

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 980 434**

51 Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01)

C07C 309/19 (2006.01)

C07C 309/29 (2006.01)

C07C 309/35 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2019** **PCT/US2019/042827**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2020** **WO20023391**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2019** **E 19842049 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2024** **EP 3823617**

54 Título: **Agonista de GPER enantioméricamente purificado para su uso en el tratamiento de estados patológicos y afecciones**

30 Prioridad:

21.07.2018 US 201862701726 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.10.2024

73 Titular/es:

LINNAEUS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
30 Washington Ave Suite F
Haddonfield NJ 08033, US

72 Inventor/es:

NATALE, CHRISTOPHER;
MOONEY, PATRICK;
GARYANTES, TINA y
LUKE, WAYNE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 980 434 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

Agonista de GPER enantioméricamente purificado para su uso en el tratamiento de estados patológicos y afecciones

5 Intereses gubernamentales

La presente invención se realizó con el apoyo del Gobierno de los Estados Unidos bajo la Concesión N° 2R44CA228695-02 otorgada por el National Cancer Institut de los National Institutes of Health. El Gobierno de Estados Unidos tiene determinados derechos sobre la invención.

10 Sumario

Las formas de realización de la presente invención se refieren a un agonista del receptor de estrógeno acoplado a proteína G (GPER) enantioméricamente purificado, a composiciones farmacéuticas que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada o un derivado de la misma, y al tratamiento de estados patológicos y afecciones en sujetos que lo necesitan, y al tratamiento de estados patológicos y afecciones mediadas a través de receptores GPER.

Los estrógenos median múltiples respuestas fisiológicas complejas en todo el cuerpo. Las respuestas están a su vez mediadas por la unión de estrógeno a receptores. Los receptores clásicos se unen a esteroides, tales como estrógenos, y son proteínas citoplásmicas/nucleares solubles que actúan como factores de transcripción. Estos receptores se conocen como receptores de estrógeno alfa y beta (dos proteínas estrechamente relacionadas) que median la actividad transcripcional. El GPER es un receptor acoplado a proteína G 7-transmembrana que también se une a estrógeno con alta afinidad ($K_d \sim 6$ nM) y media respuestas celulares rápidas que incluyen la señalización de adenosina monofosfato cíclico, la movilización de calcio y la producción de fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato.

Las enfermedades cuyo desarrollo, progresión y o respuesta a la terapia, pueden estar influenciadas por la activación endógena y/o farmacológica de la señalización de GPER incluyen cáncer (que incluye la prevención del cáncer, la prevención de la recurrencia del cáncer y la inhibición de la progresión del cáncer; y particularmente melanoma, cáncer pancreático, linfomas, melanoma uveal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer reproductivo y otros cánceres dependientes de hormonas, leucemia, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de vejiga), enfermedad del aparato reproductor (genito-urológica) que incluye endometritis, prostatitis, síndrome de ovario poliquístico, control de vejiga, trastornos relacionados con hormonas, trastornos de audición, afecciones cardiovasculares que incluyen sofocos y sudoración profusa, hipertensión, apoplejía, obesidad, diabetes, osteoporosis, enfermedades hematológicas, enfermedades vasculares o afecciones tales como trombosis venosa, aterosclerosis, entre muchas otras y trastornos del sistema nervioso central y periférico, que incluyen depresión, insomnio, ansiedad, neuropatía, esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer, así como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca y trastornos del intestino relacionados.

El documento WO2007/019180 divulga compuestos para su unión a ERalfa/beta y GPR30, procedimientos de tratamiento de estados patológicos y afecciones mediadas a través de estos receptores e identificación de los mismos.

Descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un dibujo de elipsoides de desplazamiento atómico de solvato de diclorometano de SSR G-1.

La figura 2 muestra un diagrama de empaquetamiento visto a lo largo del eje *a* cristalográfico.

La figura 3 muestra un diagrama de empaquetamiento visto a lo largo del eje *b* cristalográfico.

La figura 4 muestra un diagrama de empaquetamiento visto a lo largo del eje *c* cristalográfico.

La figura 5 muestra la red unidimensional de enlaces de hidrógeno.

La figura 6 muestra SRR G-1 con centros quirales marcados.

La figura 7 muestra un patrón de XRPD calculado del solvato de diclorometano de SRR G-1, generado a partir de la estructura de monocristal.

La figura 8 muestra el diagrama de elipsoides de desplazamiento atómico de la forma A de SRR G-1.

La figura 9 muestra los patrones de XRPD calculados y experimentales para la forma A de SRR G-1.

La figura 10 muestra los patrones de XRPD para las formas A, B y C de SRR G-1.

- La figura 11 muestra los termogramas para la forma A de SRR G-1.
- La figura 12 muestra la isoterma de DVS para la forma A de SRR G-1.
- 5 La figura 13 muestra el diagrama de elipsoides de desplazamiento atómico de la forma B de SRR G-1.
- La figura 14 muestra los patrones de XRPD calculados y experimentales para la forma B de SRR G-1.
- 10 La figura 15 muestra los termogramas para la forma B de SRR G-1.
- La figura 16 muestra el termograma de DSC para la mezcla de las formas B y C de SRR G-1.
- La figura 17 muestra los resultados de indexación de XRPD para la forma C de SRR G-1.
- 15 La figura 18 muestra el termograma de DSC para la forma C de SRR G-1.
- La figura 19 muestra la superposición de XRPD de sólidos residuales después del ensayo de solubilidad de pH (I/II).
- 20 La figura 20 muestra la superposición de XRPD de sólidos residuales después del ensayo de solubilidad de pH (II/II).
- La figura 21 muestra la solubilidad de la base libre de SRR G-1 en medios biorrelevantes.
- 25 La figura 22 muestra la superposición de XRPD de SRR G-1 después del ensayo de solubilidad en SGF.
- La figura 23 muestra la superposición de XRPD de SRR G-1 después del ensayo de solubilidad en FaSSIF.
- La figura 24 muestra la superposición de XRPD de SRR G-1 después del ensayo de solubilidad en FeSSIF.
- 30 La figura 25 muestra los patrones de XRPD de sales de SRR G-1.
- La figura 26 muestra el diagrama de elipsoides de desplazamiento atómico de la forma A de besilato de SRR G-1.
- 35 La figura 27 muestra los patrones de XRPD calculados y experimentales para la forma B de SRR G-1.
- La figura 28 muestra los termogramas para la forma A de besilato de SRR G-1.
- 40 La figura 29 muestra los resultados de indexación para la forma A de camsilato de SRR G-1.
- La figura 30 muestra el patrón de XRPD para la forma A de camsilato de SRR G-1 mostrado de 5 a 19° (2 θ).
- La figura 31 muestra los termogramas para la forma A de camsilato de SRR G-1.
- 45 La figura 32 muestra los resultados de indexación para la forma A de napsilato de SRR G-1.
- La figura 33 muestra los termogramas para la forma A de napsilato de SRR G-1.
- 50 La figura 34 ilustra los resultados de un ensayo de proliferación usando células de melanoma YUMM1.7. En este ensayo, las células se trataron con 500 nM de la mezcla racémica (G-1), o los enantiómeros individuales de G-1 SRR G-1, y RSS G-1. La línea de puntos indica la cantidad de población de células inicial. n=5 réplicas por grupo. * denota p<0,05, barras de error=± desviación estándar.
- 55 La figura 35 muestra la concentración plasmática de SRR G-1 en la rata dosificada con base libre de SRR G-1.
- La figura 36 muestra la concentración plasmática de SRR G-1 en la rata dosificada con besilato de SRR G-1.
- 60 La figura 37 muestra la concentración plasmática de SRR G-1 en la rata dosificada con napsilato de SRR G-1.
- La figura 38 muestra la comparación de las concentraciones plasmáticas de SRR G-1 en la rata dosificada con base libre de SRR G-1, besilato de SRR G-1 y napsilato de SRR G-1.
- 65

Descripción detallada

Definiciones

5 Tal como se utilizan en el presente documento, los términos enumerados a continuación tienen los significados indicados.

10 Antes de describir los presentes compuestos, composiciones y procedimientos, debe entenderse que la presente invención no se limita a los procesos, formulaciones, compuestos, composiciones o metodologías particulares descritos, ya que estos pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en la descripción tiene únicamente el propósito de describir las versiones o formas de realización particulares, y no pretende limitar el alcance de las formas de realización especificadas en el presente documento, que estará limitado solamente por las reivindicaciones adjuntas. A menos que se definan de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los mismos significados que entiende comúnmente un experto en la técnica. Aunque puede usarse cualquier procedimiento y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento en la puesta en práctica o el ensayo de formas de realización en el presente documento, a continuación se describen los procedimientos, dispositivos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad. Nada en el presente documento debe interpretarse como una admisión de que las formas de realización especificadas en el presente documento no tienen derecho a anteceder dicha divulgación en virtud de una invención anterior.

También debe observarse que, tal como se utilizan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

25 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "aproximadamente" significa más o menos el 20% del valor numérico del número con el que se usa. Por lo tanto, aproximadamente el 50% significa en el intervalo del 40%-60%.

30 En formas de realización o reivindicaciones en las que el término "que comprende" se usa como la frase de transición, dichas formas de realización también pueden contemplarse reemplazando la expresión "que comprende" por las expresiones "que consiste en" o "que consiste esencialmente en".

35 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "consiste en" o "que consiste en" significa que el compuesto, composición, formulación o procedimiento incluye solo los elementos, etapas o ingredientes específicamente enumerados en la forma de realización o reivindicación particular reivindicada.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "que consiste esencialmente en" o "consiste esencialmente en" significa que el compuesto, composición, formulación o procedimiento incluye solo los elementos, etapas o ingredientes específicamente enumerados en la forma de realización o reivindicación particular reivindicada y puede incluir opcionalmente elementos, etapas o ingredientes adicionales que no afectan materialmente a las características básicas y novedosas de la forma de realización o reivindicación particular. Por ejemplo, el único o los únicos principios activos presentes en la formulación o procedimiento que trata la afección especificada (por ejemplo, cáncer y/u obesidad) son el compuesto o los compuestos terapéuticos mencionados específicamente en la forma de realización o reivindicación particular.

