis terapéutica del Compuesto 1 puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente y el criterio del médico que lo prescribe. La proporción o concentración de un compuesto proporcionado en el presente documento en una composición farmacéutica puede variar en función de diversos factores, como la dosis, las características químicas (*por ej.*, la hidrofobicidad) y la vía de administración. Es probable que la dosificación dependa de variables como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente concreto, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o de modelos animales.

[0175] Las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales, como un quimioterapéutico, esteroide, compuesto antiinflamatorio o inmunosupresor, ejemplos de los cuales se enumeran en el presente documento.

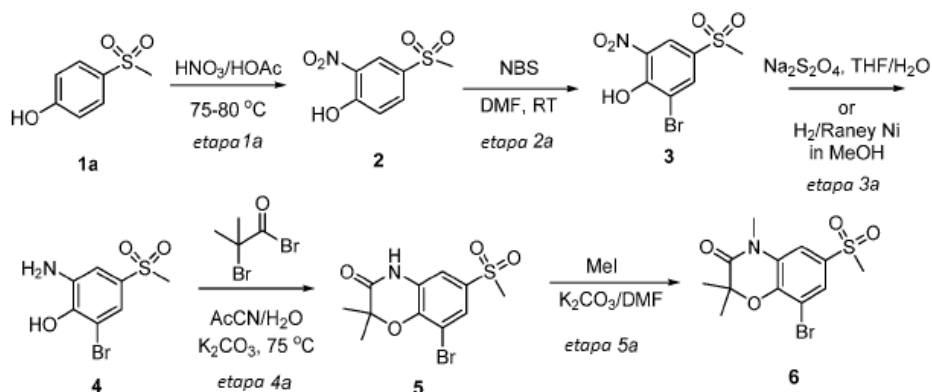
[0176] La invención se describirá con más detalle mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen a título ilustrativo y no pretenden limitar en modo alguno la invención. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para obtener esencialmente los mismos resultados. Los compuestos de los Ejemplos resultaron ser inhibidores de una o más proteínas BET como se describe a continuación.

## EJEMPLOS

**Ejemplo 1. Síntesis de 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b] [1,4]oxazin-3(4H)-ona (Compuesto 1)**

**La síntesis del compuesto intermedio 5 se llevó a cabo según el esquema 1. Esquema 1**





#### Etapa 1a. 4-(Metilsulfonyl)-2-nitrofenol (Compuesto 2)

[0178] Se añadió ácido nítrico (69%, 4,2 mL, 70 mmol, 1,2 equiv) durante un minuto a una solución agitada de 4-(metilsulfonyl)-fenol (Compuesto 1a, 10 g, 58,1 mmol) en ácido acético (HOAc, 91 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta  $70^\circ\text{C}$ , cuando se observó una exotermia. La mezcla de reacción se agitó a  $75-80^\circ\text{C}$  durante tres horas. Se añadió ácido nítrico (69%, 0,3 mL, 5,0 mmol, 0,086 equiv) y la mezcla se agitó durante una hora más. La mezcla de reacción se enfrió a  $15^\circ\text{C}$  y se añadió agua (230 mL). Tras agitar durante 30 minutos, los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua (2 x 45 mL) y se secaron al vacío a  $45^\circ\text{C}$  durante 5 horas para dar el producto bruto deseado, 4-(metilsulfonyl)-2-nitrofenol (Compuesto 2, 11,0 g). A continuación, el Compuesto 2 crudo se disolvió en tetrahidrofurano (THF, 110 mL) a  $55^\circ\text{C}$  y se añadió lentamente agua templada ( $45^\circ\text{C}$ , 275 mL). La solución se enfrió gradualmente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de enfriarse de nuevo a  $9^\circ\text{C}$  y agitarse a  $9^\circ\text{C}$  durante una hora. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío a  $50^\circ\text{C}$  durante la noche para dar 4-(metilsulfonyl)-2-nitrofenol (Compuesto 2, 10,15 g, 12,6 g teóricos, 80,6% de rendimiento) como polvo amarillo. Compuesto 2: LCMS calculada para  $\text{C}_7\text{H}_8\text{NO}_4\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 218,0, encontrada: 218,1;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (br s, 1H), 8,34 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,00 (dd,  $J = 8,8$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 3,22 (s, 3H) ppm.

#### Etapa 2a. 2-Bromo-4-(metilsulfonyl)-6-nitrofenol (Compuesto 3)

[0179] Se añadió N-bromosuccinimida (NBS, 680 g, 3,82 moles, 1,0 equiv) a  $0^\circ\text{C}$  a una solución de 4-(metilsulfonyl)-2-nitro-fenol (Compuesto 2, 825 g, 3,8 moles) en DMF (5,9 L). El baño refrigerante se retiró al cabo de 10 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Cuando la LCMS indicó que la reacción se había completado, se añadió agua (5,9 L) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua (3 x 2,5 L) y se secaron al vacío a  $45^\circ\text{C}$  durante la noche para dar 2-bromo-4-(metilsulfonyl)-6-nitrofenol (Compuesto 3, 1085 g, 1131,1 g teóricos, 95,9% de rendimiento) como polvo amarillo, que se utilizó en la reacción posterior sin purificación adicional. Compuesto 3: LCMS calculada para  $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrNO}_5\text{S}$  ( $\text{M} - \text{H}^-$ ): 293,9, encontrada: 294,0;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,33 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,31 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 3,27 (s, 3H) ppm.

#### Etapa 3a. 2-Amino-6-bromo-4-(metilsulfonyl)fenol (Compuesto 4)

[0180] Se añadió bicarbonato sódico ( $\text{NaHCO}_3$ , 2,6 kg, 30,95 moles, 8,8 equiv) por porciones durante una hora a una solución de 2-bromo-4-(metilsulfonyl)-6-nitrofenol (Compuesto 3, 1037 g, 3,5 moles) e hidrosulfito sódico ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 85% grado técnico, 3,15 kg, 15,4 moles, 4,4 equiv) en una mezcla 1 a 1 de tetrahidrofurano (THF, 10 L) y agua (10 L). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Cuando la LCMS indicó que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (EtOAc, 2 x 10 L). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (EtOAc, 13 L) y el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 2-amino-6-bromo-4-(metilsulfonyl)fenol crudo (Compuesto 4, 736,5 g, 931,4 g teóricos, 79% de rendimiento) como polvo beige, que se utilizó en la reacción posterior sin purificación adicional. Compuesto 4: LCMS calculada para  $\text{C}_7\text{H}_8\text{BrNO}_3\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 265,9, encontrada: 266,1;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,15 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,8 (br s, 2H), 3,4 (br s, 1H), 3,09 (s, 3H) ppm.

#### Etapa 4a. 8-Bromo-2,2-dimetil-6-(metilsulfonyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Compuesto 5)

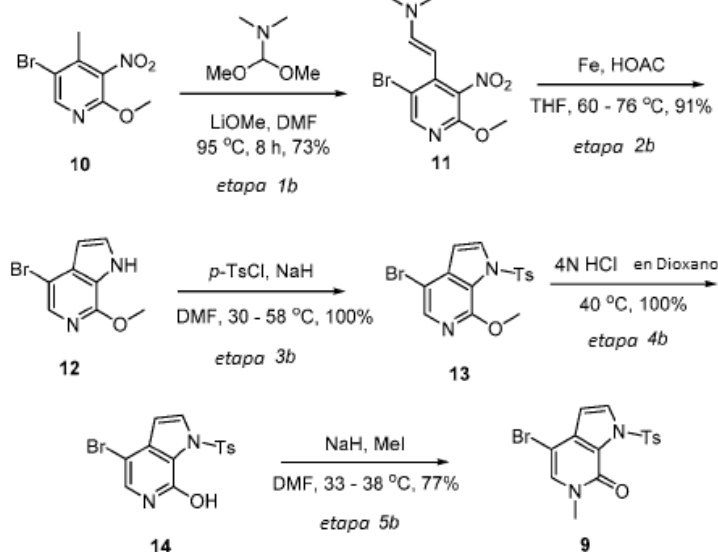
[0181] Se añadió una solución de carbonato potásico ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 842 g, 6,1 moles, 4,15 equiv) en agua (2,8 L) a una solución de 2-amino-6-bromo-4-(metilsulfonyl)fenol (Compuesto 4, 391 g, 1,47 moles) en acetonitrilo (8 L) a temperatura ambiente. A continuación, se añadió bromuro de 2-bromo-2-metilpropanoilo (466 mL, 864 g, 3,76 moles, 2,56 equiv) a la mezcla de reacción durante 20 minutos a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Cuando la LCMS indicó que se había formado el intermedio de anillo abierto correspondiente, la mezcla de reacción se calentó a  $75^\circ\text{C}$  durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta la

mitad del volumen. Se añadieron agua (4 L) y ácido clorhídrico acuoso 1 N (HCl, 2,24 L) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (1,2 L) y se secaron al vacío a 50 °C durante la noche para dar el producto bruto deseado (Compuesto 5, 404 g). A continuación, el producto bruto se trituró con una mezcla de 5 a 1 de heptanos y MTBE (1,2 L) a temperatura ambiente durante tres horas. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con heptanos (1 L) y se secaron al vacío para obtener 8-bromo-2,2-dimetil-6-(metilsulfonil)-2 *H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4 *H*)-ona (Compuesto 5, 401 g, 491,3 g teóricos, 81,6% de rendimiento, 98% de pureza) como polvos de color amarillo a marrón. Compuesto 5: LCMS calculada para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 334,0, encontrada: 333,9; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 11.10 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.46 (s, 6 H) ppm.

#### Etapa 5a. 8-Bromo-2,2,4-trimetil-6-(metilsulfonil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (Compuesto 6)

[0182] Se montó un reactor de vidrio de 200 L con un agitador superior, un termopar, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno, y se purgó el aparato con nitrógeno. Se cargaron en el reactor DMF (30,0 L) y 8-bromo-2,2-dimetil-6-(metilsulfonil)-2 *H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4 *H*)-ona (Compuesto 5, 3000 g, 8,98 moles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta obtener una solución. A continuación, se cargaron en el reactor carbonato potásico (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1371 g, 9,92 moles, 1,11 equiv) y yoduro de metilo (MeI, 1536 g, 0,67 L, 10,83 moles, 1,21 equiv), mientras se mantenía la temperatura interna a 17 °C aproximadamente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante unas 4 horas hasta que se indicó por HPLC la finalización de la reacción de metilación. Se cargó agua potable (60,0 L) en el reactor mientras se mantenía la temperatura interna a unos 19 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante unas 2,5 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta húmeda se lavó con agua potable (30,0 L) y se secó al aire durante unas 15,5 horas.5 horas, seguido de secado al vacío a unos 45 °C para obtener 8-bromo-2,2,4-trimetil-6-(metilsulfonil)-2 *H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4 *H*)-ona (Compuesto 6, 2834 g, 3127 g teóricos, 90,6% de rendimiento) en bruto como polvo entre blanquecino y amarillo, que se utilizó en la reacción posterior sin purificación adicional. Compuesto 6: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 7.83 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.31 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 6H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 167.47 (s), 144.14 (s), 136.03 (s), 131.46 (s), 126.07 (s), 113.71 (s), 111.25 (s), 79.80 (s), 43.98 (s), 29.42 (s), 24.28 (s) ppm.

La síntesis del compuesto intermedio 9 se llevó a cabo según el esquema 2. Esquema 2



[0183]

#### Etapa 1b. (E)-2-(5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridin-4-il)-N,N-dimetiletanamina (Compuesto 11)

[0184] Se añadió metanolato de litio (11,5 g, 0,303 moles, 0,147 equiv) en metanol (300 mL) a una solución de 5-bromo-2-metoxi-4-metil-3-nitropiridina (Compuesto 10, 508 g, 2,057 moles) en DMF (5,0 L). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se añadió 1,1-dimetoxi- *N*, *N*-dimetilmetanamina (2180 mL, 8,0 equiv) en 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 90 - 95 °C durante toda la noche. Cuando la LCMS indicó que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se añadió agua helada (12,2 L) desde un embudo de adición. La mezcla se agitó en baño de enfriamiento durante una hora y los sólidos precipitados se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con agua helada (2 L), se secaron por succión durante dos horas y, a continuación, se secaron al vacío a 40 °C durante la noche para obtener (E)-2-(5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridin-4-il)-*N*,*N*-dimetiletanamina (Compuesto 11, 506 g, 619,2 g teóricos, 81,7% de rendimiento) en bruto como sólido rojo, que se utilizó en la reacción posterior sin purificación adicional. Compuesto 11: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 8.22 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 4.79 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.89 (s, 6H) ppm.

**Etapas 2b. 4-Bromo-7-metoxi-1H-pirrol[2,3-c]piridina (Compuesto 12)**

[0185] Se añadieron secuencialmente polvo de hierro (Fe, 1085 g, 19,5 moles, 10 equiv) y ácido acético (HOAc, 4380 mL, 4595 g, 76,5 moles, 39,3 equiv) a una solución de (*E*)-2-(5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridin-4-il)-N,N-dimetiletanamina (Compuesto 11, 587 g, 1,95 moles) en tetrahidrofurano (THF, 5,25 L). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C, provocando una exotermia lenta y constante hasta 77 °C a lo largo de una hora. Tras agitar a 75 °C durante dos horas más, la LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C, se diluyó con acetato de etilo (EtOAc, 4 L) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de celita, que se enjuagó con acetato de etilo (EtOAc, 6 L). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (EtOAc, 16 L) y la solución se lavó con una solución de carbonato sódico (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 900 g) en agua (12 L) y con salmuera saturada (2 L). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (EtOAc, 4 L). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida. Se añadieron heptanos (4 L) y los disolventes se eliminaron a presión reducida para obtener 4-bromo-7-metoxi-1 *H*-pirrol[2,3-c]piridina (Compuesto 12, 450 g) en bruto cuantitativamente como sólido oscuro, que se utilizó en la reacción posterior sin purificación adicional. Compuesto 12: LCMS calculada para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 227,0, encontrada: 227,1; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 7.73 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H) ppm.