45 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "un derivado del mismo" se refiere a una sal del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, un hidrato del mismo, un cocrystal del mismo y cualquier combinación de los anteriores.

50 En los compuestos divulgados en el presente documento existen centros asimétricos. Estos centros se designan por los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, incluidas formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, y mezclas de las mismas. Los estereoisómeros individuales de los compuestos pueden prepararse mediante síntesis a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguida de separación tal como conversión a una mezcla de diastereómeros seguida de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales o cualquier otro procedimiento apropiado conocido en la técnica. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles comercialmente o pueden prepararse y resolverse mediante técnicas conocidas en la técnica.

60 Adicionalmente, los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros cis, trans, sin, anti, *entgegen* (E) y *zusammen* (Z), así como las mezclas apropiadas de los mismos. Adicionalmente, los compuestos pueden existir como tautómeros; todos los isómeros tautoméricos se proporcionan con la presente invención. Adicionalmente, los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas.

65

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "pureza quiral" y "exceso enantiomérico" (ee) son intercambiables y pueden referirse a la medición de la diferencia absoluta entre la fracción molar de cada enantiómero y se expresan con mucha frecuencia como un porcentaje. El % de exceso enantiomérico puede determinarse mediante la fórmula:

$$\% \text{ de ee} = |A - B| \times 100$$

en la que A y B son las respectivas fracciones molares de los enantiómeros en una mezcla de modo que $A+B = 1$. Una mezcla racémica tiene un exceso enantiomérico del 0%, mientras que un enantiómero individual completamente puro tiene un exceso enantiomérico del 100%. Como ejemplo, una muestra con el 70% de isómero R y el 30% de S tendrá un exceso enantiomérico del 40%. Esta también se puede considerar como una mezcla del 40% de R puro con el 60% de una mezcla racémica (que contribuye con el 30% de R y con el 30% de S a la composición total).

La expresión "sustancialmente desprovisto", tal como se utiliza en el presente documento, sola o en combinación, se refiere a la ausencia de isómeros dentro de los límites de cuantificación de procedimientos analíticos tales como resonancia magnética nuclear (RMN), cromatografía de gases/espectroscopía de masas (CG/EM), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), dicroísmo circular (CD) u otros procedimientos de análisis químico.

Se entiende que "sal farmacéuticamente aceptable" indica aquellas sales o cocristales que son, dentro del alcance del criterio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de un paciente sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas y similares, y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al. (1977) J. Pharm. Sciences, Vol. 66(1), 1-19, describen en detalle sales farmacéuticamente aceptables representativas. Una "sal" farmacéuticamente aceptable es cualquier sal de adición de ácido o cocrystal, preferentemente una sal de adición de ácido o cocrystal farmacéuticamente aceptable, incluidas, pero sin limitación, sales de ácido halogénico tales como sal de ácido bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico y yodhídrico; una sal de ácido inorgánico tal como, por ejemplo, sal de ácido nítrico, perclórico, sulfúrico y fosfórico; una sal de ácido orgánico tal como, por ejemplo, sales de ácido sulfónico (metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico), sales de ácido acético, málico, fumárico, succínico, cítrico, benzónico glucónico, láctico, mandélico, mícico, pamoico, pantoténico, oxálico y maleico; y una sal de aminoácido tal como sal de ácido aspártico o glutámico, bencenosulfónico, (+)-(1S-alcanfor-10-sulfónico, etano-1,2-disulfónico, clorhídrico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, sulfúrico, y p-toluenosulfónico. La sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal de adición de monoácido o de diácido, tal como una sal de ácido dihalohídrico, disulfúrico, difosfórico o diorgánico. La sal farmacéuticamente aceptable se usa como reactivo quiral o aquiral que no se requiere seleccionar basándose en cualquier preferencia esperada o conocida para la interacción con, o la precipitación de, un isómero óptico específico de los productos de la presente divulgación.

La expresión "sal terapéuticamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, representa sales o cocristales o formas iónicas dipolares de los compuestos divulgados en el presente documento que son solubles o dispersables en agua o aceite y terapéuticamente aceptables tal como se define en el presente documento. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto apropiado en forma de la base libre con un ácido adecuado o sustituyendo una sal por una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, digluconato, formiato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato (p-tosilato) y undecanoato. Además, los grupos básicos en los compuestos divulgados en el presente documento pueden cuaternizarse con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos, bromuros y yoduros de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico. Por lo tanto, la presente invención contempla sales de sodio, potasio, magnesio y calcio de los compuestos divulgados en el presente documento, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "paciente" y "sujeto" son intercambiables y puede considerarse que significan cualquier organismo vivo que puede tratarse con compuestos de la presente invención. Como tales, los términos "paciente" y "sujeto" pueden incluir, pero sin limitación, cualquier mamífero no humano, primate o ser humano. En algunas formas de realización, el "paciente" o "sujeto" es un adulto, un niño, un lactante o un feto. En algunas formas de realización, el "paciente" o "sujeto" es un ser humano. En algunas formas de realización, el "paciente" o "sujeto" es un mamífero, tal como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos, primates o seres humanos.

Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis terapéutica" tal como se utilizan en el presente documento son intercambiables y pueden referirse a la cantidad de un principio activo o compuesto o composición farmacéutica que provoca una respuesta clínica, biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que está buscando un investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico. Una respuesta clínica, biológica o médica puede incluir, por ejemplo, uno o más de los siguientes: (1) prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra patología o síntomas de la enfermedad, afección o trastorno, (2) inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o síntomas de la enfermedad, afección o trastorno o detener el desarrollo adicional de la patología y/o síntomas de la enfermedad, afección o trastorno, y (3) mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o síntomas de la enfermedad, afección o trastorno o revertir la patología y/o síntomas experimentados o mostrados por el individuo.

Los términos "administrar", "administrando" o "administración", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a administrar directamente un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o una composición a un sujeto.

El término "tratar" puede considerarse que significa la profilaxis de un trastorno, enfermedad o afección específica, el alivio de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o afección específica y/o la prevención de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o afección específica. En algunas formas de realización, el término se refiere a ralentizar la progresión del trastorno, enfermedad o afección o aliviar los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad o afección específica. En algunas formas de realización, el término se refiere a aliviar los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad o afección específica. En algunas formas de realización, el término se refiere a la función de restauración que se ha visto afectada o perdida debido a un trastorno, trastorno o afección específicos.

El término "prevenir" puede considerarse que significa prevenir un trastorno, enfermedad o afección específica y/o prevenir la recurrencia de un trastorno, enfermedad o afección específica.

El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como una dosificación unitaria para sujetos humanos y otros animales, en la que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

El término "enfermedad", tal como se utiliza en el presente documento, pretende ser en general sinónimo, y se usa indistintamente con, los términos "trastorno", "síndrome" y "afección" (como en afección médica), en el sentido de que todos reflejan un estado anormal del cuerpo humano o animal o de una de sus partes que perjudica el funcionamiento normal, se manifiesta normalmente por signos y síntomas distintivos, y provoca que el ser humano o animal tenga una duración de la vida o una calidad de vida reducida.

El término "terapia de combinación" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno médico descrito en la presente divulgación. Dicha administración abarca la coadministración de estos agentes terapéuticos de una forma sustancialmente simultánea, tal como en una sola cápsula, o presentación de dosificación, que tiene una relación fija de principios activos, o en múltiples cápsulas separadas para cada principio activo. Además, dicha administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de manera secuencial en el mismo paciente, administrándose los agentes terapéuticos individuales separados en 1-24 horas, 1-7 días o 1 o más semanas. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o trastornos descritos en el presente documento.

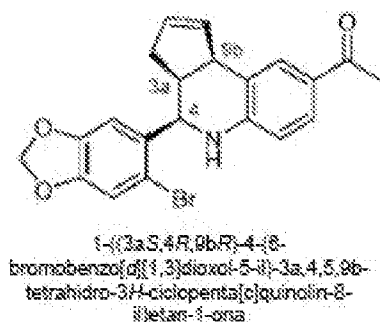
Compuestos

Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de la luz polarizada plana. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos R y S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o sus centros quirales. Para una estructura química dada, estos compuestos, denominados estereoisómeros, son idénticos excepto en que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros a menudo se denomina mezcla enantiomérica o racémica.

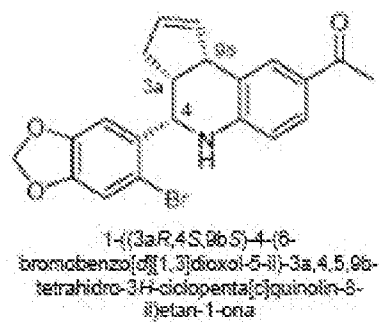
La pureza estereoquímica es importante en el campo de los productos farmacéuticos, en el que 8 de los 10 fármacos más prescritos muestran quiralidad. Un caso paradigmático lo proporciona el enantiómero S del agente bloqueante β -adrenérgico, propranolol, que se sabe que es 100 veces más potente que el enantiómero R.

Las formas de realización de la presente invención abarcan compuestos que comprenden G-1 enantioméricamente purificada y los compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades. G-1 es una mezcla racémica de los enantiómeros 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-yl)etan-1-ona (en lo sucesivo denominada "SRR G-1" o "LNS8801") y 1-((3aR,4S,9bS)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-

5-il)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il)etan-1-ona (en lo sucesivo denominada "RSS G-1" o "LNS8812").



SRR G-1



RSS G-1

G-1

5 La G-1 enantioméricamente purificada se ha purificado en favor de su enantiómero 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il)etan-1-ona con respecto al enantiómero 1-((3aR,4S,9bS)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il)etan-1-ona correspondiente. A menos que se describa específicamente, SRR G1, o un derivado de la misma, incluye cualquier forma física, incluidas una forma amorfa o cualquier forma sólida cristalina tal como A, B, C o combinaciones de las mismas.

En determinadas formas de realización, el compuesto 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il)etan-1-ona (también denominada "SRR G-1"), o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 90% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 91% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 92% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 93% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 94% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 95% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 96% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 97% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 97,5% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 98% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99,1% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99,2% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99,3% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99,4% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99,5% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99,6% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99,7% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99,75% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99,8% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99,9% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99,91% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99,92% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99,93% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99,94% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99,95% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99,96% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99,97% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99,98% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, tiene una pureza quiral del 99,99% o superior. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, está desprovista de su enantiómero opuesto dentro de los límites de cuantificación. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, está desprovista de su enantiómero opuesto.

En cualquiera de las formas de realización de SRR G-1 descritas en el presente documento, el compuesto es cristalino tal como se evidencia mediante análisis de XRPD o amorfo tal como se evidencia mediante análisis de XRPD o una mezcla de material cristalino y amorfo.

En cualquiera de las formas de realización de SRR G-1 descritas en el presente documento, la forma de 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il)etan-1-ona se selecciona de la forma cristalina A que se caracteriza por un patrón de XRPD de la figura 10, la forma cristalina B que se caracteriza por un patrón de XRPD de la figura 10, la forma cristalina C que se caracteriza por un patrón de XRPD de la figura 10, la forma amorfa o combinaciones de las mismas.

En cualquiera de las formas de realización de SRR G-1 descritas en el presente documento, la forma cristalina de 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il)etan-1-ona se selecciona de la forma cristalina A que se caracteriza por un patrón de XRPD de la figura 10, la forma cristalina B que se caracteriza por un patrón de XRPD de la figura 10, la forma cristalina C que se caracteriza por un patrón de XRPD de la figura 10, o combinaciones de las mismas.

En determinadas formas de realización, la forma cristalina de 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il)etan-1-ona, es la forma cristalina A que se caracteriza por un patrón de XRPD de la figura 10.

En cualquiera de las formas de realización de SRR G-1 descritas en el presente documento, la forma de 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il)etan-1-ona se selecciona de la forma cristalina A que se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 20 ($\pm 0,20$) a 5,75, 20,54, 20,71, 21,25 y 21,86; la forma cristalina B que se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 20 ($\pm 0,20$) a 13,98, 15,44, 19,67, 21,55 y 22,05; la forma cristalina C que se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 20 ($\pm 0,20$) a 10,73, 12,77, 13,49, 16,09 y 20,60; la forma amorfa; o combinaciones de las mismas.

En cualquiera de las formas de realización de SRR G-1 descritas en el presente documento, la forma cristalina de 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il)etan-1-ona se selecciona de la forma cristalina A que se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 20 ($\pm 0,20$) a 5,75, 20,54, 20,71, 21,25 y 21,86; la forma cristalina B que se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 20 ($\pm 0,20$) a 13,98, 15,44, 19,67, 21,55 y 22,05; la forma cristalina C que se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 20 ($\pm 0,20$) a 10,73, 12,77, 13,49, 16,09 y 20,60; o combinaciones de las mismas.

En determinadas formas de realización, la forma cristalina de 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il)etan-1-ona, es la forma cristalina A que se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 20 ($\pm 0,20$) a 5,75, 20,54, 20,71, 21,25 y 21,86. En determinadas formas de realización, la forma cristalina A se caracteriza además por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 20 ($\pm 0,20$) a 5,75, 9,56, 10,53, 17,03, 20,54, 20,71, 21,25, 21,86, 24,67 y 28,06. En determinadas formas de realización, la forma cristalina A se caracteriza además por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 20 ($\pm 0,20$) a 5,75, 9,56, 10,53, 10,81, 13,02, 14,66, 14,79, 16,23, 17,03, 20,54, aproximadamente 20,71, 21,25, 21,86, 24,67 y 28,06.

En determinadas formas de realización, la forma cristalina de 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il)etan-1-ona, es la forma cristalina B que se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 20 ($\pm 0,20$) a 13,98, 15,44, 19,67, 21,55 y 22,05. En determinadas formas de realización, la forma cristalina B se caracteriza además por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 20 ($\pm 0,20$) a 13,98, 14,19, 15,44, 19,67, 20,82, 21,55, 22,05, 24,65, 26,18 y 28,18. En determinadas formas de realización, la forma cristalina B se caracteriza además por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 20 ($\pm 0,20$) a 13,98, 14,19, 15,44, 19,67, 20,82, 21,55, 22,05, 24,65, 26,18 y 28,18.

En determinadas formas de realización, la forma cristalina de 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il)etan-1-ona, es la forma cristalina C que se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 20 ($\pm 0,20$) a 10,73, 12,77, 13,49, 16,09 y 20,60. En determinadas formas de realización, la forma cristalina C se caracteriza además por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 20 ($\pm 0,20$) a 7,69, 8,62, 10,73, 12,77, 13,49, 16,09, 19,86, 20,60, 22,05 y 22,98.

En cualquiera de las formas de realización de SRR G-1 descritas en el presente documento, o un derivado de la misma, el derivado de la misma es una sal o cocrystal.

En cualquiera de las formas de realización de SRR G-1 descritas en el presente documento, o un derivado de la misma, el derivado de la misma se selecciona de sales o cocrystal formados con ácido bencenosulfónico, con ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, con ácido etano-1,2-disulfónico, con ácido clorhídrico, con ácido metanosulfónico, con ácido naftaleno-2-sulfónico, con ácido naftaleno-1,5-disulfónico, con ácido sulfúrico, con ácido p-toluenosulfónico, o combinaciones de los mismos.

En determinadas formas de realización, el derivado de la misma es una sal o cocrystal formado con ácido bencenosulfónico.

5 En determinadas formas de realización, el derivado de la misma es una sal o cocrystal formado con ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico.

En determinadas formas de realización, el derivado de la misma es una sal o cocrystal formado con ácido naftaleno-2-sulfónico.

10 En determinadas formas de realización, el derivado de la misma es una sal o cocrystal formado con ácido bencenosulfónico y se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 20 ($\pm 0,20$) a 4,26, 6,51, 6,71, 16,86, 18,92, 19,99, 20,29, 20,75, 21,46, 22,06, 22,12 y 23,99.

15 En determinadas formas de realización, el derivado de la misma es una sal o cocrystal formado con ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico y se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 20 ($\pm 0,20$) a 5,97, 11,98, 12,69, 13,41, 16,23, 17,79, 18,03, 18,77 y 19,69.

20 En determinadas formas de realización, el derivado de la misma es una sal o cocrystal formado con ácido bencenosulfónico y se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 20 ($\pm 0,20$) a 4,26, 6,51, 6,71, 16,86, 18,92, 19,99, 20,29, 20,75, 21,46, 22,06, 22,12 y 23,99.

25 En cualquiera de las formas de realización de SRR G-1 descritas en el presente documento, SRR G-1, o un derivado de la misma, a una concentración de 500 nM tiene aproximadamente un aumento de 2,5 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular en un ensayo de crecimiento de 4 días de YUMM1.7 en comparación con una mezcla racémica de SRR G-1 y su enantiómero opuesto. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 3 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 3,5 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 4 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 4,5 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 5 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 5,5 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 6 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 6,5 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 7 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 7,5 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 8 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 8,5 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 9 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 9,5 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 10 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. O un intervalo entre dos cualesquiera de estos valores.

50 En determinadas formas de realización, el compuesto SRR G-1, o un derivado del mismo, sustancialmente desprovisto de su enantiómero opuesto y a una concentración de 500 nM presenta aproximadamente un aumento de 7,8 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular en un ensayo de crecimiento de 4 días de YUMM1.7 en comparación con una mezcla racémica de SRR G-1 y su enantiómero opuesto.

55 En cualquiera de las formas de realización de SRR G-1 descritas en el presente documento, SRR G-1, o un derivado de la misma, a una concentración de 500 nM presenta aproximadamente un aumento de 5 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular en un ensayo de crecimiento de 4 días de YUMM1.7 en comparación con el enantiómero opuesto de SRR G-1, o un derivado de la misma. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 10 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 15 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 20 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 25 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 30 veces o superior

en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 35 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 40 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 45 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 50 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 55 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 60 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 65 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 70 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. En determinadas formas de realización, SRR G-1, o un derivado de la misma, presenta aproximadamente un aumento de 75 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular. O un intervalo entre dos cualesquiera de estos valores.

En determinadas formas de realización, el compuesto SRR G-1, o un derivado del mismo, sustancialmente desprovisto de su enantiómero opuesto y a una concentración de 500 nM presenta aproximadamente un aumento de 39,5 veces o superior en la inhibición del crecimiento celular en un ensayo de crecimiento de 4 días de YUMM1.7 en comparación con el enantiómero opuesto de SRR G-1, o un derivado de la misma.

En cualquiera de las formas de realización descritas en el presente documento, SRR G-1, o un derivado de la misma, posee una mayor actividad farmacológica deseada en comparación con RSS G-1, o un derivado de la misma. En cualquiera de las formas de realización descritas en el presente documento, la presencia de RSS G-1, o un derivado de la misma, se añadiría a la actividad farmacológica no deseada de una terapia de combinación con SRR G-1.

Composiciones farmacéuticas

Algunas formas de realización en el presente documento se refieren a una composición farmacéutica o cosmética que comprende una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, de formas de realización especificadas en el presente documento y un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéutica o cosméticamente aceptable.

En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas o cosméticas que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, para su uso según las formas de realización especificadas en el presente documento pueden formularse de forma convencional usando uno o más vehículos o excipientes farmacéutica o cosméticamente aceptables.

El vehículo o los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes bien conocidos pueden usarse como adecuados y tal como se entiende en la técnica. Las composiciones farmacéuticas o cosméticas que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, divulgada en el presente documento, se pueden fabricar de cualquier forma conocida en la técnica, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, suspensión, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Las composiciones farmacéuticas o cosméticas que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, incluyen las adecuadas para administración por vía oral, rectal, nasal, tópica (incluidas las vías dérmica, bucal, sublingual e intraocular), vaginal o parenteral (incluidas las vías intramuscular, subcutánea e intravenosa). Las composiciones según la presente invención también pueden presentarse como un bolo, electuario o pasta. Los comprimidos y cápsulas para administración por vía oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes o agentes humectantes. Los comprimidos pueden recubrirse según procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas de uso oral pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) o conservantes. Cuando se desee, las formulaciones descritas anteriormente pueden adaptarse para proporcionar características de liberación mantenida del principio o los principios activos presentes en la composición usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica.