**Etapas 3b. 4-Bromo-7-metoxi-1-tosil-1H-pirrol[2,3-c]piridina (Compuesto 13)**

[0186] Se añadió una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (NaH, 120 g, 3 moles, 1,5 equiv) en porciones durante 15 minutos a una solución de 4-bromo-7-metoxi-1 *H*-pirrol[2,3- c]piridina cruda (Compuesto 12, 450 g, 1,95 moles) en DMF (4,5 L). La temperatura de la mezcla de reacción alcanzó los 38 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos antes de enfriarse a 20 °C. Se añadió de golpe cloruro de *p*-toluenosulfonilo (*p*-TsCl, 562 g, 2,95 moles, 1,5 equiv) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Cuando la LCMS indicó que la reacción se había completado, se añadió agua (9 L). Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (2,5 L) y se disolvieron en acetato de etilo (EtOAc, 5 L). La solución se lavó con agua (3 L). La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (EtOAc, 3 L). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar 4-bromo-7-metoxi-1-tosil-1 *H*-pirrol[2,3- c]piridina cruda (Compuesto 13, 801 g) cuantitativamente como sólido oscuro, que se utilizó en la reacción posterior sin purificación adicional. Compuesto 13: LCMS calculada para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 381,0; encontrada: 381,0; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 8.15 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm.

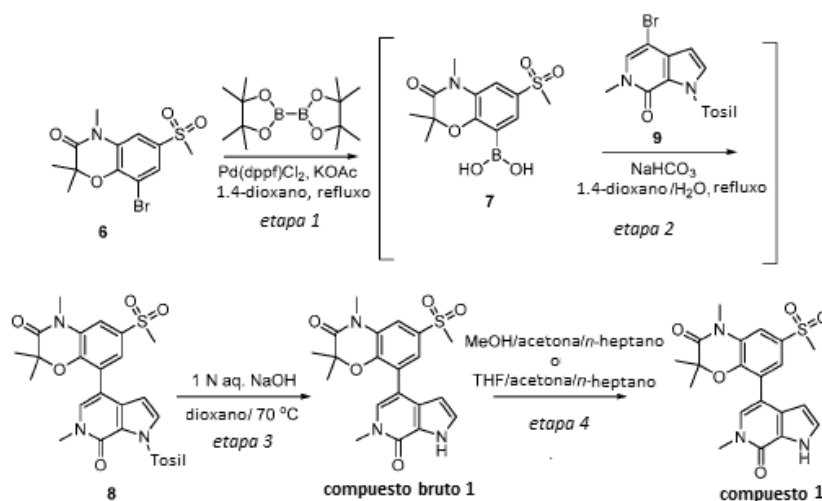
**Etapas 4b. 4-Bromo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-7-ol (Compuesto 14)**

[0187] La 4-bromo-7-metoxi-1-tosil-1 *H*-pirrol[2,3- c]piridina cruda (compuesto 13, 801 g, 1,95 moles) se disolvió en una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (5,6 L, 22,4 moles, 11,5 equiv) y se agitó a 40 - 45 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en éter etílico (Et<sub>2</sub>O, 1,5 L). Los sólidos se filtraron y se lavaron secuencialmente con éter etílico (Et<sub>2</sub>O, 0,5 L) y heptanos (1 L) antes de secarse al vacío a 40 °C durante la noche para dar 4-bromo-1-tosil-1 *H*-pirrol[2,3-c]piridin-7-ol bruto (Compuesto 14, 648 g, 716 g teóricos, rendimiento del 90,5% en tres etapas) como polvo amarillo, que se utilizó en la reacción posterior sin purificación adicional. Compuesto 14: LCMS calculada para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 367,0, encontrada: 366,9; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 11.46 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H) ppm.

**Etapas 5b. 4-Bromo-6-metil-1-tosil-1,6-dihidro-7H-pirrol[2,3-c]piridin-7-ona (Compuesto 9)**

[0188] Se añadió una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (NaH, 132 g, 3,3 moles, 1,2 equiv) por partes durante 15 minutos a una solución de 4-bromo-1-tosil-1 *H*-pirrol[2,3-c]piridin-7-ol (Compuesto 14, 1000 g, 2,72 moles) en DMF (5 L). La temperatura de la mezcla de reacción alcanzó los 39 °C. Tras agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C. Se añadió yodometano (MeI, 205 mL, 467 g, 3,3 moles, 1,2 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Cuando la LCMS indicó que la reacción se había completado, se añadió agua (13 L) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se filtraron y se lavaron secuencialmente con agua (2,5 L) y heptanos (4 L). A continuación, el sólido se disolvió en diclorometano (DCM, 9 L) y la solución se transfirió a un embudo de separación. Se eliminó el agua residual (~200 mL). La solución de diclorometano se trató con una mezcla de sulfato sódico (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 200 g), gel de sílice (SiO<sub>2</sub>, 170 g) y carbón activado (20 g) durante una hora. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de una almohadilla de celita (750 g) y la almohadilla de celita se lavó con diclorometano (DCM, 3 L). Se añadió tolueno (1,2 L) a los filtrados combinados. El diclorometano se eliminó a presión reducida. Los sólidos resultantes en tolueno se recogieron por filtración, se lavaron secuencialmente con tolueno (1,2 L) y heptanos (1,2 L), y se secaron al vacío a 40 °C durante 2 horas para dar 4-bromo-6-metil-1-tosil-1,6-dihidro-7 *H*-pirrol[2,3-c]piridin-7-ona en bruto (Compuesto 9, 728 g, 1036,9 g teóricos, 70,2% de rendimiento, 99,3% de pureza), que se utilizó en la reacción posterior sin purificación adicional. Compuesto 9: LCMS calculada para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 381,0, encontrada: 381,0; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 8.03 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm.

**La síntesis del compuesto 1 se llevó a cabo según el esquema 3. Esquema 3**

**[0189]**

**Etapas 1 y 2. 2,2,4-Trimetil-8-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Compuesto 8)**

[0190] Se ensambló un reactor de vidrio de 100 L con agitación superior, termopar, embudo de adición y una entrada de nitrógeno y se ensambló un reactor de vidrio de 22 L con agitación superior, condensador, termopar, embudo de adición y una entrada de nitrógeno y cada aparato se purgó con nitrógeno. 1,4-Dioxano (15,8 L), 8-bromo-2,2,4-trimetil-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Compuesto 6, 1008 g, 2,90 moles, 1,05 equiv.05 equiv), bis(pinacolato)diboro (1472 g, 5,80 moles, 2,11 equiv) y acetato potásico (KOAc, 854 g, 8,70 moles, 3,16 equiv). Se burbujó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 22 minutos y se cargó y enjuagó  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60,08 g, 0,07 moles, 0,03 equiv) en el reactor de 100 L con 1,4-dioxano (0,5 L). Se volvió a burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 22 minutos. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo suave (unos 81 °C) y se agitó a reflujo durante unas 19 horas hasta que se indicó por HPLC la finalización de la primera reacción de acoplamiento. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a unos 28 °C. Por separado, se preparó una solución acuosa desgasificada de bicarbonato sódico mezclando a fondo bicarbonato sódico ( $\text{NaHCO}_3$ , 578 g, 6,89 moles, 2,50 equiv) y agua potable (8,3 L) hasta obtener una solución y, a continuación, haciendo burbujear nitrógeno a través de la solución durante unos 34 minutos. La solución acuosa desgasificada de bicarbonato sódico y la 4-bromo-6-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona (Compuesto 9, 1050 g, 2,75 moles) se cargaron secuencialmente en el reactor de 100 L a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante en el reactor de 100 L se calentó a reflujo suave (unos 89 °C) y se agitó a reflujo durante unas 2,5 horas hasta que se indicó por HPLC la finalización de la segunda reacción de acoplamiento. La mezcla de reacción se enfrió a unos 29 °C antes de cargar agua potable (26,3 L) y acetato de etilo (EtOAc, 39,4 L). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante unos 19 minutos antes de filtrarla a través de un lecho de Celite (1050 g). La torta filtrada se lavó con acetato de etilo (EtOAc, 4,2 L). El filtrado y la solución de lavado se volvieron a cargar en el reactor de 100 L, se separaron las fases y la fase orgánica se mantuvo en el reactor. Por separado, se preparó una solución acuosa de bisulfito sódico mezclando bien bisulfito sódico (17,052 g) y agua potable (41,0 L). Aproximadamente un tercio de la solución acuosa de bisulfito sódico (15,6 L) se cargó a la solución orgánica en el reactor de 100 L y la mezcla resultante se calentó a unos 50 °C y se agitó a unos 54 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se enfrió a unos 39 °C y se filtró a través de la misma almohadilla de Celite que antes, y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (4,2 L). El filtrado combinado y la solución de lavado se volvieron a cargar en el reactor de 100 L, se separaron las fases y la fase orgánica se mantuvo en el reactor. Aproximadamente un tercio de la solución acuosa de bisulfito sódico (15,6 L) se cargó a la solución orgánica en el reactor de 100 L y la mezcla resultante se calentó a unos 50 °C y se agitó a unos 52 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a unos 40 °C, se separaron las fases y la fase orgánica se mantuvo en el reactor. El resto de la solución acuosa de bisulfito sódico (15,6 L) se cargó a la solución orgánica en el reactor de 100 L y la mezcla resultante se calentó a unos 50 °C y se agitó a unos 50 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se enfrió a unos 40 °C, se separaron las fases y la fase orgánica se mantuvo en el reactor. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua potable (10,5 L) y solución acuosa de cloruro sódico preparada por separado a partir de 2100 g de cloruro sódico y 10,5 L de agua potable. La fase orgánica se concentró a presión reducida a unos 42 °C hasta un volumen objetivo de 11 L restantes (10 - 12 L por kg de Compuesto 9 cargado). El residuo se transfirió al reactor de 22 L. La fase orgánica se concentró adicionalmente a presión reducida a unos 52 °C hasta un volumen objetivo de 5 L restantes (5 - 6 L por kg de Compuesto 9 cargado). El residuo se enfrió a unos 24 °C y se agitó a unos 19 °C durante unas 11,5 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta de filtración se lavó con n-heptano (4,2 L) y se secó al aire durante unas 4 horas y se volvió a secar al vacío a unos 15 - 17 °C para obtener 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Compuesto 8, 1232 g, 1566.5 g teóricos, 78,6% de rendimiento) como polvo amarillo a marrón, que se combinó con los otros lotes del Compuesto 8 crudo producido por los mismos procedimientos para la purificación posterior como se describe a continuación.

[0191] Se montó un reactor de vidrio de 100 L con agitación superior, condensador, termopar, embudo de adición y una entrada de nitrógeno, y se purgó el aparato con nitrógeno. Se cargaron en el reactor cloruro de metileno (34 L) y 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1 *H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2 *H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4 *H*)-ona cruda (Compuesto 8, 3400 g) y se agitó la mezcla a unos 17 °C hasta obtener una solución. Se cargó Si-Thiol (850 g) a la solución resultante y la mezcla se calentó a unos 31 °C y se agitó a 31 °C durante unas 2,5 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a unos 20 °C antes de filtrarla. La torta del filtro se lavó con cloruro de metileno (14 L) y el filtrado combinado y la solución de lavado se concentraron al vacío a unos 32 °C para obtener la 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1 *H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2 *H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4 *H*)-ona (Compuesto 8, 3728 g) purificado como polvo de color amarillo a marrón, que tiene con algunos disolventes orgánicos y se utilizó directamente en la reacción posterior sin secado adicional. Compuesto 8: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.99 (dd, *J* = 5.9, 2.3 Hz, 3H), 7.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.46 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.38 (s, 6H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 167.50 (s), 152.60 (s), 145.55 (s), 144.64 (s), 136.22 (s), 135.96 (s), 134.83 (s), 131.27 (s), 130.86 (s), 130.07 (s), 128.88 (s), 125.37 (s), 124.56 (s), 121.93 (s), 113.72 (s), 108.32 (s), 106.83 (s), 79.01 (s), 60.21 (s), 44.17 (s), 36.95 (s), 29.46 (s), 24.28 (s), 21.59 (s), 21.22 (s), 14.55 (s) ppm.

**Etapas 3. 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (Compuesto 1)**

[0192] Se ensambló un reactor de vidrio de 50 L con agitación superior, aparato de destilación, termopar, embudo de adición y una entrada de nitrógeno, y se purgó el aparato con nitrógeno. 1,4-Dioxano (10,2 L) y 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1 *H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2 *H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4 *H*)-ona (Compuesto 8, 3724 g resultantes de la etapa anterior y tiene disolventes, 3400 g de base seca, 5.97 moles) se cargaron en el reactor con agitación y la mezcla de reacción se calentó a unos 62 °C. Por separado, se preparó una solución acuosa de hidróxido sódico mezclando bien hidróxido sódico (NaOH, 860 g, 21,49 moles, 3,60 equiv) y agua potable (21,5 L). La solución acuosa de hidróxido sódico se cargó en el reactor a lo largo de unos 26 minutos mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 70 °C. La mezcla de reacción se calentó a unos 84 °C y se agitó a unos 84 °C durante unas 2,5 horas hasta que se indicó por HPLC la finalización de la reacción de desprotección. La mezcla de reacción se destiló a presión reducida a unos 70 °C hasta un volumen objetivo de 17 L restantes (5 L por kg de Compuesto 8 cargado). Se cargó agua potable (13,6 L) y la destilación continuó a presión reducida a unos 76 °C hasta que se recogieron 7 L adicionales (2 L por kg de compuesto 8 cargado). La mezcla restante se enfrió a unos 25 °C y se agitó a unos 18 °C durante unas 11 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta de filtración se lavó con agua (34 L) y se secó en el filtro durante aproximadamente 1 hora y, a continuación, se secó al aire durante unos 5 días para obtener el crudo 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1 *H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2 *H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4 *H*)-ona (compuesto 1, 1728 g, 2480 g teóricos, 69.7% de rendimiento), que se purificó siguiendo los procedimientos descritos a continuación.