En la composición farmacéutica que comprende una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, en las formas de realización de la presente invención, el compuesto o los compuestos según la presente invención se formulan preferentemente en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En general, se prefiere administrar la composición farmacéutica que comprende una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un

derivado de la misma, por vía oral, pero determinadas composiciones farmacéuticas que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, pueden administrarse preferentemente por vía parenteral y en particular, en forma de dosificación intravenosa o intramuscular, así como a través de otras vías parenterales, tales como transdérmica, bucal, subcutánea, supositorio u otra vía, incluidas por medio de inhalación o por vía intranasal. Las formas de dosificación oral se administran preferentemente en forma de comprimido o cápsula (preferentemente, de gelatina dura o blanda u otra proteína o cápsula polimérica). Las composiciones farmacéuticas para administración por vía intravenosa e intramuscular que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, se administran preferentemente en solución salina estéril. Por supuesto, un experto en la técnica puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la memoria descriptiva para proporcionar numerosas composiciones farmacéuticas que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, para una vía de administración particular sin volver inestables las composiciones de la presente invención o comprometer su actividad terapéutica.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, adecuadas para inyección parenteral, pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, o pueden comprender polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, triglicéridos, incluidos aceites vegetales tales como aceite de oliva, o ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y/o mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones farmacéuticas o cosméticas que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y/o dispersantes. La prevención de la contaminación por microorganismos de las composiciones puede realizarse mediante la adición de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico y similares. La absorción prolongada de composiciones farmacéuticas o cosméticas inyectables que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, puede realizarse mediante el uso de agentes capaces de retrasar la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y/o gelatina.

Las formas de dosificación sólidas de composiciones farmacéuticas que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma para administración por vía oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos, estabilización en un vidrio polimérico, disolución en un líquido de tipo lípido, disolución en un líquido solidificado y disolución en un lípido autoemulsionante. En dichas formas de dosificación sólidas, el principio activo se mezcla con al menos un excipiente (o vehículo) inerte habitual tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico o (a) cargas o diluyentes, tales como, por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, manitol o ácido silícico; (b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa o goma arábiga; (c) humectantes, tales como, por ejemplo, glicerol; (d) agentes disgregantes, tales como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos complejos o carbonato de sodio; (e) retardantes de disolución, tales como, por ejemplo, parafina; (f) aceleradores de la absorción, tales como, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario; (g) agentes de humectación, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico o monoestearato de glicerol; (h) adsorbentes, tales como, por ejemplo, caolín o bentonita; y/o (i) lubricantes, tales como, por ejemplo talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tampón.

Las composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, de un tipo similar también se pueden usar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas o duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Las formas de dosificación sólidas de composiciones farmacéuticas que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, tales como comprimidos, grageas, cápsulas y gránulos pueden prepararse con revestimientos o cubiertas, tales como revestimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. También pueden contener agentes opacificantes, y también pueden ser de tal composición que liberen el principio o los principios activos de una forma retardada. Ejemplos de composiciones de embebido que pueden usarse son sustancias poliméricas y ceras. Los principios activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas de composiciones farmacéuticas que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, para administración por vía oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los principios activos, la forma de dosificación líquida puede contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como agua u otros

disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semilla de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Además de dichos diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las suspensiones, además del principio activo, pueden contener agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol o ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, o tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, para administración por vía rectal o vaginal, cuando sea aplicable, pueden prepararse mezclando un principio activo y cualquier compuesto adicional con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a temperatura ambiente ordinaria, pero líquidos a temperatura corporal, y por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el principio activo.

Las formas de dosificación de composiciones farmacéuticas o cosméticas que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, para administración por vía tópica incluyen pomadas, polvos, inhaladores y gotas adecuadas para administración al ojo, oído o nariz. El compuesto o los compuestos se mezclan en condiciones estériles con un vehículo fisiológicamente aceptable, y cualquier conservante, tampón y/o propulsor que pueda requerirse. También se contemplan formulaciones oftálmicas, ungüentos oculares, polvos y soluciones dentro del alcance de la presente invención.

En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas o cosméticas que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, para su uso según las formas de realización en el presente documento incluyen adicionalmente al menos un agente bloqueador solar. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica comprende además al menos una loción de protección solar. En formas de realización más oleosas, la composición farmacéutica o cosmética comprende una loción de protección solar o de filtro solar formulada y SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma.

El principio activo o la composición farmacéutica o cosmética que comprende una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y puede administrarse generalmente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto o composición administrada realmente la determinará habitualmente un médico, según las circunstancias relevantes, que incluyen la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto o composición real administrado, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica o cosmética que comprende una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, puede comprender de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 50% de uno o más compuestos o composiciones divulgadas en el presente documento. En algunas formas de realización, los, uno o más, compuestos o composiciones se encuentran en una cantidad de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 35%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 15%, de

aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 35%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 35%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 15%, o un valor dentro de uno de estos intervalos. Los ejemplos específicos pueden incluir aproximadamente el 0,001%, aproximadamente el 0,01%, aproximadamente el 0,05%, aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,25%, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 0,75%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 90% o un intervalo entre dos cualesquiera de estos valores. Todos los anteriores representan porcentajes en peso de la composición. En algunas formas de realización, la composición es adecuada para su administración por vía tópica. En algunas formas de realización, la composición es adecuada para su administración por vía oral. En algunas formas de realización, la composición es adecuada para su administración por vía oral, parenteral (que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular e intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, rectal, intranasal, tópica (que incluye dérmica, bucal, sublingual e intraocular) o intravaginal.

En algunas formas de realización, el compuesto o composiciones farmacéuticas o cosméticas que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, se encuentra en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas formas de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg, de 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 120 mg o un intervalo entre dos cualesquiera de estos valores. Los ejemplos específicos incluyen, por ejemplo, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,01 mg o cualquier valor entre los intervalos divulgados anteriormente.

En algunas formas de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto o composición, la salud y el estado general del paciente y el criterio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto o composición en una composición farmacéutica o cosmética que comprende una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, puede variar dependiendo de varios factores que incluyen dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos o composiciones pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente

el 0,1 a aproximadamente el 10% p/v del compuesto o composición para administración por vía parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos para los compuestos o composiciones son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal al día. En algunas formas de realización, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Es probable que la dosificación dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto o composición seleccionada, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o modelos animales.

La cantidad de compuesto o composición farmacéutica o cosmética que comprende una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, que se administra a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración, y similares. 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.

En cualquiera de las composiciones farmacéuticas que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, descritas en el presente documento pueden tener uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Los agentes terapéuticos adicionales pueden seleccionarse del grupo, pero sin limitación, que consiste en un fármaco para perder peso, un fármaco antihiperglucémico, un sensibilizador a la insulina, un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP1), un inhibidor del cotransportador de glucosa y sodio 2 (SGLT2), insulina, un análogo de insulina, sulfonilureas, un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), un inhibidor de alfa-glucosidasa (AGI), un secuestrante de ácidos biliares (BAS), agonista del receptor de dopamina simpático, incretinas, un fármaco para la hipertensión, un agente modificador de lípidos, un agente antiobesidad, un agente de inmunoterapia, un agente quimioterapéutico, un inhibidor de quinasa dirigido, un inhibidor de histona desacetilasa, un agente antiinfeccioso, un inhibidor de bromodominio y combinaciones de los mismos.

El agente de inmunoterapia puede seleccionarse del grupo, pero sin limitación, que consiste en inhibidores de PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, anti-PD-1), inhibidores de PD-L1 (es decir, atezolizumab, avelumab, durvalumab, anti-PD-L1), inhibidores de CTLA-4 (es decir, ipilimumab, anti-B7-1/B7-2, anti-CTLA-4), IL-2, IL-7, IL-12, virus oncolíticos (Talimogene Laherparepvec), fosfato de citosina-guanosina, oligodesoxinucleótidos, imiquimod, resiquimod y anticuerpos que se dirigen al inmunorreceptor de linfocitos T con dominios Ig e ITIM (TIGIT), coestimulador inducible (ICOS), gen de activación de linfocitos 3 (LAG-3), molécula que contiene inmunoglobulina de células T y dominio de mucina 3 (TIM3), IG que contiene dominio V supresora de la activación de células T (VISTA), OX40, receptor de TNF inducido por glucocorticoides (GITR), CD40, CD47, CD94/NKG2A, receptor de inmunoglobulina de células asesinas (KIR) y combinaciones de los mismos.

El agente quimioterapéutico puede seleccionarse del grupo, pero sin limitación, que consiste en ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, doxorubicina, docetaxel, bleomicina, vinblastina, dacarbazina, mustina, vincristina, procarbazona, etopósido, cisplatino, epirrubina, capecitabina, ácido folínico, oxaliplatino, temozolomida, taxanos y combinaciones de los mismos.

El inhibidor de quinasa diana puede seleccionarse del grupo, pero sin limitación, que consiste en vemurafenib, dabrafenib, trametinib, vandetanib, SU6656, sunitinib, sorafenib, selumetinib, ruxolitinib, pegaptanib, pazopanib, nilotinib, mubritinib, lenvatinib, lapatinib, imatinib, ibrutinib, gefitinib, fostamatinib, erlotinib, erdafitinib, dasatinib, cabozantinib, crizotinib, cobimetinib, cetuximab, bosutinib, binimetinib, axitinib, afatinib, adavosertib y combinaciones de los mismos.

El inhibidor de histona desacetilasa puede seleccionarse del grupo, pero sin limitación, que consiste en vorinostat, romidepsina, chidamida, panobinostat, belinostat, ácido valproico, givinostat y combinaciones de los mismos.