[0193] Se montó un reactor de vidrio de 50 L con agitación por encima, termopar y una entrada de nitrógeno y se purgó el aparato con nitrógeno. Se introdujeron en el reactor, con agitación, acetonitrilo (17,2 L) y 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1 *H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2 *H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4 *H*)-ona (compuesto bruto 1, 1726 g, 4,25 moles). La mezcla resultante se calentó a unos 72 °C y se agitó a 70 - 75 °C durante aproximadamente 1,5 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a unos 25 °C y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta de filtración se lavó con acetonitrilo (9 L) antes de cargarse de nuevo en el reactor con acetonitrilo (17 L). La mezcla se calentó a unos 39 °C y se agitó a unos 39 °C durante aproximadamente 1,5 horas. La mezcla se enfrió a unos 17 °C y se agitó a 17 °C durante unas 15 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta de filtración se lavó con cloruro de metileno (9 L). El producto se secó en el filtro durante aproximadamente 2 horas y después se secó al aire durante aproximadamente 1 día para obtener la 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1 *H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2 *H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4 *H*)-ona purificada (compuesto 1, 1458 g, 1726 g teóricos, 84,5% de rendimiento), que se recristalizó en la forma cristalina deseada siguiendo los procedimientos descritos a continuación. 5% de rendimiento), que se recristalizó para obtener la forma cristalina deseada siguiendo los procedimientos descritos a continuación.

**Etapas 4. Recristalización de 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (Compuesto 1)**

[0194] Se ensambló un reactor de vidrio de 100 L con agitación superior, termopar, embudo de adición y una entrada de nitrógeno y se ensambló un reactor de vidrio de 50 L con agitación superior, condensador, termopar, embudo de adición y una entrada de nitrógeno y cada aparato se purgó con nitrógeno. El metanol (18,9 L), el Compuesto 1 (1454 g) y la acetona (18,9 L) se cargaron secuencialmente en el reactor de 100 L con agitación. La mezcla resultante se calentó a unos 57 °C y se agitó a unos 57 °C durante unas 1,25 horas hasta obtener una solución clara. La mezcla se transfirió a través de un filtro en línea a un reactor limpio de 50 L. El reactor de 100 L y el filtro se enjuagaron con metanol (2,9 L) a través del filtro hacia el reactor de 50 L. La mezcla en el reactor de 50 L se calentó a unos 52 °C y se agitó a unos 56 °C durante unos 7 minutos hasta obtener una solución clara. A continuación, la solución del reactor se concentró a presión reducida a unos 58 °C hasta alcanzar un volumen objetivo de 38 L restantes. El *n*-heptano filtrado (37,7 L) se añadió al reactor en porciones mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 60 °C. La destilación a presión reducida continuó a unos 59 °C hasta alcanzar un volumen objetivo de 22 L restantes. La mezcla restante se enfrió a unos 24 °C y

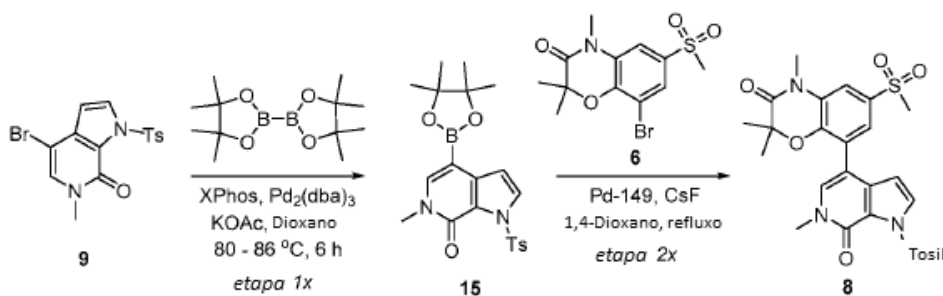
se agitó a unos 17 °C durante unas 6,75 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta de filtración se lavó con el *n*-heptano filtrado (7.3 L) y se secó en el filtro durante aproximadamente 1 hora y a continuación se secó al vacío a 60 - 65 °C para obtener 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1 *H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)-2 *H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (compuesto 1, 1404 g, 1454 g teóricos, 96,6%) como polvos cristalinos de color blanco a blanquecino (Forma I). 6%) como polvos cristalinos (Forma I) de color blanco a blanquecino. Compuesto 1: mp 266.4 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.13 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.41 (s, 6H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 167.66 (s), 154.57 (s), 144.55 (s), 134.74 (s), 130.96 (s), 130.33 (s), 129.68 (s), 127.40 (s), 126.96 (s), 124.39 (s), 123.53 (s), 113.15 (s), 109.35 (s), 103.07 (s), 78.80 (s), 44.22 (s), 36.15 (s), 29.46 (s), 24.26 (s) ppm.

[0195] La recristalización llevada a cabo en una mezcla de tetrahidrofurano (THF), acetona y *n*-heptano utilizando procedimientos similares a los anteriores permitió obtener la forma II de la sustancia farmacológica cristalina del Compuesto 1. Tanto la Forma I como la Forma II presentan picos de endotermia de fusión muy marcados en el DSC, y las dos formas tienen aproximadamente un grado de diferencia en el pico de temperatura de fusión: 266,4°C para la Forma I y 267,5°C para la Forma II. Sin embargo, la Forma I y la Forma II tienen patrones de XRPD muy diferentes, pero ambas son estables en suspensión acuosa. Los estudios revelaron que la forma I es la más estable en MeOH y acetona, mientras que la forma II es más estable en IPA. En una mezcla de metanol, acetona y *n*-heptano, la forma I y la forma II podrían interconvertirse entre sí en función de condiciones como la proporción de disolvente, la temperatura y el tiempo. La forma I y la forma II del compuesto cristalino 1 tienen una solubilidad similar en disolventes orgánicos y en agua.

[0196] La forma I también puede obtenerse añadiendo unos 30 mg del compuesto 1 a unos 2 mL de solución saturada o turbia del compuesto 1 en acetona, seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 3 días.

**Se llevó a cabo una síntesis alternativa del compuesto 8 según el esquema 4. Esquema 4**

[0197]



**Etapas 1. 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona (Compuesto 15)**

[0198] Se equipó un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 mL con un condensador y una entrada de nitrógeno, que consiste en un conjunto de tubo en T conectado a un burbujeador de aceite mineral. 4-Bromo-6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-dihidro-7 *H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona (Compuesto 9, 10,0 g, 26.2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (13 g, 52 mmol, 2.0 equiv.0 equiv), diciclohexil(2',4',6'-trisopropilbifenil-2-il)fosfina (Xphos, 1,2 g, 2,6 mmol, 0,1 equiv), acetato potásico (5,66 g, 57,7 mmol, 2,2 equiv) y 1,4-dioxano (110 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 min antes de añadir tns(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 600 mg, 0,656 mmol, 0,025 equiv) a la mezcla y se continuó la desgasificación con nitrógeno durante 1 - 2 min. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a 80 - 86 °C durante 19 h. Cuando la HPLC indicó que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 2-metoxi-2-metilpropano (MTBE, 50 mL) y gel de sílice (SiO<sub>2</sub>, 8 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y la almohadilla de gel de sílice se lavó con MTBE. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante columna flash (gel de sílice, un gradiente de 0 - 80% EtOAc en hexanos) para obtener 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1 *H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7(6H)-ona (Compuesto 15, 9,5 g, 11,22 g teóricos, 84,7%) como aceite marrón a rojo que se solidificó al reposar a temperatura ambiente al vacío. 5 g, 11,22 g teóricos, 84,7%) como un aceite de color marrón a rojo, que se solidificó al reposar a temperatura ambiente al vacío. Compuesto 15: LCMS calculada para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (M + H)<sup>+</sup>, (2M + Na)<sup>+</sup>: *m/z* 429.3, 879.3; Encontrada: 429,1, 879,3

**Etapas 2x. 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Compuesto 8)**

[0199] Una solución de 8-bromo-2,2,4-trimetil-6-(metilsulfonyl)-2 *H*-1,4-benzoxazin-3(4 *H*)-ona (Compuesto 6, 22,4 g, 64.5 mmol) y 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1 *H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7(6H)-ona (Compuesto 15, 29,0 g, 67.7 mmol, 1,05 equiv) en 1,4-dioxano (350 mL) y agua (80 mL) se trató con fluoruro de cesio (CsF, 33,9 g, 223

mmol, 3,46 equiv) y 4-(di- *terc-butilfosfino*)- *N,N*-dimetilanilina-dicloropaladio(2:1) (2,0 g, 2,8 mmol, 0,043 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces y cada vez se llenó con una corriente constante de gas nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2-3 horas. Una vez que la HPLC mostró que la reacción de acoplamiento se había completado, la mezcla de reacción se enfrió gradualmente hasta 30 °C antes de añadir agua (300 mL) y 2-metoxi-2-metilpropano (MTBE, 300 mL). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de separar las dos capas. La capa acuosa se extrajo con metoxi-2-metilpropano (MTBE, 100 mL). Los extractos combinados se trataron con una solución de bisulfito sódico (40 g) en agua (200 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron en estufa de vacío durante una noche para dar la primera cosecha del producto deseado, 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1 *H*-pirrolo[2,3- *c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)-2 *H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4 *H*)-ona (Compuesto 8, 20.0 g, 36,74 g teóricos, 54,4% de rendimiento), como polvo entre blanquecino y amarillo, que se utilizó directamente en la reacción posterior sin purificación adicional.

[0200] Se separaron las dos capas del filtrado, y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, elución en gradiente con 40 - 100% EtOAc en hexanos) para dar la segunda cosecha del compuesto deseado, 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1 *H*-pirrolo[2,3- *c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonyl)-2 *H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4 *H*)-ona (Compuesto 8, 13.8 g, 36,74 g teóricos, 37,5 de rendimiento; total 33,8 g, 91,9 de rendimiento), como un aceite rosa, que se solidificó a temperatura ambiente al vacío y se utilizó directamente en la reacción posterior sin purificación adicional.

[0201] Se ha comprobado que los lotes del Compuesto 8 producidos mediante este proceso sintético alternativo son idénticos al material producido mediante la síntesis original descrita en el Esquema 3. Este material se convirtió posteriormente en el Compuesto 1 siguiendo los mismos procedimientos descritos en el Esquema 3.

## Ejemplo 2. Estudios de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de las formas I y II

[0202] Las formas I y II del compuesto 1 se caracterizaron por XRPD. El XRPD se obtuvo con el difractómetro de rayos X en polvo Bruker D2 PHASER. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1,054056 Å con filtro K<sub>β</sub> y detector LYNXEYE™; (2) potencia de rayos X a 30 kV, 10 mA; y (3) el polvo de la muestra se dispersó en un soporte de muestra de fondo cero. Las condiciones generales de medición para XRPD fueron: Ángulo de inicio 5 grados; ángulo de parada 30 grados; muestreo 0,015 grados; y velocidad de exploración 2 grados/min.

[0203] El patrón XRPD de la Forma I se muestra en la FIG. 1 y los datos XRPD figuran en la Tabla 1.

Tabla 1. Forma I

2-Theta (°)	Altura	H%
7,9	103	0,3
8,7	16238	43,3
9,8	18668	49,8
10,0	367	1,0
10,2	214	0,6
10,5	137	0,4
11,6	9126	24,3
11,9	2024	5,4
12,0	1846	4,9
12,7	37515	100
13,6	1284	3,4
14,0	5077	13,5
14,7	7636	20,4
15,7	13471	35,9
17,5	4552	12,1
17,7	2920	7,8
18,1	1194	3,2
18,3	3113	8,3
19,2	1170	3,1
19,4	657	1,8
20,0	8378	22,3
21,4	20976	55,9
21,9	2044	5,4
22,5	6047	16,1
23,3	17466	46,6
23,7	724	1,9
24,2	171	0,5
25,3	394	1,0

2-Theta (°)	Altura	H%
25,4	469	1,3
26,2	2777	7,4
26,5	1191	3,2
27,1	8100	21,6
28,2	1893	5,0
28,8	2412	6,4
29,2	460	1,2
29,3	533	1,4
29,5	373	1,0

[0204] El patrón XRPD de la Forma II del Compuesto 1 se muestra en la FIG. 4 y los datos XRPD se proporcionan en la Tabla 2.

5

Tabla 2. Forma II

2-Theta (°)	Altura	H%
6,7	6755	9,3
9,4	2759	3,8
9,5	5697	7,9
10,5	3305	4,6
13,3	1509	2,1
14,8	15378	21,3
15,1	1751	2,4
15,3	630	0,9
15,7	1367	1,9
16,2	22052	30,5
17,0	72319	100
17,1	46591	64,4
18,2	1945	2,7
18,8	12556	17,4
19,3	36093	49,9
19,7	8478	11,7
20,5	5565	7,7
21,3	2569	3,6
21,4	995	1,4
21,6	740	1,0
22,0	135	0,2
23,1	7421	10,3
23,8	7448	10,3
24,4	3308	4,6
24,7	3946	5,5
25,2	3538	4,9
25,3	4287	5,9
25,7	436	0,6
26,4	3710	5,1
26,8	548	0,8
27,5	9253	12,8
28,3	2614	3,6
28,5	7520	10,4
29,0	2591	3,6
29,8	1322	1,8
30,4	4664	6,4

### Ejemplo 3. Estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para las formas I y II

10

[0205] Las formas I y II del compuesto 1 se caracterizaron por DSC. El DSC se obtuvo de TA Instruments Differential Scanning Calorimetry, Modelo Q2000 con automuestreador. Las condiciones del instrumento DSC fueron las siguientes: 25 - 300 °C a 10 °C/min; plato de muestras y tapa de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 mL/min.

15

[0206] El termograma DSC de la Forma I se muestra en la FIG. 2. El termograma DSC de la Forma I reveló un evento endotérmico importante a una temperatura de inicio de 264,7 °C con una temperatura pico de 266,4 °C que se cree que es la fusión/descomposición del compuesto.



[0207] El termograma DSC de la Forma II se muestra en la FIG. 5. El termograma DSC de la Forma II reveló un evento endotérmico importante a una temperatura de inicio de 266,7 °C con una temperatura pico de 267,5 °C que se cree que es la fusión/descomposición del compuesto.

#### Ejemplo 4. Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) de las formas I y II

[0208] Las formas I y II del compuesto 1 se caracterizaron por TGA. El TGA se obtuvo del analizador termogravimétrico PerkinElmer, modelo Pyris 1. Las condiciones experimentales generales para el TGA fueron: rampa de 25 °C a 350 °C a 10°C/min; flujo de gas de purga de nitrógeno a 60 mL/min; portamuestras de crisol cerámico.

[0209] El termograma TGA de la Forma I se muestra en la FIG. 3. Se observó una pérdida de peso de alrededor del 0,4% hasta 150 °C y se cree que está asociada a la pérdida de humedad o disolventes residuales. Se observó una pérdida de peso significativa por encima de 250 °C y se cree que está asociada a la descomposición del compuesto.

[0210] El termograma TGA de la Forma II se muestra en la FIG. 6. Se observó una pérdida de peso significativa por encima de 250 °C y se cree que está asociada a la descomposición del compuesto.

#### Ejemplo de Referencia #5 Preparación de las formas Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV y XV y del Compuesto Amorfo 1

[0211] Las formas Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV y XV y el amorfo del compuesto 1 se prepararon según los procedimientos de la Tabla 3 siguiente. Estas formas se analizaron mediante XRPD (véase el Ejemplo 6), DSC (véase el Ejemplo 7) y TGA (véase el Ejemplo 8).

Tabla 3.

Forma sólida antes del secado	Procedimientos
Forma Ia	A 16 mL de heptano se añadieron 4 mL de solución saturada del Compuesto 1 en acetona seguido de agitación para dar un sólido.
Forma III	A unos 2 mL de disolución saturada o turbia del Compuesto 1 en acetonitrilo se añadieron unos 30 mg del Compuesto 1 y se agitó a $25 \pm 1$ °C durante 3 días.
Forma IV	A unos 2 mL de solución saturada o turbia de Compuesto 1 en DCM se añadieron unos 30 mg de Compuesto 1 seguido de agitación a $25 \pm 1$ °C durante 3 días.
Forma V	A unos 2 mL de solución saturada o turbia de Compuesto 1 en 1,4-dioxano se añadieron unos 30 mg de Compuesto 1 seguido de agitación a $25 \pm 1$ °C durante 3 días.
Forma Va	A 4,0 mL de disolución saturada del Compuesto 1 en 1,4-dioxano se añadieron 16 mL de hexano seguido de agitación para dar un sólido.
Forma VI	A unos 2 mL de solución saturada o turbia de Compuesto 1 en metanol se añadieron unos 30 mg de Compuesto 1 seguido de agitación a $25 \pm 1$ °C durante 3 días.
Forma VII	A unos 2 mL de solución saturada o turbia de Compuesto 1 en 2-metoxietanol se añadieron unos 30 mg de Compuesto 1 seguido de agitación a $25 \pm 1$ °C durante 3 días.
Forma VIII	Aproximadamente 6 mL de solución saturada del Compuesto 1 en THF se evaporaron bajo aire sin agitación a $50 \pm 1$ °C.
Forma IX	A unos 2 mL de disolución saturada o turbia de Compuesto 1 en acetato de etilo se añadieron unos 30 mg de Compuesto 1 seguido de agitación a $25 \pm 1$ °C durante 3 días.
Forma X	A unos 2 mL de solución saturada o turbia de Compuesto 1 en 2-metoxietanol se añadieron unos 30 mg de Compuesto 1 seguido de agitación a $50 \pm 1$ °C durante 2 días.
Forma XI	Aproximadamente 3-4 mL de solución saturada del Compuesto 1 en cloroformo se evaporaron bajo aire sin agitación a $25 \pm 1$ °C.
Forma XII	Se evaporaron aproximadamente 10 mL de solución saturada del Compuesto 1 en 1-propanol bajo aire sin agitación a $50 \pm 1$ °C.
Forma XIII	A 4 mL de disolución saturada del Compuesto 1 en acetona se añadieron 16 mL de heptano seguido de agitación para dar un sólido.
Forma XIV	A 4 mL de disolución saturada del Compuesto 1 en acetona se añadieron 16 mL de hexano seguido de agitación para dar un sólido.
Forma XV	La muestra de la forma III se secó al vacío a 45-50 °C durante 28 h.
Amorfo	Aproximadamente 3,5 mL de disolución saturada del Compuesto 1 en 1,4-dioxano se evaporaron bajo aire sin agitación a $25 \pm 1$ °C para dar un sólido.

#### Ejemplo 6. XRPD de las formas Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV y XV y amorfa

[0212] Se realizaron estudios XRPD sobre las diversas formas del Ejemplo 5. La difracción de rayos X en polvo (XRPD) se obtuvo con el difractómetro de rayos X en polvo Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para

XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1,054056 Å con filtro  $KV_{\beta}$ ; (2) potencia de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de la muestra se dispersó en un portamuestras de fondo cero. Las condiciones generales de medición para XRPD fueron: Ángulo de inicio 3 grados; Ángulo de parada 45 grados; Muestreo 0,02 grados; y Velocidad de exploración 2 grados/min.

**[0213]** FIGs. 7-21 son los patrones XRPD de las formas Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV y XV, respectivamente. Las tablas 4-18 son listados de picos de las formas Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV y XV, respectivamente. El sólido amorfo del Ejemplo 6 se analizó mediante XRPD y se determinó que era amorfo.

Tabla 4. Forma Ia

2-Theta (°)	Altura	H%
7,8	55	9,9
8,8	325	58,5
10,0	361	64,9
11,7	140	25,2
12,8	556	100
13,5	513	92,3
14,1	99	17,8
15,8	89	16,0
16,8	65	11,7
17,7	116	20,9
20,0	329	59,2
20,9	98	17,6
21,5	271	48,7
22,3	417	75,0
22,6	556	100
23,3	227	40,8
27,2	187	33,6
28,3	36	6,5
28,9	93	16,7
31,8	52	9,4
35,6	58	10,4

Tabla 5. Forma III

2-Theta (°)	Altura	H%
7,8	201	26,0
12,4	403	52,2
13,1	181	23,4
15,2	297	38,5
15,5	435	56,3
16,9	688	89,1
17,5	772	100
19,1	53	6,9
20,3	551	71,4
21,0	67	8,7
21,9	70	9,1
22,8	170	22,0
23,5	64	8,3
24,1	143	18,5
24,5	218	28,2
25,0	167	21,6
26,9	327	42,4
28,7	74	9,6
29,4	121	15,7
30,5	94	12,2
31,1	53	6,9
31,9	45	5,8
32,6	43	5,6
33,4	70	9,1
37,3	77	10,0
42,8	85	11,0
43,2	45	5,8

Tabla 6. Forma IV

2-Theta (°)	Altura	H%
7,0	80	9,4
9,4	97	11,4
10,0	71	8,4
11,2	167	19,6
16,3	246	28,9
17,5	125	14,7
18,7	196	23,1
20,7	107	12,6
22,1	850	100
23,8	85	10,0
25,6	92	10,8
26,2	133	15,6
26,8	232	27,3
29,0	75	8,8
30,0	78	9,2
35,5	75	8,8
41,9	51	6,0

Tabla 7. Forma V

2-Theta (°)	Altura	H%
8,2	452	31,9
8,5	510	36,0
14,1	225	15,9
16,3	764	54,0
17,1	1416	100
17,8	127	9,0
18,9	293	20,7
19,8	895	63,2
21,4	114	8,1
21,8	337	23,8
22,7	218	15,4
23,8	70	4,9
24,6	127	9,0
25,8	369	26,1
27,0	41	2,9
27,6	327	23,1
28,5	49	3,5
29,4	131	9,3
29,9	290	20,5
32,6	257	18,1
33,1	71	5,0
33,6	38	2,7
34,6	60	4,2
37,8	35	2,5
38,2	56	4,0
38,6	61	4,3
39,9	57	4,0
40,9	39	2,8
41,7	66	4,7
43,2	78	5,5
43,6	73	5,2
44,2	44	3,1

Tabla 8. Forma Va

2-Theta (°)	Altura	H%
8,7	328	38,2
9,8	55	6,4
12,8	63	7,3
14,1	51	5,9

2-Theta (°)	Altura	H%
16,5	307	35,7
17,3	859	100
19,1	61	7,1
19,9	222	25,8
20,4	123	14,3
21,6	115	13,4
23,4	48	5,6
24,8	37	4,3
25,9	122	14,2
27,6	93	10,8
29,9	65	7,6
32,7	68	7,9
43,8	38	4,4

Tabla 9. Forma VI

2-Theta (°)	Altura	H%
4,0	156	9,3
8,5	828	49,4
9,6	485	29,0
11,4	379	22,6
12,1	1553	92,7
13,5	548	32,7
14,5	460	27,5
15,2	696	41,6
17,1	643	38,4
17,7	804	48,0
18,1	242	14,4
19,2	587	35,0
20,7	1675	100
21,8	467	27,9
22,6	1467	87,6
23,2	684	40,8
23,9	178	10,6
25,1	322	19,2
26,1	878	52,4
28,1	163	9,7
29,3	181	10,8
30,7	450	26,9
32,1	79	4,7
33,3	190	11,3
35,7	140	8,4
36,5	81	4,8
38,1	147	8,8
41,4	148	8,8
42,6	122	7,3

Tabla 10. Forma VII

2-Theta (°)	Altura	H%
9,9	678	12,5
12,2	1889	34,8
14,8	1009	18,6
15,7	666	12,3
16,6	298	5,5
17,0	2239	41,3
17,5	1807	33,3
17,9	236	4,4
18,2	84	1,5
18,8	5422	100
19,2	538	9,9
19,5	377	7,0

# ES 2 945 063 T3

2-Theta (°)	Altura	H%
20,2	1103	20,3
20,8	1072	19,8
21,9	1920	35,4
22,5	207	3,8
22,9	752	13,9
23,3	503	9,3
23,7	254	4,7
24,3	131	2,4
24,6	1330	24,5
25,6	2990	55,1
26,6	632	11,7
27,9	612	11,3
28,4	491	9,1
28,8	54	1,0
29,3	111	2,0
30,0	342	6,3
30,9	130	2,4
31,5	240	4,4
32,0	385	7,1
32,4	373	6,9
32,9	198	3,7
33,3	222	4,1
33,8	478	8,8
34,5	480	8,9
35,7	236	4,4
37,0	217	4,0
37,7	91	1,7
38,2	287	5,3
39,0	109	2,0
39,6	124	2,3
40,6	333	6,1
42,4	343	6,3
43,0	144	2,7
44,2	544	10,0

Tabla 11. Forma VIII

2-Theta (°)	Altura	H%
4,3	148	16,6
8,1	892	100
8,5	686	76,9
13,9	43	4,8
16,2	713	79,9
16,6	143	16,0
17,0	891	99,9
17,5	97	10,9
18,0	158	17,7
18,9	111	12,4
19,6	664	74,4
20,1	226	25,3
20,5	80	9,0
21,5	89	10,0
21,8	249	27,9
22,8	47	5,3
23,7	82	9,2
24,4	117	13,1
25,6	194	21,7
26,3	41	4,6
27,4	101	11,3
29,3	84	9,4
29,7	92	10,3

# ES 2 945 063 T3

2-Theta (°)	Altura	H%
30,3	36	4,0
32,4	138	15,5
32,7	71	8,0
33,4	27	3,0
33,8	29	3,3
34,1	37	4,1
36,2	45	5,0
37,5	30	3,4
38,3	33	3,7
40,7	30	3,4
41,0	30	3,4
42,5	31	3,5
43,3	48	5,4

Tabla 12. Forma IX

2-Theta (°)	Altura	H%
8,6	182	20,8
9,1	194	22,1
11,4	301	34,4
13,4	192	21,9
15,2	212	24,2
16,1	38	4,3
17,1	74	8,4
18,2	827	94,4
19,1	89	10,2
20,6	57	6,5
22,1	681	77,7
22,8	378	43,2
23,9	876	100
24,3	329	37,6
25,0	89	10,2
26,9	156	17,8
27,3	54	6,2
28,2	43	4,9
28,9	60	6,8
29,5	75	8,6
30,8	117	13,4
31,3	44	5,0
32,0	85	9,7
35,3	114	13,0
35,9	31	3,5
36,6	63	7,2
40,0	59	6,7
40,7	44	5,0

Tabla 13. Forma X

2-Theta (°)	Altura	H%
4,6	133	0,7
9,8	70	0,4
12,2	144	0,7
12,4	235	1,2
14,9	441	2,2
15,3	611	3,1
15,8	554	2,8
17,0	19729	100
17,7	1273	6,5
18,3	1632	8,3
18,9	299	1,5
19,7	2260	11,5
20,3	488	2,5

# ES 2 945 063 T3

2-Theta (°)	Altura	H%
20,7	352	1,8
20,9	612	3,1
21,5	104	0,5
22,1	126	0,6
22,5	111	0,6
22,9	270	1,4
23,5	602	3,1
24,6	141	0,7
24,8	412	2,1
25,4	1339	6,8
26,1	198	1,0
26,8	195	1,0
27,5	160	0,8
27,9	210	1,1
29,0	133	0,7
30,0	67	0,3
30,4	217	1,1
30,7	194	1,0
31,0	127	0,6
31,7	83	0,4
32,3	3996	20,3
34,0	4210	21,3
34,8	279	1,4
37,0	1123	5,7
37,5	270	1,4
37,8	76	0,4
38,4	336	1,7
39,4	684	3,5
39,8	275	1,4
40,6	279	1,4
40,9	1191	6,0
41,7	2101	10,6
42,5	173	0,9
43,2	71	0,4
43,9	258	1,3
44,3	475	2,4
44,6	134	0,7