El agente antiinfeccioso puede seleccionarse del grupo, pero sin limitación, que consiste en oritavancina (Orbactiv), dalavancina (Dalvance), fosfato de tedizolid, (Sivextro), clindamicina, linezolid (Zyvox), mupirocina (Bactroban), trimetoprim, sulfametoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol (Septra o Bactrim), una tetraciclina, vancomicina, daptomicina, fluoroquinolonas y combinaciones de los mismos.

El inhibidor de bromodominios puede seleccionarse del grupo, pero sin limitación, que consiste en OTX015/MK-8628, CPI-0610, BMS-986158, ZEN003694, GSK2820151, GSK525762, INCB054329, INCB057643, ODM-207, RO6870810, BAY1238097, CC-90010, AZD5153, FT-1101, ABBV-744, RVX-000222, y combinaciones de los mismos.

Procedimientos de uso

Los procedimientos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno no forman parte de la invención y son simplemente parte de la presente descripción.

Un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita puede comprender administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica que comprende SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento.

Los procedimientos de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica que comprende SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, descrita en el presente documento, en el que el tratamiento con SRR G-1 actúa como un adyuvante antes de, con o después de una o más terapias adicionales seleccionadas de entre terapia quirúrgica, quimioterapia, terapia anti-PD-1, terapia molecular o antiproliferativa dirigida o terapia de ablación por radiofrecuencia.

Algunas formas de realización describen un procedimiento en el que el cáncer o las células que provocan, o están involucradas en, la enfermedad o trastorno expresan GPER.

En cualquier forma de realización descrita en el presente documento, el sujeto es un ser humano o un animal.

En algunas formas de realización, dicha enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en cáncer, endometritis, prostatitis, síndrome de ovario poliquístico, incontinencia urinaria, trastornos relacionados con hormonas, trastornos de audición, sofocos, sudoración profusa, hipertensión, apoplejía, isquemia, infarto de miocardio, cardiomiopatía dilatada, obesidad, resistencia a la insulina, osteoporosis, aterosclerosis, síntomas de menopausia, inflamación, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos linfoproliferativos, trastornos mieloproliferativos, eosinofilia, histiocitosis, hemoglobinuria paroxística nocturna, mastocitosis sistémica, trombosis venosa, embolias, depresión, insomnio, ansiedad, neuropatía, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, enfermedad renal proteinúrica, enfermedad vascular y atrofia tímica.

Algunas formas de realización describen un procedimiento para prevenir o reducir la probabilidad de embarazo después del coito que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento.

Algunas formas de realización describen un procedimiento para restaurar el perfil lipídico en un sujeto que lo necesita que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento.

Un procedimiento de tratamiento o prevención de la diabetes tipo 2 en un sujeto que lo necesita puede comprender administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad diagnosticada por un conjunto de características seleccionadas del grupo que consiste en un nivel de A1C superior o igual al 6,5%, una cantidad de glucosa en plasma en ayunas (FPG) superior a 126 mg/dl y una cantidad de prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) superior a 200 mg/dl. Los sujetos con diabetes tipo 2 tienen un mayor riesgo de desarrollar dislipidemia, hipertensión y enfermedad cardiovascular arterioesclerótica (ASCVD). En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que se tratan los síntomas de diabetes. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que el nivel de A1C se reduce a menos del 6,5%, entre el 6,4% y el 5,7%, o menos del 5,7%. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que la glucosa en plasma en ayunas (FPG) se reduce a menos de 126 mg/dl, entre 125 mg/dl y 110 mg/dl, menos de 110 mg/dl o menos de 100 mg/dl. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que la prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) se reduce a menos de 200 mg/dl, entre 199 mg/dl y 140 mg/dl, o menos de 140 mg/dl. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que la presión sanguínea se reduce a menos de 130/80 mmHg, menos de 120/80 mmHg, menos de 110/80 mmHg, o menos de 100/80 mmHg. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que el nivel de glucosa en sangre se reduce a menos de 70 mg/dl, o menos de 50 mg/dl. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en el que el riesgo de desarrollar dislipidemia, hipertensión o enfermedad cardiovascular arterioesclerótica (ASCVD) se reduce en aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%,

aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95% o aproximadamente el 100%.

5 La prediabetes se diagnostica basándose en un conjunto de características seleccionadas del grupo que consiste en un nivel de A1C de aproximadamente el 5,7% a aproximadamente el 6,4%, una cantidad de glucosa en plasma en ayunas (FPG) de aproximadamente 100 mg/dl a aproximadamente 125 mg/dl, y una cantidad de prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) de aproximadamente 140 mg/dl a aproximadamente 200 mg/dl. Un sujeto prediabético también puede estar diagnosticado con tolerancia alterada a la glucosa, glucosa alterada en ayunas o resistencia a la
10 insulina. Los sujetos con prediabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular arterioesclerótica (ASCVD), enfermedad cardiometabólica, enfermedad renal crónica, nefropatía temprana, retinopatía, enfermedad cardiovascular y complicaciones biomecánicas. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que se tratan los síntomas de prediabetes. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que el nivel de A1C se reduce a menos del 6,4%, o menos del 5,7%. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que la glucosa en plasma en ayunas (FPG) se reduce a menos de 125 mg/dl, menos de 110 mg/dl o menos de 100 mg/dl. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que la prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) se reduce a menos de 199 mg/dl, o menos de 140 mg/dl. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que la presión sanguínea se reduce a menos de 130/80 mmHg, menos de 120/80 mmHg, menos de 110/80 mmHg, o menos de 100/80 mmHg. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que el nivel de glucosa en sangre se reduce a menos de 70 mg/dl, o menos de 50 mg/dl. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que el riesgo de desarrollar hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular arterioesclerótica (ASCVD), enfermedad cardiometabólica, enfermedad renal crónica, nefropatía temprana, retinopatía, enfermedad cardiovascular o complicaciones biomecánicas se reduce en aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95% o aproximadamente el 100%.

Las afecciones caracterizadas por un aumento en los niveles de A1C, glucosa, insulina, modelo de homeostasis de evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA-IR), 8-iso-PGF2 α urinaria, estrés oxidativo en el tejido adiposo y carbonilación de GLUT4 dan lugar a un diagnóstico de tolerancia alterada a la glucosa, glucosa alterada en ayunas, resistencia a la insulina, prediabetes o diabetes tipo 2. Los sujetos con una afección tal como se describe en el presente documento tienen mayor riesgo de desarrollar prediabetes, diabetes tipo 2, hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular arterioesclerótica (ASCVD), enfermedad cardiometabólica, enfermedad renal crónica, nefropatía temprana, retinopatía, enfermedad cardiovascular y complicaciones biomecánicas. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que se tratan los síntomas de la afección. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que el nivel de A1C se reduce a menos del 6,4%, o menos del 5,7%. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que la glucosa en plasma en ayunas (FPG) se reduce a menos de 125 mg/dl, menos de 110 mg/dl o menos de 100 mg/dl. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que la prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) se reduce a menos de 199 mg/dl, o menos de 140 mg/dl. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que la presión sanguínea se reduce a menos de 130/80 mmHg, menos de 120/80 mmHg, menos de 110/80 mmHg, o menos de 100/80 mmHg. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que el nivel de glucosa en sangre se reduce a menos de 70 mg/dl, o menos de 50 mg/dl. En formas de realización, el sujeto se trata mediante la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento en la que el riesgo de desarrollar prediabetes, diabetes de tipo 2, hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular arterioesclerótica (ASCVD), enfermedad cardiometabólica, enfermedad renal crónica, nefropatía temprana, retinopatía, enfermedad cardiovascular y complicaciones biomecánicas se reduce en aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el

15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95% o aproximadamente el 100%.

En formas de realización, los, uno o más, agentes terapéuticos adicionales pueden seleccionarse del grupo que consiste en un fármaco para perder peso, un fármaco antihiper glucémico, un sensibilizador a la insulina, un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP1), un inhibidor del cotransportador de glucosa y sodio 2 (SGLT2), insulina, un análogo de insulina, sulfonilureas, un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), un inhibidor de alfa glucosidasa (AGI), un secuestrante de ácidos biliares (BAS), agonista del receptor de dopamina simpático, incretinas, un fármaco para la hipertensión, un agente modificador de lípidos y combinaciones de los mismos.

En formas de realización, el fármaco para perder peso se selecciona del grupo que consiste en dietilpropión, fendimetrazina, fentermina, orlistat, fentermina/topiramato de liberación prolongada (ER), lorcaserina, naltrexona ER/bupropión ER y liraglutida. En formas de realización, el dietilpropión se administra a 25 mg. En formas de realización, la fendimetrazina se administra a 35 mg o 105 mg. En formas de realización, la fentermina se administra a 8 mg, 15 mg, 30 mg o 37,5 mg. En formas de realización, el orlistat se administra a 60 mg o 120 mg. En formas de realización, la liberación prolongada de fentermina/topiramato se administra a 3,75 mg de fentermina/topiramato 23 mg, 7,5 mg de fentermina/topiramato 46 mg al día o 15 mg de fentermina/topiramato 92 mg. En formas de realización, la lorcaserina se administra a 10 mg o 20 mg. En formas de realización, la naltrexona ER/bupropión ER se administra a 8 mg de naltrexona/90 mg de bupropión. En formas de realización, la liraglutida se administra a 1,2 mg, 1,8 mg o 3 mg.

En formas de realización, el fármaco antihiper glucémico se selecciona del grupo que consiste en metformina y acarbose. En formas de realización, la metformina se administra a 500 mg, 625 mg, 750 mg, 850 mg, 2000 mg, 2500 mg o 1 gramo. En formas de realización, la acarbose se administra a 25 mg, 50 mg o 100 mg.

En formas de realización, el sensibilizador a la insulina se selecciona del grupo que consiste en tiazolidinonas (TZD), pioglitazona y rosiglitazona. En formas de realización, la pioglitazona se administra a 15 mg, 30 mg o 45 mg. En formas de realización, la rosiglitazona se administra a 2 mg, 4 mg u 8 mg.