Tabla 14. Forma XI

2-Theta (°)	Altura	H%
7,7	95	18,0
8,8	193	36,5
9,6	86	16,3
10,8	80	15,1
12,8	265	50,1
14,7	73	13,8
15,8	127	24,0
18,0	376	71,1
20,6	288	54,4
21,5	442	83,6
22,6	268	50,7
23,3	529	100
26,4	181	34,2
27,3	168	31,8
31,6	105	19,8

Tabla 15. Forma XII

2-Theta (°)	Altura	H%
3,9	215	11,7
5,6	1112	60,3

# ES 2 945 063 T3

2-Theta (°)	Altura	H%
8,5	52	2,8
11,2	93	5,0
11,7	448	24,3
12,5	45	2,4
13,8	553	30,0
14,5	591	32,0
16,3	58	3,1
16,9	299	16,2
17,7	304	16,5
18,7	966	52,4
19,9	52	2,8
21,4	87	4,7
21,8	99	5,4
23,5	202	10,9
24,6	476	25,8
25,7	79	4,3
27,0	37	2,0
27,7	55	3,0
29,3	70	3,8
30,1	68	3,7
31,6	41	2,2
34,3	294	15,9
39,8	68	3,7
42,9	38	2,1
44,2	1845	100
44,6	1468	79,6

Tabla 16. Forma XIII

2-Theta (°)	Altura	H%
5,7	87	15,9
8,6	103	18,9
9,8	71	13,0
11,8	359	65,8
12,6	163	29,9
13,4	142	26,0
14,1	506	92,7
14,8	546	100
16,6	182	33,3
17,9	54	9,9
19,1	489	89,6
19,4	169	31,0
19,9	67	12,3
20,9	82	15,0
21,4	147	26,9
22,4	362	66,3
23,2	81	14,8
24,0	128	23,4
24,9	386	70,7
26,3	245	44,9
28,4	44	8,1
28,8	78	14,3
29,8	47	8,6
30,8	216	39,6
33,2	36	6,6
34,9	36	6,6

Tabla 17. Forma XIV

2-Theta (°)	Altura	H%
4,0	1030	100
5,7	80	7,8



# ES 2 945 063 T3

2-Theta (°)	Altura	H%
8,0	76	7,4
8,7	33	3,2
9,8	38	3,7
11,2	932	90,5
11,9	335	32,5
12,7	38	3,7
13,4	37	3,6
14,1	350	34
14,8	277	26,9
15,9	623	60,5
16,6	166	16,1
17,0	107	10,4
17,9	56	5,4
19,1	308	29,9
19,5	147	14,3
19,8	147	14,3
21,0	194	18,8
21,4	70	6,8
21,9	38	3,7
22,4	173	16,8
23,3	61	5,9
24,0	111	10,8
24,4	115	11,2
24,9	349	33,9
26,3	129	12,5
27,2	35	3,4
28,1	109	10,6
28,5	64	6,2
28,9	94	9,1
29,9	65	6,3
30,9	100	9,7
32,1	38	3,7
33,2	59	5,7
35,6	34	3,3
43,5	31	3,0

Tabla 18. Forma XV

2-Theta (°)	Altura	H%
7,4	192	6,3
7,9	113	3,7
9,6	203	6,6
12,4	283	9,2
13,4	923	30,2
15,5	3060	100
16,9	230	7,5
17,7	1713	56,0
19,0	628	20,5
19,5	881	28,8
20,6	1070	35,0
21,9	554	18,1
22,5	2295	75,0
23,8	401	13,1
24,3	444	14,5
24,7	382	12,5
25,4	707	23,1
26,2	79	2,6
26,8	1049	34,3
28,1	655	21,4
29,0	578	18,9
30,0	144	4,7

2-Theta (°)	Altura	H%
30,5	331	10,8
31,1	328	10,7
31,5	483	15,8
32,3	66	2,2
33,8	217	7,1
34,1	159	5,2
35,4	172	5,6
36,0	205	6,7
37,0	66	2,2
38,1	188	6,1
39,8	145	4,7
40,7	143	4,7
42,3	268	8,8
42,7	183	6,0
43,4	81	2,6
43,8	90	2,9

### Ejemplo 7. Estudios DSC y TGA de las Formas Polimórficas

5 **[0214]** Se realizaron estudios de DSC en las formas Va, VII, VIII, X, XII, XIII, XIV y XV. El DSC se obtuvo de TA Instruments Differential Scanning Calorimetry, Modelo Q200 con automuestreador. Las condiciones del instrumento DSC fueron las siguientes: 30 - 300°C a 10°C/min; plato de muestras y tapa de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 mL/min.

10 **[0215]** Se realizaron estudios de TGA en las formas Va, VII, VIII, X, XIII y XV. El TGA se obtuvo del analizador termogravimétrico TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para el TGA fueron: rampa de 20°C a 600 °C a 20°C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 mL/min seguido de equilibrio del flujo de purga; flujo de purga de muestra a 60 mL/min; platillo de muestra de platino.

**[0216]** La Tabla 19 muestra los resultados de DSC y TGA.

15

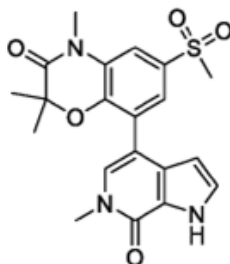
Tabla 19.

Forma	DSC	TGA
Va	un evento endotérmico menor a una temperatura inicial de 130 °C con una temperatura pico de 133°C;	una pérdida de peso de aproximadamente 0,3% hasta 100 °C;
	un evento endotérmico importante a una temperatura inicial de 266 °C con una temperatura máxima de 267 °C	pérdida de peso significativa por encima de 300 °C
VII	un evento endotérmico con una temperatura de inicio y una temperatura pico de 126 °C;	una pérdida de peso de aproximadamente el 8% hasta 120 °C; pérdida de peso significativa por encima de 300 °C
	un evento endotérmico a una temperatura inicial de 255 °C con una temperatura pico de 256 °C;	
	un evento exotérmico a una temperatura máxima de 260 °C;	
	un evento endotérmico a una temperatura inicial de 266 °C con una temperatura pico de 267 °C	
VIII	un evento endotérmico menor a una temperatura inicial de 128 °C con una temperatura pico de 145°C;	una pérdida de peso de alrededor del 14% hasta 140 °C;
	un evento endotérmico importante a una temperatura inicial de 262 °C con una temperatura máxima de 265 °C	pérdida de peso significativa por encima de 300 °C
X	un evento endotérmico menor a una temperatura inicial de 117 °C con una temperatura pico de 121°C;	una pérdida de peso de aproximadamente el 8% hasta 120 °C;
	un evento endotérmico importante a una temperatura inicial de 266 °C con una temperatura máxima de 267 °C	pérdida de peso significativa por encima de 300 °C
XII	un evento endotérmico a una temperatura inicial de 261 °C con una temperatura máxima de 264 °C	NA

Forma	DSC	TGA
XIII	un evento endotérmico a una temperatura inicial de 266 °C con una temperatura pico de 267 °C	una pérdida de peso de aproximadamente el 2% hasta 140 °C; pérdida de peso significativa por encima de 300 °C
XIV	un evento endotérmico a una temperatura inicial de 266 °C con una temperatura pico de 267 °C	NA
XV	un evento endotérmico a una temperatura inicial de 57 °C con una temperatura máxima de 85 °C;	una pérdida de peso de aproximadamente 0,4% hasta 150 °C;
		pérdida de peso significativa por encima de 300 °C
	un evento endotérmico a una temperatura inicial de 164 °C con una temperatura pico de 172 °C;	
	un evento exotérmico a una temperatura inicial de 183 °C con una temperatura pico de 192 °C;	
	un evento endotérmico importante a una temperatura inicial de 267 °C con una temperatura máxima de 268 °C	
NA: no disponible		

## REIVINDICACIONES

1. Una forma sólida de un compuesto que tiene la fórmula:



Compuesto 1

en el que la forma sólida es cristalina; en el que la forma sólida es un anhidrato; y en el que la forma sólida es:

- a) Forma I, con tres o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$ ), seleccionados entre 8,7, 9,8, 11,6, 12,7, 14,7, 15,7, 20,0, 21,4, 23,3 y 27,1 grados; o bien
- b) Forma II, con tres o más picos XRPD característicos, en términos de 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$ ), seleccionados entre 6,7, 9,5, 10,5, 14,8, 16,2, 17,0, 18,8 y 19,3 grados.

2. La forma sólida de la reivindicación 1, donde la forma sólida es la Forma I, que tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1.

3. La forma sólida de la reivindicación 2 que tiene:

- a) un termograma DSC **caracterizado por** un pico endotérmico a una temperatura de  $266^\circ\text{C}$  ( $\pm 3^\circ\text{C}$ );
- b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 2; o
- c) un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 3.

4. La forma sólida de la reivindicación 1, en la que la forma sólida es la Forma II, que tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 4.

5. La forma sólida de la reivindicación 4 que tiene:

- a) un termograma DSC **caracterizado por** un pico endotérmico a una temperatura de  $268^\circ\text{C}$  ( $\pm 3^\circ\text{C}$ );
- b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 5; o
- c) un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 6.

6. Una composición farmacéutica que comprende una forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

7. Un método de inhibición de una proteína BET, in vitro, que comprende poner en contacto una forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una composición farmacéutica de la reivindicación 6 con dicha proteína BET.

8. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una composición farmacéutica de la reivindicación 6 para su uso en un método de tratamiento:

- a) un trastorno proliferativo;
- b) una enfermedad autoinmune o inflamatoria; o
- c) una infección vírica.

9. La forma sólida o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 8, en la que el trastorno proliferativo es cáncer.

10. La forma sólida o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 9, en la que el cáncer es:

- a) un cáncer hematológico;
- b) adenocarcinoma, cáncer de vejiga, blastoma, cáncer de hueso, cáncer de mama, cáncer cerebral, carcinoma, sarcoma mielóide, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer gastrointestinal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer intestinal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de hígado, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, mesotelioma, mieloma múltiple, AML, DLBCL, cáncer ocular, tumor del nervio óptico, cáncer oral, cáncer de ovario, tumor hipofisario, linfoma

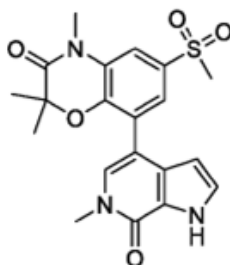
primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de faringe, carcinoma de células renales, cáncer de recto, sarcoma, cáncer de piel, tumor medular, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, leucemia de células T, linfoma de células T, cáncer de testículo, cáncer de tiroides, cáncer de garganta, cáncer urogenital, carcinoma urotelial, cáncer uterino, cáncer vaginal o tumor de Wilms; o  
 5 c) mieloma múltiple, AML o DLBCL.

11. La forma sólida o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 8, en la que el trastorno proliferativo es un trastorno proliferativo no canceroso.

12. La forma sólida o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 8, en la que la enfermedad autoinmune o inflamatoria se selecciona de entre alergia, rinitis alérgica, artritis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad articular degenerativa, dermatitis, rechazo de órganos, eczema, hepatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, miastenia gravis, psoriasis, sepsis, síndrome de sepsis, shock séptico, lupus eritematoso sistémico, rechazo de injertos tisulares y diabetes de tipo I.

13. La forma sólida o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 8, en la que la infección vírica es una infección por adenovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, un virus del herpes, virus de la inmunodeficiencia humana, virus del papiloma humano o un virus de la viruela.

14. Un proceso de preparación de la Forma I del Compuesto 1 como se define en la reivindicación 1:



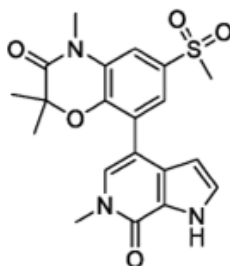
**Compuesto 1**

que comprende precipitar la Forma I a partir de una solución que comprende el Compuesto 1 y un disolvente que comprende metanol, acetona, n-heptano, o una mezcla de los mismos;  
 donde la precipitación se lleva a cabo (1) reduciendo la temperatura de la solución del compuesto 1, (2) concentrando la solución del compuesto 1, (3) añadiendo un antisolvente a la solución del compuesto 1, o (4) cualquier combinación de los mismos.

15. El proceso de la reivindicación 14, en el que la preparación de la Forma I comprende:

- (ia) calentar la solución del Compuesto 1 hasta una temperatura de 50 °C a 60 °C ( $\pm$  3°C);
- (iia) reducir el volumen de la solución del Compuesto 1 a la temperatura de 50 °C a 60 °C ( $\pm$  3°C) para formar una solución de volumen reducido del Compuesto 1;
- (iiia) añadir un antisolvente a la solución de volumen reducido del Compuesto 1 mientras se mantiene la temperatura entre 55 °C y 65 °C ( $\pm$  3°C) para formar una solución caliente del Compuesto 1; y
- (iva) enfriar la solución caliente del Compuesto 1 hasta una temperatura de 15 °C a 30 °C ( $\pm$  3°C) para precipitar la Forma I; o bien
- (ib) calentar la solución del Compuesto 1, en la que la solución comprende metanol y acetona como disolvente, hasta una temperatura de 50 °C a 60 °C ( $\pm$  3°C);
- (iib) reducir el volumen de la solución del Compuesto 1 a la temperatura de 50 °C a 60 °C ( $\pm$  3°C) para formar una solución de volumen reducido del Compuesto 1;
- (iiib) añadir n-heptano a la solución de volumen reducido del Compuesto 1 mientras se mantiene la temperatura entre 55 °C y 65 °C ( $\pm$  3°C) para formar una solución caliente del Compuesto 1; y
- (ivb) enfriar la solución caliente del Compuesto 1 hasta una temperatura de 15 °C a 30 °C ( $\pm$  3°C) para precipitar la Forma I.