En formas de realización, el agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP1) se selecciona del grupo que consiste en liraglutida, exenatida, albiglutida y dulaglutida. En formas de realización, la liraglutida se administra a 1,2 mg, 1,8 mg o 3 mg. En formas de realización, la exenatida se administra a 2 mg. En formas de realización, la albiglutida se administra a 30 mg o 50 mg. En formas de realización, la dulaglutida se administra a 0,75 mg o 1,5 mg.

En formas de realización, el inhibidor del cotransportador de glucosa y sodio 2 (SGLT2) se selecciona del grupo que consiste en empagliflozina canagliflozina y dapagliflozina. En formas de realización, la empagliflozina se administra a 5 mg, 10 mg, 12,5 mg o 25 mg. En formas de realización, la canagliflozina se administra a 50 mg, 100 mg, 150 mg o 300 mg.

En formas de realización, la insulina se selecciona del grupo que consiste en análogos de insulina, análogos de insulina basales, Hagedom de protamina neutra (NPH), análogos de insulina de acción rápida e insulina inhalada.

En formas de realización, el análogo de insulina se selecciona del grupo que consiste en glargina, degludec y detemir. En formas de realización, la glargina se administra a 100 unidades o 300 unidades. En formas de realización, el degludec se administra a 30 unidades, 100 unidades, 200 unidades, 300 unidades o 600 unidades. En formas de realización, el sistema se administra a 100 unidades o 300 unidades.

En formas de realización, el análogo de insulina de acción rápida se selecciona del grupo que consiste en lispro, asparta y glulisina. En formas de realización, el lispro se administra a 50 unidades, 75 unidades, 100 unidades, 300 unidades o 1000 unidades. En formas de realización, la asparta se administra a 50 unidades, 90 unidades, 210 unidades, 300 unidades, 700 unidades o 1000 unidades. En formas de realización, la glulisina se administra a 300 unidades o 1000 unidades.

En formas de realización, las sulfonilureas se seleccionan del grupo que consiste en acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, gliciclamida (tolexamida), metahexamida, tolazamida, tolbutamida, glibenclamida (gliburida), glibornurida, gliclazida, glipizida, gliquidona, glisoxepida, glicopiramide y glimepirida. En formas de realización, la acetohexamida se administra a 250 mg o 500 mg. En formas de realización, la carbutamida se administra a 250 mg o 500 mg. En formas de realización, la clorpropamida se administra a 100 mg o 250 mg. En formas de realización, la tolazamida se administra a 100 mg, 250 mg o 500 mg. En formas de realización, la tolbutamida se administra a 250 mg o 500 mg. En formas de realización, la glibenclamida se administra a 5 mg. En formas de realización, la glipizida se administra a 2,5 mg, 5 mg o 10 mg. En formas de realización, la glimepirida se administra a 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg u 8 mg.

En formas de realización, el inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) se selecciona del grupo que consiste en linagliptina, saxagliptina y alogliptina. En formas de realización, la linagliptina se administra a 2,5 mg, 5 mg, 10 mg o 25 mg. En formas de realización, la saxagliptina se administra a 2,5 mg o 5 mg. En formas de realización, la alogliptina se administra a 6,25 mg, 12,5 mg o 25 mg.

En formas de realización, el inhibidor de alfa glucosidasa (AGI) se selecciona del grupo que consiste en acarbosa, miglitol y voglibosa. En formas de realización, la acarbosa se administra a 25 mg, 50 mg o 100 mg. En formas de realización, el miglitol se administra a 25 mg, 50 mg o 100 mg. En formas de realización, la voglibosa se administra a 0,2 mg o 0,3 mg.

En formas de realización, el secuestrante de ácidos biliares (BAS) se selecciona del grupo que consiste en colestiramina, colestipol y colesevelam. En formas de realización, la colestiramina se administra a 800 mg, 1 gramo o 4 gramos. En formas de realización, el colestipol se administra a 1 gramo o 5 gramos. En formas de realización, el colesevelam se administra a 375 mg, 625 mg, 1,875 gramos o 3,75 gramos.

En formas de realización, el agonista simpático del receptor de dopamina es mesilato de bromocriptina. En formas de realización, el mesilato de bromocriptina se administra a 0,8 mg, 2,5 mg o 5 mg.

En formas de realización, el fármaco para la hipertensión se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI), bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARB), bloqueadores beta, bloqueadores de los canales de calcio (CCB) y diuréticos de tiazida.

En formas de realización, el agente modificador de lípidos se selecciona del grupo que consiste en ezetimiba, simvastatina, inhibidores de anticuerpos monoclonales de serina proteasa proproteína convertasa subtilisina-kexina de tipo 9 (PCSK9), evolocumab, alirocumab, fibratos, niacina, ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácidos grasos omega-3. En formas de realización, la ezetimiba se administra a 10 mg. En formas de realización, la simvastatina se administra a 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg u 80 mg. En formas de realización, el evolocumab se administra a 140 mg o 420 mg. En formas de realización, alirocumab se administra a 75 mg, 150 mg o 300 mg. En formas de realización, la niacina se administra a 375 mg, 500 mg, 750 mg o 1 gramo.

La eficacia del tratamiento puede evaluarse midiendo el nivel de insulina en la sangre. Un nivel de insulina en ayunas normal se encuentra por debajo de 5. Un nivel de insulina en ayunas de aproximadamente 8,0 da como resultado el doble del riesgo de prediabetes, y una insulina en ayunas de aproximadamente 25 da como resultado alrededor de cinco veces el riesgo de prediabetes. En formas de realización, la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento a un sujeto que lo necesita disminuye el nivel de insulina en ayunas a menos de 5, menos de 8 o menos de 25.

La 8-iso-PGF2 α urinaria es un marcador bien establecido de peroxidación lipídica inducida por estrés oxidativo. Un aumento en la 8-iso-PGF2 α urinaria indica el desarrollo de estrés oxidativo sistémico. La eficacia del tratamiento puede evaluarse midiendo el nivel de 8-iso-PGF2 α urinaria en el tejido adiposo. En formas de realización, la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento a un sujeto que lo necesita disminuye el nivel de 8-iso-PGF2 α urinaria.

La eficacia del tratamiento puede evaluarse midiendo el nivel de estrés oxidativo en el tejido adiposo. El estrés oxidativo se mide mediante un aumento en una cualquiera de las siguientes enzimas: superóxido dismutasa 2 (SOD2), catalasa, glutatión peroxidasa, peroxirredoxina, aldehído deshidrogenasa, aldo-ceto reductasa y glutatión S-transferasa. En formas de realización, la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento a un sujeto que lo necesita disminuye el nivel de una o más de las siguientes enzimas: superóxido dismutasa 2 (SOD2), catalasa, glutatión peroxidasa, peroxirredoxina, aldehído deshidrogenasa, aldo-ceto reductasa y glutatión S-transferasa.

La eficacia del tratamiento se puede evaluar midiendo el nivel de carbonilación de GLUT4. En el tejido adiposo durante la sobrenutrición, el estrés oxidativo da como resultado una oxidación y carbonilación extensas de numerosas proteínas, incluida la carbonilación de GLUT4 cerca del canal de transporte de glucosa, lo que da como resultado la pérdida de actividad de GLUT4. La carbonilación y la inactivación inducida por oxidación de GLUT4 pueden dar como resultado resistencia a la insulina. En formas de realización, la administración de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento a un sujeto que lo necesita disminuye el nivel de carbonilación de GLUT4.

Un procedimiento para tratar o prevenir el cáncer, prevenir la recurrencia del cáncer, inhibir la progresión del cáncer, encoger un cáncer antes de una terapia adicional, o reducir las células tumorales circulantes o la metástasis antes de una terapia adicional en un sujeto que lo necesite puede comprender administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento.

En algunas formas de realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cánceres del aparato reproductor, cánceres dependientes de hormonas, leucemia, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de mama, carcinoma de ovario, cáncer endometrial, carcinosarcoma uterino, cáncer de estómago, cáncer rectal, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer uterino, cáncer cervical, cáncer de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer de cerebro/SNC, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de garganta, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, mieloma múltiple, melanoma, leucemia aguda, leucemia linfocítica, leucemia de células pilosas, leucemia mielógena aguda, sarcoma de Ewing, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, coriocarcinoma, rhabdomyosarcoma, tumor de Wilms, neuroblastoma, cáncer de boca/faringe, cáncer del esófago, cáncer de laringe, cáncer de riñón, linfoma, linfoma de Burkitt, sarcoma, angiosarcoma, glioblastoma, meduloblastoma, astrocitoma y carcinoma de células de Merkel.

En una forma de realización particular, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer pancreático.

Un procedimiento para aumentar, o prevenir o revertir la pérdida de pigmentación de la piel en un sujeto que lo necesite puede comprender administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento.

Un procedimiento de protección de la piel en un sujeto que lo necesita puede comprender administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento.

Algunas formas de realización describen un procedimiento de protección de la piel que comprende aumentar la pigmentación de la piel en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento.

Algunas formas de realización describen un procedimiento de protección de la piel contra el cáncer de piel en un sujeto que lo necesita que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento.

Algunas formas de realización describen un procedimiento de protección de la piel contra el cáncer de piel que comprende aumentar la pigmentación de la piel en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición, o un derivado del mismo, según cualquier forma de realización divulgada en el presente documento.

En formas de realización, los procedimientos pueden incluir la coadministración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En formas de realización, la coadministración puede ser parte de la misma composición farmacéutica que comprende una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, o composiciones farmacéuticas separadas que comprenden una SRR G-1 enantioméricamente purificada, o un derivado de la misma, descritas en el presente documento. En formas de realización, la coadministración puede ser al mismo tiempo, sustancialmente al mismo tiempo, antes o después de la administración de las composiciones descritas en el presente documento.

Los agentes terapéuticos adicionales pueden seleccionarse del grupo que consiste en un fármaco para perder peso, un fármaco antihiper glucémico, un sensibilizador a la insulina, un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP1), un inhibidor del cotransportador de glucosa y sodio 2 (SGLT2), insulina, un análogo de insulina, sulfonilureas, un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), un inhibidor de alfa glucosidasa (AGI), un secuestrante de ácidos biliares (BAS), agonista del receptor de dopamina simpático, incretinas, un fármaco para la hipertensión, un agente modificador de lípidos, un agente antiobesidad, un agente de inmunoterapia, un agente quimioterapéutico, un inhibidor de quinasas dirigidas, un inhibidor de histona desacetilasa, un agente antiinfeccioso, un inhibidor de bromodominio y combinaciones de los mismos.

El agente de inmunoterapia puede seleccionarse del grupo que consiste en inhibidores de PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, anti-PD-1), inhibidores de PD-L1 (es decir, atezolizumab, avelumab, durvalumab, anti-PD-L1), inhibidores de CTLA-4 (es decir, ipilimumab, anti-B7-1/B7-2, anti-CTLA-4), IL-2, IL-7, IL-12, virus oncolíticos (Talimogene Laherparepvec), fosfato de citosina-guanosina, oligodesoxinucleótidos, imiquimod, resiquimod y anticuerpos que se dirigen al inmunoreceptor de linfocitos T con dominios Ig e ITIM (TIGIT), coestimulador inducible (ICOS), gen de activación de linfocitos 3 (LAG-3), molécula que contiene inmunoglobulina de células T y dominio de mucina 3 (TIM3), IG que contiene dominio V supresora de la activación de células T (VISTA), OX40, receptor de TNF inducido por glucocorticoides (GITR), CD40, CD47, CD94/NKG2A, receptor de inmunoglobulina de células asesinas (KIR) y combinaciones de los mismos.

El agente quimioterapéutico puede seleccionarse del grupo que consiste en ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, doxorrubicina, docetaxel, bleomicina, vinblastina, dacarbazina, mustina, vincristina, procarbazona,

etopósido, cisplatino, epirrubicina, capecitabina, ácido folínico, oxaliplatino, temozolomida, taxanos y combinaciones de los mismos.

El inhibidor de quinasa diana se puede seleccionar del grupo que consiste en vemurafenib, dabrafenib, trametinib, vandetanib, SU6656, sunitinib, sorafenib, selumetinib, ruxolitinib, pegaptanib, pazopanib, nilotinib, mubritinib, lenvatinib, lapatinib, imatinib, ibrutinib, gefitinib, fostamatinib, erlotinib, erdafitinib, dasatinib, cabozantinib, crizotinib, cobimetinib, cetuximab, bosutinib, binimetinib, axitinib, afatinib, adavosertib y combinaciones de los mismos.

El inhibidor de histona desacetilasa puede seleccionarse del grupo que consiste en vorinostat, romidepsina, chidamida, panobinostat, belinostat, ácido valproico, givinostat y combinaciones de los mismos.

El agente antiinfeccioso puede seleccionarse del grupo que consiste en oritavancina (Orbactiv), dalvavancina (Dalvance), fosfato de tedizolid, (Sivextro), clindamicina, linezolid (Zyvox), mupirocina (Bactroban), trimetoprim, sulfametoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol (Septra o Bactrim), una tetraciclina, vancomicina, daptomicina, fluoroquinolonas y combinaciones de los mismos.

El inhibidor de bromodominios puede seleccionarse del grupo que consiste en OTX015/MK-8628, CPI-0610, BMS-986158, ZEN003694, GSK2820151, GSK525762, INCB054329, INCB057643, ODM-207, RO6870810, BAY1238097, CC-90010, AZD5153, FT-1101, ABBV-744, RVX-000222, y combinaciones de los mismos.

Sección experimental

Esquema 1



Se describe una síntesis de G-1 en Org. Biomol. Chem., 2010, 8, 2252-2259, que se incorpora al presente documento como referencia, y se representa en el esquema 1. Se añadió una cantidad catalítica de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0,492 g, 1,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (2,0 cm^3) a la mezcla de 6-bromopiperonal (2,30 g, 10,0 mmol), *p*-aminoacetofenona (1,30 g, 10,0 mmol) y ciclopentadieno (3,30 g, 50,0 mmol) en acetonitrilo (25 cm^3). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente ($\sim 23^\circ\text{C}$) durante 2,0 h. Las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo-hexanos (10: 90) para proporcionar G-1 (4,03 g, 98%, *r.d.* = 94: 6) en forma de un sólido blanco. El diastereómero secundario se eliminó sustancialmente por recristalización para proporcionar una mezcla racémica de SRR G-1 y RSS G-1.

Ejemplo 1: Aislamiento de los enantiómeros SRR G-1 y RSS G-1

Partiendo de una muestra altamente purificada de G-1, ($\pm$)-1-(4-(6-bromobenzo[d][1, 3]dioxol-5-il)-(3aS*, 4R*, 9bR*)-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il)etan-1-ona, (pureza del 99,4%) adquirida de Tocris Bioscience, el material se disolvió en terc-butil metil éter/etanol/dietilamina 90:10:0,1 (v/v/v) y se sometió a cromatografía preparativa usando una columna empaquetada con resina Chirpak 1A. La elución se realizó con terc-butil metil éter/etanol/dietilamina 90:10:0,1 (v/v/v) y las fracciones correspondientes a cada enantiómero se recogieron y se concentraron hasta proporcionar un sólido. Se determinó que el enantiómero que eluyó antes era el enantiómero SRR G-1 mediante análisis estructural por rayos X de monocristal.

Ejemplo 2: Cribado del polimorfo SRR G-1

Partiendo de SRR G-1 preparada según el ejemplo 1, se realizó un estudio de cribado de polimorfo analizando los sólidos aislados a partir de la suspensión del sólido, o de la evaporación y enfriamiento rápidos y lentos de las soluciones (tabla 1). Se identificaron dos formas cristalinas, una forma anhidra denominada forma A y un monosolvato de diclorometano denominado forma B. Tras la exposición a temperatura elevada, la forma cristalina de la forma B se desolvata para formar la forma cristalina de la forma C. Se generó material amorfo a partir de SRR G-1 purificada mediante dos procedimientos diferentes; evaporación rápida de una solución en dietiléter de SRR G-1 o evaporación giratoria a partir de una solución de una solución en diclorometano de SRR G-1.

Tabla 1

Disolvente	Procedimiento ¹	Observación ²	Resultado
acetona	evaporación rápida	blancos, láminas y agujas, B	Forma A + pico a 6,9°
	1 evaporación lenta	1. cristales en película pegajosa	Forma A
	2. rascado/mezclado	2. nucleados, finos, B	
	enfriamiento lento	láminas finas, agujas, B	Forma A
ACN	evaporación rápida	blancos, agujas, B	Forma A
	enfriamiento lento	rosetas de láminas, B	Forma A
	suspensión, ambiente, 14 d	nucleados en la barra de agitación, agujas, B, se dejan húmedos	Forma A
	se añadió H ₂ O/ACN 88:12	transparente, después precipita	Forma A
DCM	recristalización	transparente, después precipita, láminas, B	Forma B
	evaporación rápida	láminas, B	Forma B
	1. evap rotatorio	1. espuma	-
	2. rascado	2. flujo libre, NB	
dietil éter	evaporación rápida	vidrio, NB	-
	evaporación con N ₂	rosetas finas	Forma A
	evaporación rápida	rosetas de agujas, B	Forma A
	suspensión, ambiente, 14 días	-	Forma A
EtOH	evaporación rápida	blancos, agujas finas, B	Forma A
	suspensión, ambiente, 14 días	analizado como torta húmeda	Forma A
	enfriamiento lento	agujas y láminas, B analizado como torta húmeda	Forma A
	enfriamiento de solución	-	Forma A
EtOAc	se añade gota de disolvente a la masa fundida enfriada	disueltos, agujas finas y láminas, B	-
	1. evaporación rápida	1. NB vítreo	Forma A
	2. rayado	2. agujas, B	
	1 evaporación lenta	1. vidrio NB	Forma A
	2. rayado	2. agujas, B	
MeOH	evaporación rápida	blancos, agujas, B	Forma A
	enfriamiento lento	láminas agregadas, B	Forma A
	suspensión, ambiente, 14 días	-	Forma A
IPA	evaporación rápida	blancos, láminas, B	Forma A
	1. se añadió agua, IPA/H ₂ O 55:45	1. solución transparente	Forma A
		2. laminillas, B	
	2. refrigerado, 1 día	3. láminas/tabletas, B	
	4. refrigerado, 1 día		
	1. suspensión en placa a 100°C	1. transparente (25 mg/ml)	
	2. sembrado con 7615-09-02	2. semillas remanentes	Forma A
	3. enfriamiento lento	3. láminas finas, B	

Disolvente	Procedimiento ¹	Observación ²	Resultado
THF	1. evaporación rápida	1. vidrio, NB	Forma A
	2. rayado	2. opaca	
tolueno	1. evaporación rápida	1. película pegajosa	Forma A
	2. rayado	2. láminas, B	
agua	suspensión, 53°C, 6 días	blancos	Forma A
IPA/agua 55:45	evaporación parcial del filtrado	agujas finas, B	Forma A
IPA/H ₂ O 89:11	filtrado enfriamiento de solución	agujas limitadas, B	Forma A
ACN/H ₂ O 97:03	filtrado enfriamiento de solución	agujas finas, B	Forma A

Los tiempos y temperaturas son aproximados a menos que se indique.

²B = birrefringente y NB = no birrefringente cuando el material se observa usando microscopía de luz polarizada.

Determinación de la estructura de monocristal de SRR G-1 (forma B)

- 5 Partiendo de SRR G-1 preparada según el ejemplo 1, se hizo crecer un monocristal adecuado a partir de solución en diclorometano y se analizó mediante difracción de rayos X de monocristal. La estructura se determinó con éxito.