16. Un proceso de preparación de la Forma II del Compuesto 1 como se define en la reivindicación 1:



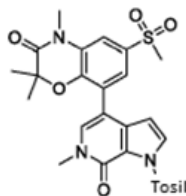
Compuesto 1

que comprende precipitar la Forma II a partir de una solución que comprende el Compuesto I y un disolvente; en el que el disolvente comprende tetrahidrofurano (THF), acetona, n-heptano o una mezcla de los mismos; en el que la precipitación se lleva a cabo (1) reduciendo la temperatura de la disolución del compuesto 1, (2) concentrando la disolución del compuesto 1, (3) añadiendo un antisolvente a la disolución del compuesto 1, o (4) cualquier combinación de los mismos.

17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que la preparación de la forma II comprende:

- (ic) calentar la solución del Compuesto 1 hasta una temperatura de 50 °C a 60 °C ( $\pm 3^\circ\text{C}$ );
- (iic) reducir el volumen de la solución del Compuesto 1 a la temperatura de 50 °C a 60 °C ( $\pm 3^\circ\text{C}$ ) para formar una solución de volumen reducido del Compuesto 1;
- (iiic) añadir un antisolvente a la solución de volumen reducido del Compuesto 1 mientras se mantiene la temperatura entre 55 °C y 65 °C ( $\pm 3^\circ\text{C}$ ) para formar una solución caliente del Compuesto 1; y
- (ivc) enfriar la solución caliente del compuesto 1 hasta una temperatura de 15 °C a 30 °C ( $\pm 3^\circ\text{C}$ ) para precipitar la forma II.

18. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 14-17 comprende además preparar el Compuesto 1, o una sal del mismo, mediante un proceso que comprende la reacción del Compuesto 8:



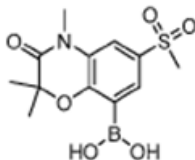
Compuesto 8,

con B1, siendo B1 una base.

19. El proceso de la reivindicación 18, en el que B1 es una base de hidróxido de metal alcalino.

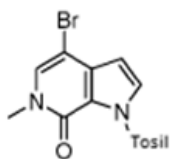
20. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 18-19, en el que la reacción del compuesto 8 con B1 se lleva a cabo en un primer disolvente.

21. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 18-19 comprende además preparar el Compuesto 8 mediante un proceso que comprende la reacción del Compuesto 7:



Compuesto 7,

con el compuesto 9:



Compuesto 9

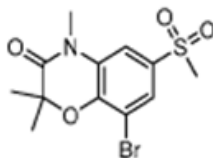
en presencia de P2 y B2, siendo P2 un catalizador de metal de transición y B2 una base.

22. El proceso de la reivindicación 21, en el que P2 es un catalizador de paladio.

23. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 21-22, en el que B2 es una base de bicarbonato de metal alcalino.

24. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 21-23, en el que la reacción del compuesto 7 con el compuesto 9 se lleva a cabo en un segundo disolvente.

25. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 21-24 comprende además preparar el Compuesto 7 mediante un proceso que comprende la reacción del Compuesto 6:



Compuesto 6

con 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de P3 y B3, siendo P3 un catalizador de metal de transición y B3 una base.

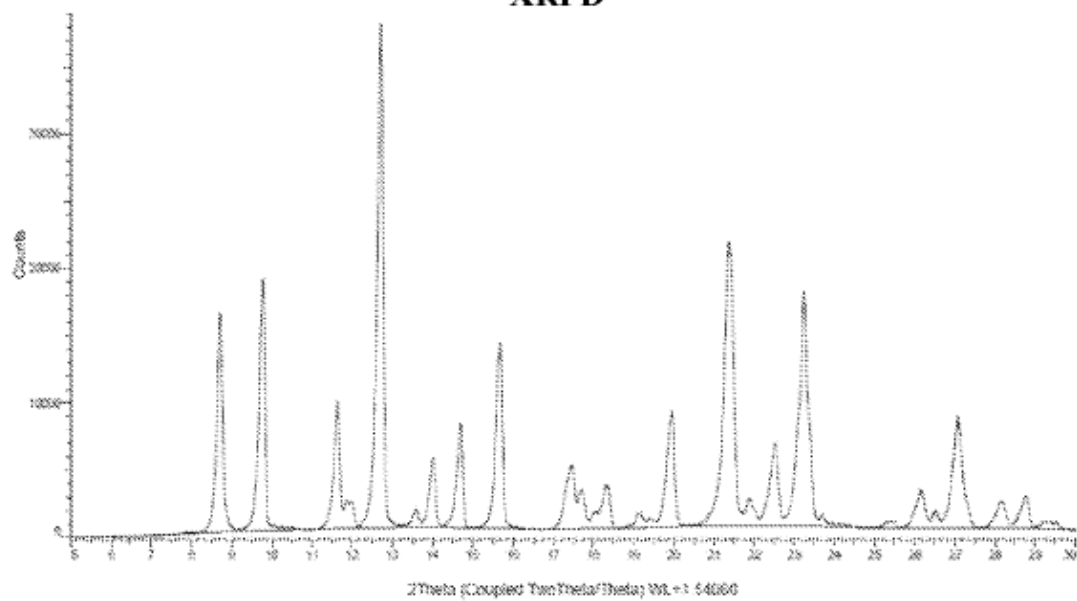
26. El proceso de la reivindicación 25, en el que B3 es una base de acetato de metal alcalino.

27. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 25-26, en el que la reacción del compuesto 6 con 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) se lleva a cabo en un tercer disolvente.

28. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 25-27, en el que la reacción del compuesto 6 con 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) se lleva a cabo a una temperatura de 70 °C a 90 °C ( $\pm 3^\circ\text{C}$ ).

**FIG. 1**

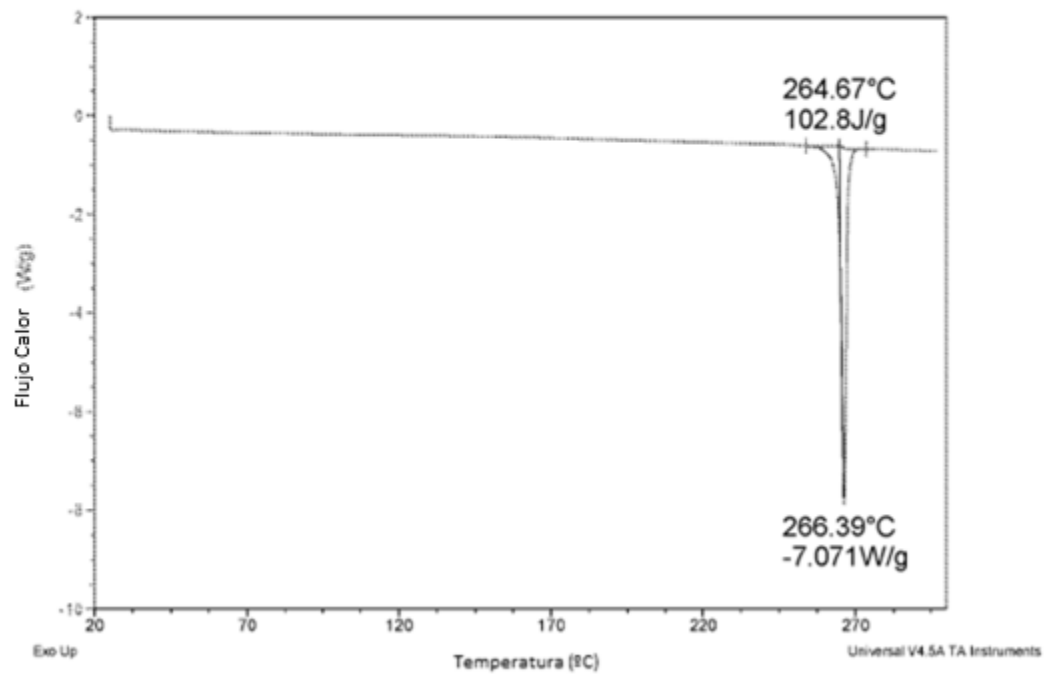
**XRPD**





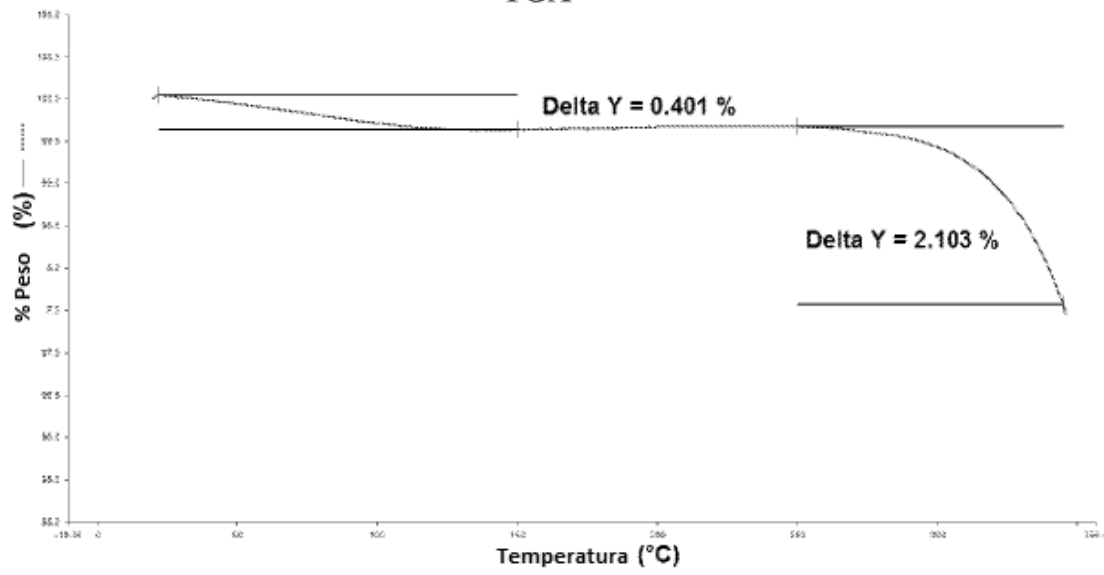
**FIG. 2**

**DSC**



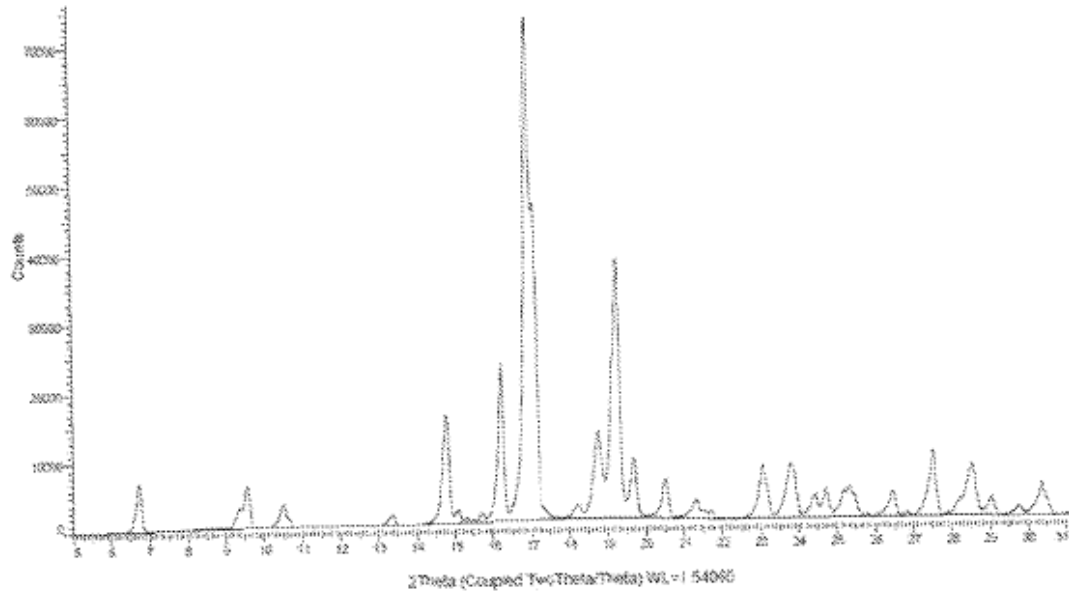
**FIG. 3**

**TGA**

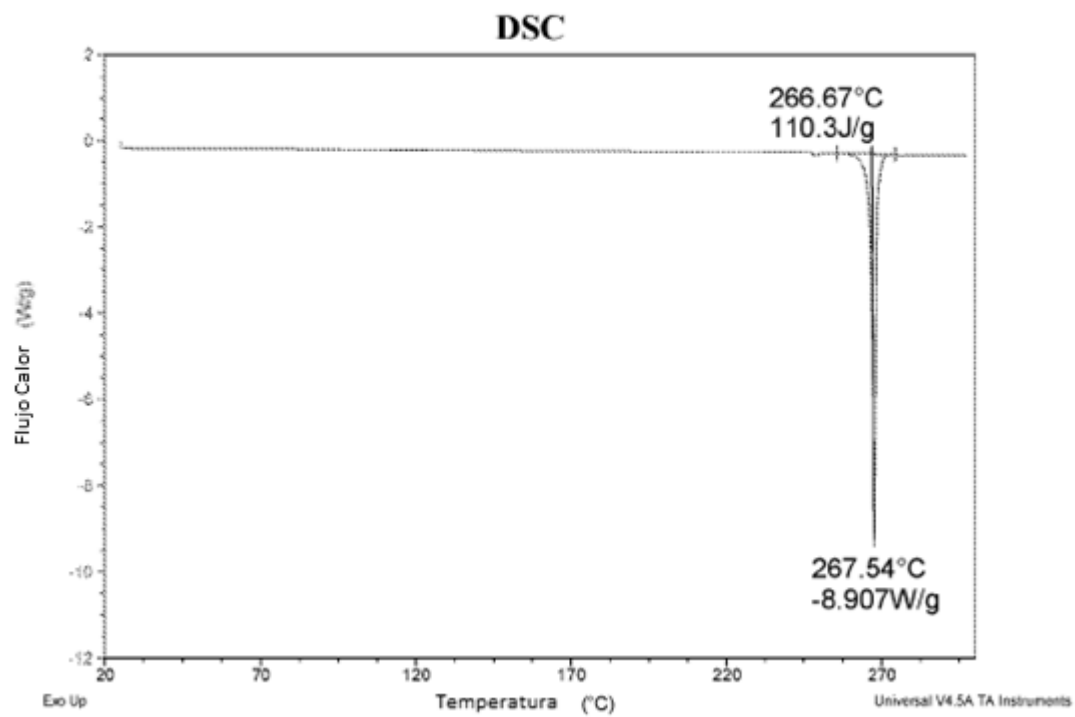


**FIG. 4**

**XRPD**

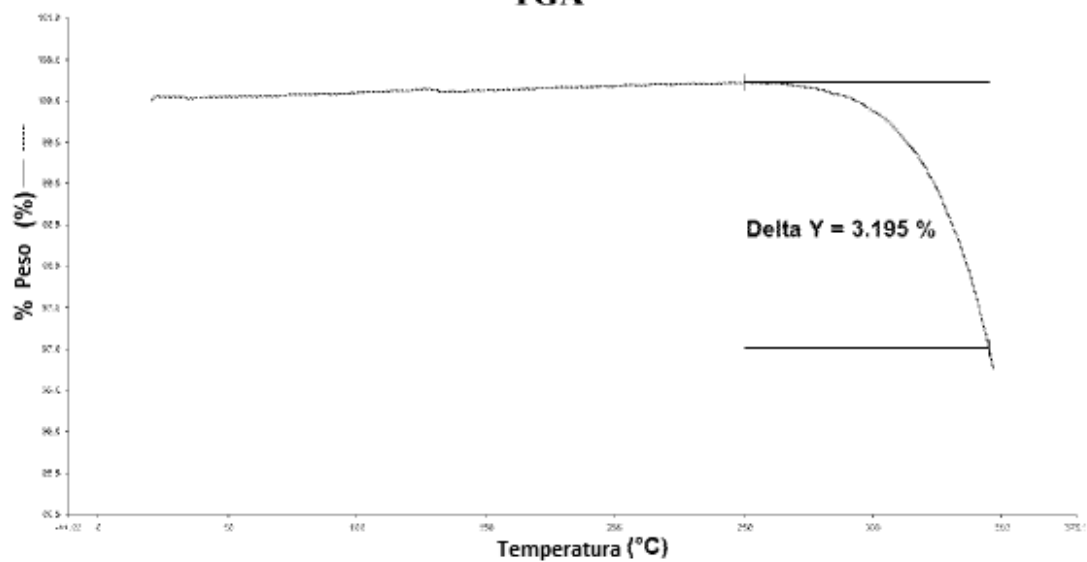


**FIG. 5**

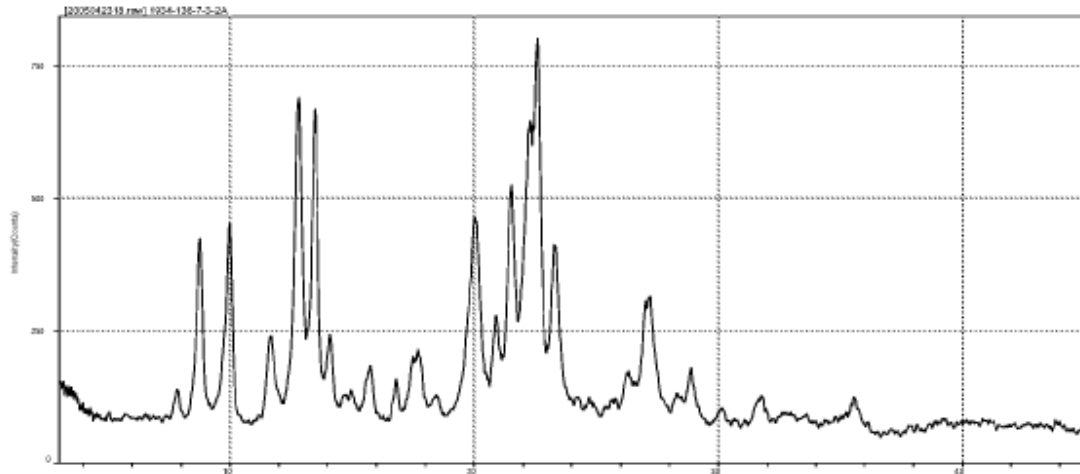


**FIG. 6**

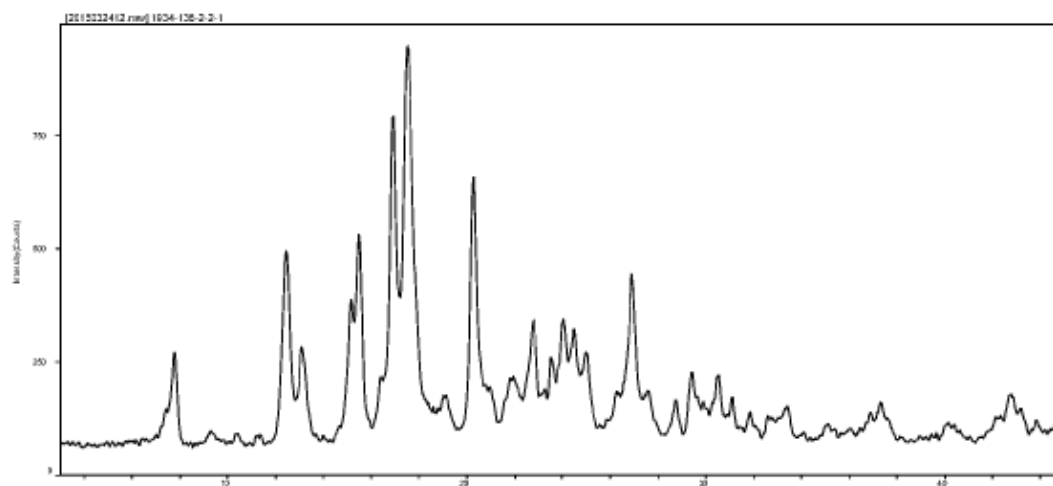
**TGA**



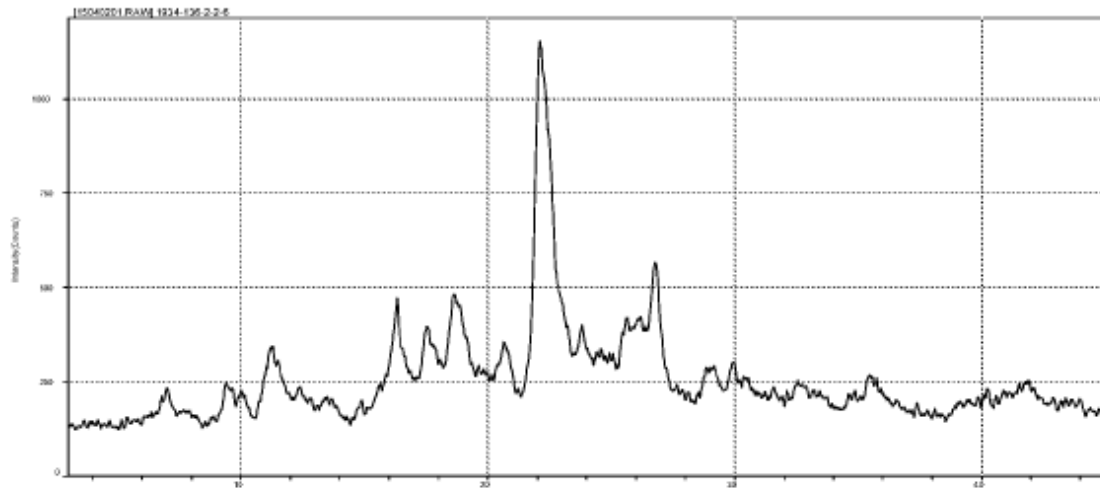
**FIG. 7**  
**XRPD Forma Ia**



**FIG. 8**  
**XRPD Forma III**

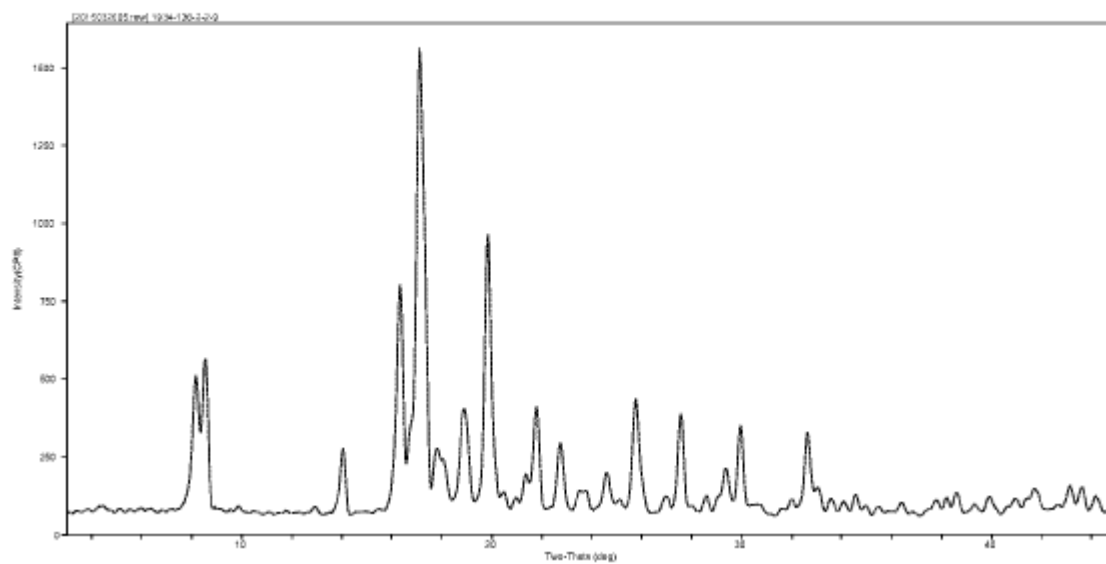


**FIG. 9**  
**XRPD** Forma IV

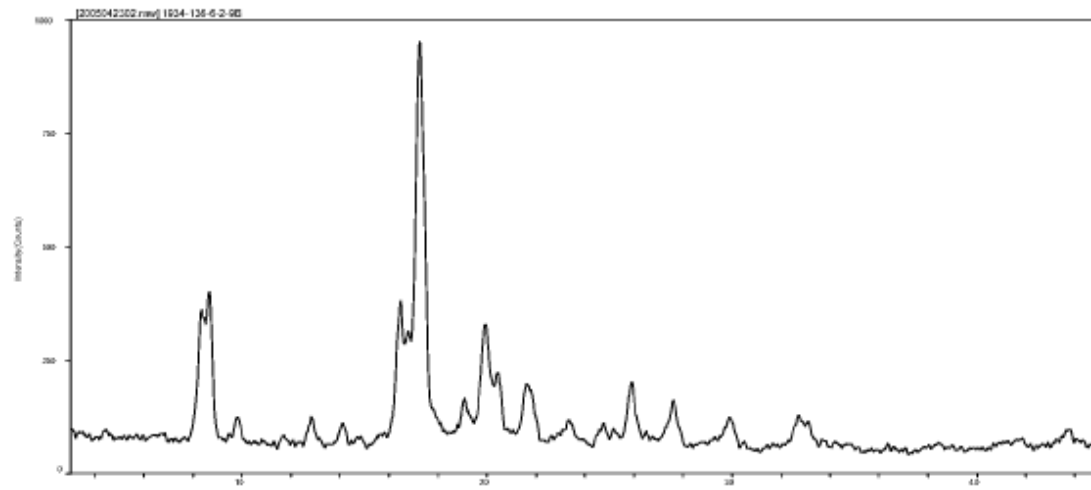




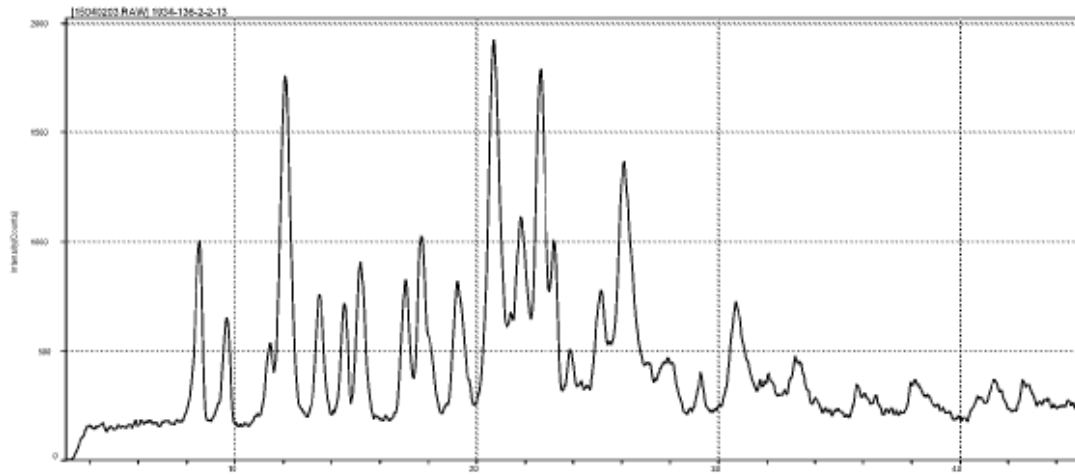
**FIG. 10**  
**XRPD Forma V**



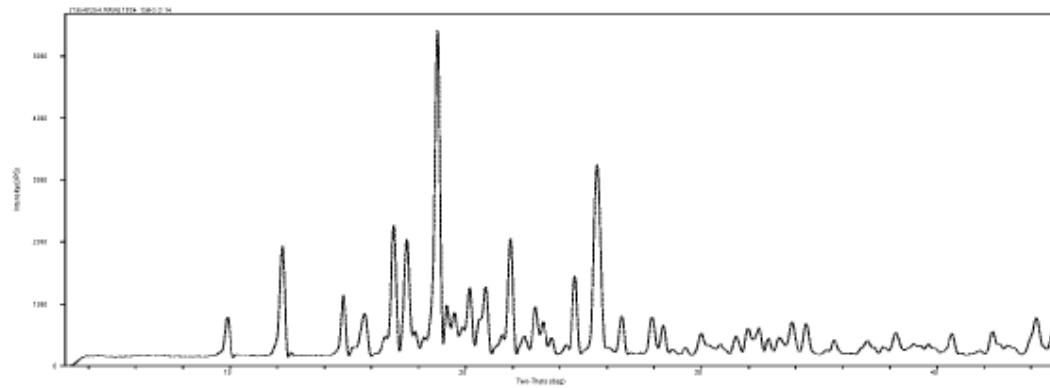
**FIG. 11**  
**XRPD Forma Va**



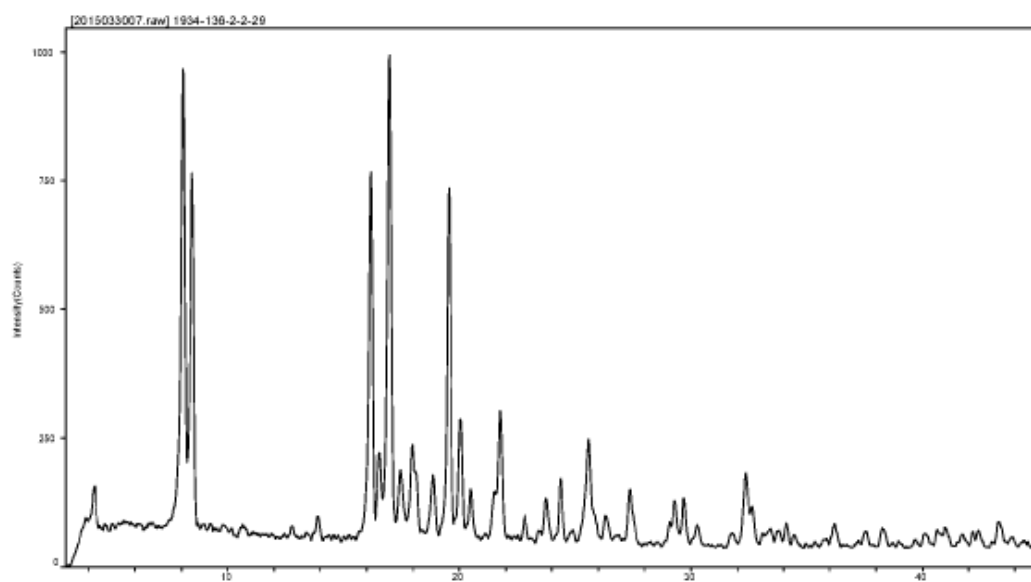
**FIG. 12**  
**XRPD    Forma VI**



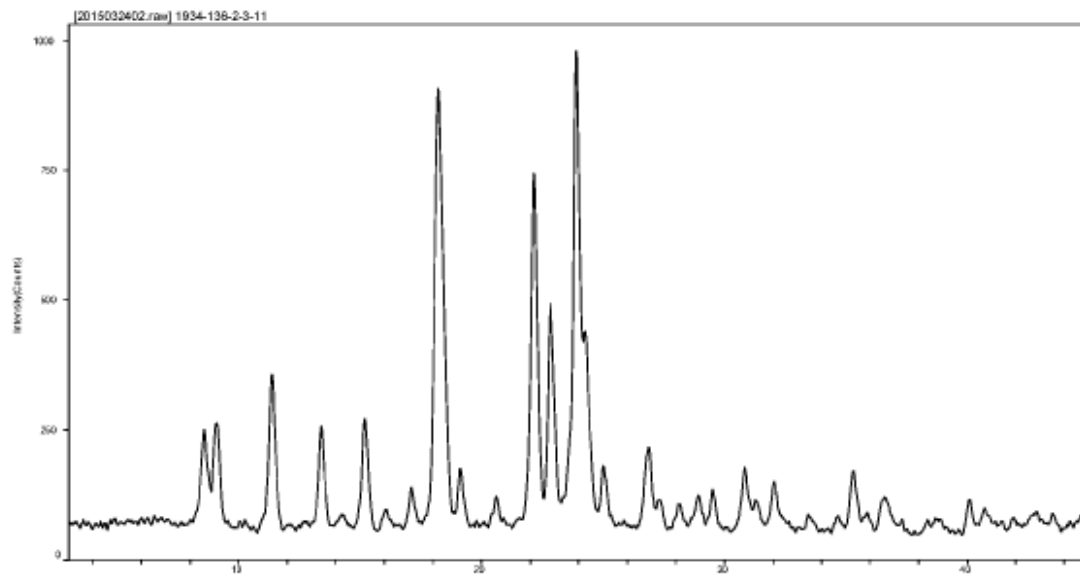
**FIG. 13**  
**XRPD Forma VII**



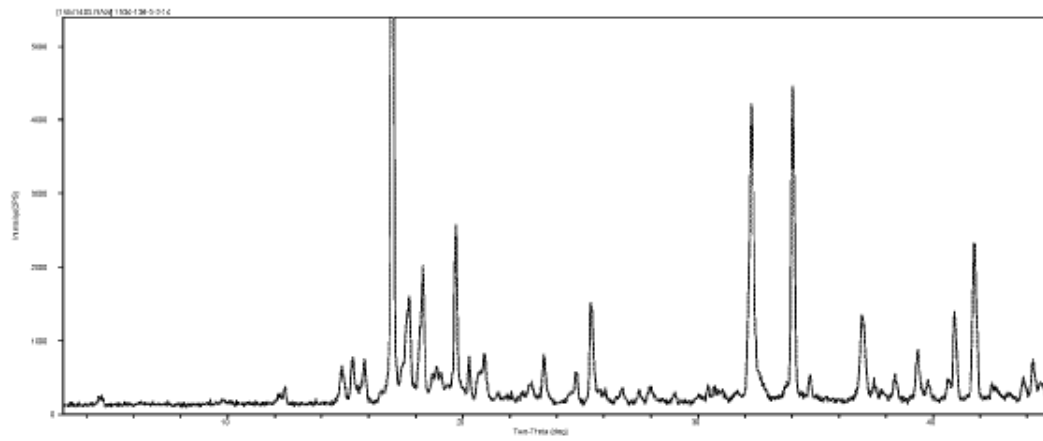
**FIG. 14**  
**XRPD Forma VIII**



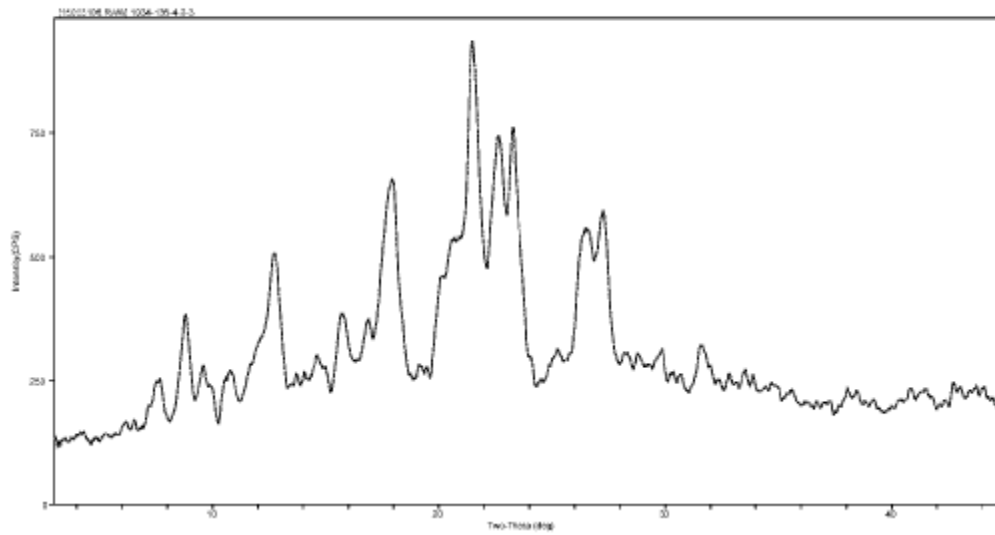
**FIG. 15**  
**XRPD Form IX**



**FIG. 16**  
**XRPD Forma X**

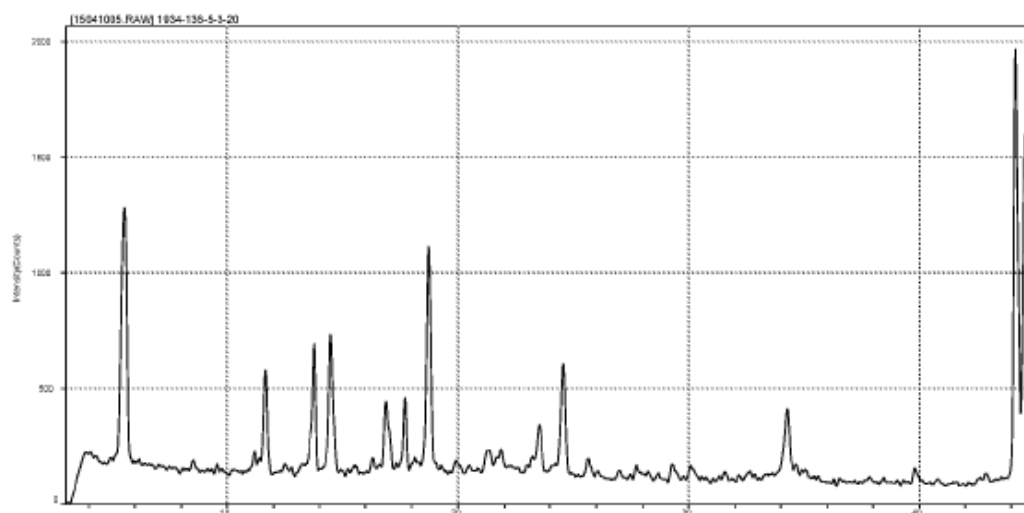


**FIG. 17**  
**XRPD Forma XI**

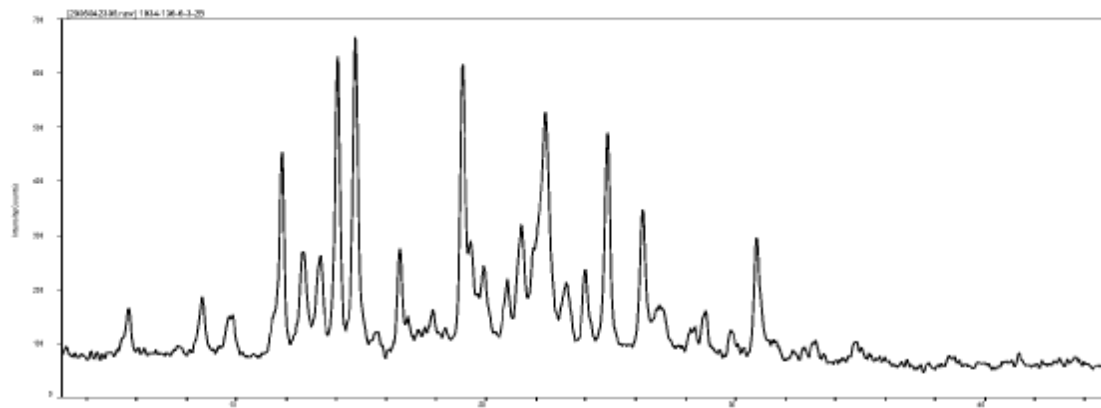




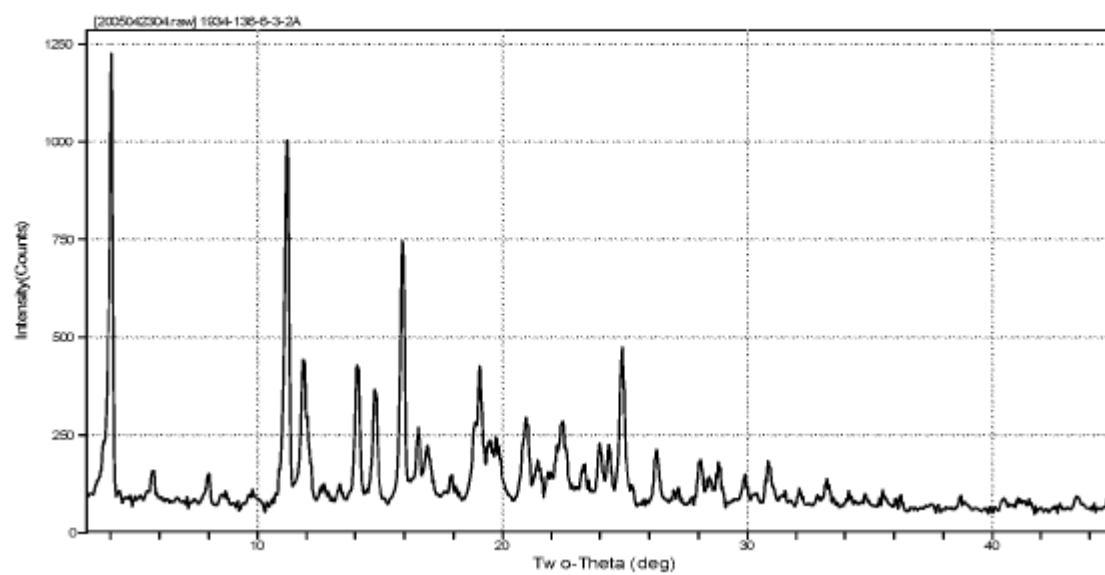
**FIG. 18**  
**XRPD    Forma XII**



**FIG. 19**  
**XRPD Forma XIII**



**FIG. 20**  
**XRPD Forma XIV**



**FIG. 21**  
**XRPD Forma XV**