Se generó un monocristal a partir de una solución de diclorometano después de una etapa de evaporación. Una placa incolora que tiene dimensiones aproximadas de 0,19 * 0,14 * 0,03 mm³ se montó en un bucle polimérico en orientación aleatoria. El examen preliminar y la recogida de datos se realizaron en un difractómetro Rigaku SuperNova, equipado con un tubo de rayos X sellado con microfoco de ánodo de cobre (Cu K α λ = 1,54184 Å) y un detector de matriz de píxeles híbrido Dectris Pilatus3 R 200K. Las constantes de celda y una matriz de orientación para la recogida de datos se obtuvieron a partir del refinamiento por mínimos cuadrados usando los ángulos de ajuste de 6979 reflexiones en el intervalo de 3,4920° < θ < 77,1910°. El grupo espacial se determinó mediante el programa CRYSLISPRO que era P212121 (tablas internacionales N° 19). Los datos se recogieron hasta un ángulo de difracción máximo (2 θ) de 155,132° a temperatura ambiente.

Las tramas se integraron con CRYSLISPRO. Se recogieron un total de 10119 reflexiones, de las cuales 4368 eran únicas. Se aplicaron correcciones de Lorentz y de polarización a los datos. El coeficiente de absorción lineal es de 5,144 mm⁻¹ para radiación Cu K α . Se aplicó una corrección empírica de absorción usando CRYSLISPRO. Los coeficientes de transmisión variaron de 0,676 a 1,000. Se promediaron las intensidades de reflexiones equivalentes. El factor de concordancia para el promediado fue del 3,4% basado en la intensidad.

La estructura se resolvió mediante procedimientos directos usando SHELXT. Los átomos restantes se localizaron en síntesis de Fourier de diferencia sucesivas. La estructura se refinó usando SHELXL-2014. Los átomos de hidrógeno presentes en SRR G-1 se refinaron independientemente. Los átomos de hidrógeno de diclorometano se incluyeron en el refinamiento pero se restringieron a depender del átomo al que están unidos. La estructura se refinó por mínimos cuadrados de matriz completa minimizando la función:

$$\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2$$

en la que el peso, w, se define como 1/[$\sigma^2(F_o^2) + (0,0464P)^2 + (0,1905P)$], en la que P = (Fo² + 2Fc²)/3. Los factores de dispersión se tomaron de las "Tablas Internacionales para Cristalografía". De las 4368 reflexiones usadas en los refinamientos, solo las reflexiones con intensidades superiores al doble de su incertidumbre [$I > 2\sigma(I)$], 4071, se usaron para calcular el factor residual de ajuste, R. El ciclo final de refinamiento incluyó 334 parámetros variables, 0 restricciones, y convergió con factores de acuerdo no ponderados y ponderados respectivos de:

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0,0348$$

$$R_w = \sqrt{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2} = 0,0805$$

La desviación estándar de una observación del peso unitario (bondad de ajuste) fue de 1,07. El pico más alto en la diferencia final de Fourier tenía una densidad electrónica de 0,398 e/Å³. El pico negativo mínimo tenía un valor de -0,438 e/Å³.

5 Patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) calculado. Se generó un patrón de XRPD calculado para la radiación de Cu usando MERCURY y las coordenadas atómicas, el grupo espacial y los parámetros de celda unitaria de la estructura de monocristal. Diagrama de elipsoides de desplazamiento atómico y de empaquetamiento. El diagrama de elipsoides de desplazamiento atómico se preparó usando MERCURY. Los átomos están representados por elipsoides térmicos anisotrópicos de una probabilidad del 50%. Se generaron diagramas de empaquetamiento y figuras adicionales con MERCURY. El enlace de hidrógeno se representa como líneas discontinuas. La evaluación de los centros quirales se realizó con PLATON. La configuración absoluta se evalúa usando la especificación de reglas de quiralidad molecular.

15 El sistema cristalino es ortorrómbico y el grupo espacial es $P2_12_12_1$. Los parámetros de celda y el volumen calculado son: $a = 6,43156(10)$ Å, $b = 13,0752(2)$ Å, $c = 25,2941(4)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 2127,09(6)$ Å³. La incertidumbre estándar se escribe en notación cristalográfica entre paréntesis, por ejemplo, 0,123(4) es equivalente a $0,123 \pm 0,004$. El peso molecular es 497,20 g mol⁻¹ con $Z = 4$, dando como resultado una densidad calculada de 1,553 g cm⁻³. Los detalles adicionales de los datos de cristal y los parámetros de recogida de datos cristalográficos se resumen en la tabla 2. La calidad de la estructura obtenida es elevada, tal como se indica por el factor residual de ajuste, R , de 0,0348 (3,48%). Se indica que los factores R en el intervalo del 2%-6% son las estructuras más fiables determinadas.

Tabla 2 Datos de cristal y parámetros de recogida de datos de SRR G-1 (forma B)

Fórmula empírica	C ₂₂ H ₂₀ BrCl ₂ NO ₃	
Peso molecular (g mol ⁻¹)	497.20	
Temperatura (K)	300,14(10)	
Longitud de onda (Å)	1.54184	
Sistema cristalino	ortorrómbico	
Grupo espacial	$P2_12_12_1$	
Parámetros de celda unitaria		
	$a = 6,43156(10)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 13,0752(2)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 25,2941(4)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen de celda unitaria (Å ³)	2127,09(6)	
Unidades de fórmula de celda, Z	4	
Densidad calculada (g cm ⁻³)	1.553	
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	5.144	
$F(000)$	1008	
Tamaño del cristal (mm ³)	0,19 × 0,14 × 0,03	
Reflexiones usadas para la medición de celda	6979	
Intervalo θ para la medición de celda	3,4920°-77,1910°	
Total de reflexiones recogidas	10119	
Intervalos de indexado	$-8 \leq h \leq 7$; $-13 \leq k \leq 16$; $-31 \leq l \leq 29$	
Intervalo θ para la recogida de datos	$\theta_{\min} = 3,495^\circ$, $\theta_{\max} = 77,566^\circ$	
Complejidad hasta $\theta_{\max}$	97,3%	
Complejidad hasta $\theta_{\text{completo}} = 67,684^\circ$	100%	
Corrección de absorción	multibarrido	
Intervalo de coeficiente de transmisión	0,676-1,000	
Procedimiento de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F^2	

Reflexiones independientes	4368 [$R_{\text{int}} = 0,0340$, $R_{\sigma} = 0,0401$]
Reflexiones [$I > 2\sigma(I)$]	4071
Reflexiones / restricciones / parámetros	4368 / 0 / 334
Bondad de ajuste en F^2	$S = 1,07$
Factores residuales finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R = 0,0348$, $R_w = 0,0905$
Factores residuales finales [todas las reflexiones]	$R = 0,0375$, $R_w = 0,0924$
Pico y agujero de dif. más grande (e $\text{\AA}^{-3}$)	0,398, -0,438
Desplazamiento máximo/medio/incertidumbre estándar	0,001 / 0,000
Determinación de la estructura absoluta	Parámetro de Flack: -0,018(13)
	Parámetro de Rooft -0,020(11)
	Cobertura de Friedel: 95%

En la figura 1 se muestra un dibujo de elipsoides de desplazamiento atómico de solvato de diclorometano de SSR G-1. La molécula observada en la unidad asimétrica de la estructura de monocristal es consistente con la estructura molecular propuesta del enantiómero SSR. La unidad asimétrica mostrada en la figura 1 contiene una molécula de SSR G-1 y una molécula de diclorometano.

Los diagramas de empaquetamiento vistos a lo largo de los ejes cristalográficos a , b y c se muestran en las figuras 2-4 respectivamente. El enlace de hidrógeno de la amina al carbonilo en moléculas adyacentes da como resultado una red de enlaces de hidrógeno unidimensional a lo largo del eje b , que se muestra en la figura 5.

La estructura absoluta puede determinarse mediante un análisis de dispersión anómala de rayos X por el cristal. La dispersión anómala se evalúa por medio de las diferencias de intensidad entre pares de Friedel. Para los datos de reflexión medidos hasta $\theta_{\text{máx}}$ la cobertura de Friedel fue del 95%. Un parámetro x refinado, conocido como el parámetro de Flack, codifica la abundancia relativa de los dos componentes en un gemelo de inversión. La estructura contiene una fracción $1-x$ del modelo que se va a refinar, y x de su inverso. Siempre que se obtenga una baja incertidumbre estándar, el parámetro de Flack debe encontrarse cerca de 0 si la estructura resuelta es correcta, y cerca de 1 si el modelo inverso es correcto. El parámetro de Flack medido para la estructura del solvato de diclorometano de SSR G-1 mostrado en la figura 1 es -0,018 con una incertidumbre estándar de 0,013, lo que indica un poder de distinción de la inversión fuerte.

Puede evaluarse información adicional con respecto a la estructura absoluta aplicando estadísticas bayesianas a diferencias de Bijvoet. Este análisis proporciona una serie de probabilidades para diferentes hipótesis de la estructura absoluta. Este análisis da como resultado el parámetro de Hooft y , que se interpreta de la misma manera que el parámetro de Flack x . Además, este análisis da como resultado tres probabilidades de que la estructura absoluta sea correcta, incorrecta o un gemelo racémico. Para el conjunto de datos actual, el parámetro y de Hooft (equivalente de Flack) es -0,020(11), la probabilidad de que la estructura sea correcta es 1,000, y la probabilidad de que la estructura sea incorrecta o un gemelo racémico son ambas inferiores a 10^{-200} .

La configuración absoluta está marcada en la figura 6. Esto es consistente con la configuración de SRR G-1.

La figura 7 muestra un patrón de XRPD calculado del solvato de diclorometano de SRR G-1, generado a partir de la estructura de monocristal. El patrón de XRPD calculado es idéntico al asignado a muestras a granel que se ha identificado que muestran el patrón de XRPD de la forma B en el estudio de cribado de polimorfos resumido en la tabla 1.

Se muestran tablas de parámetros de posición y sus desviaciones estándar estimadas, coeficientes de factor de desplazamiento anisotrópico, distancias de enlaces, ángulos de enlaces, enlaces y ángulos de hidrógeno y ángulos de torsión.

Tabla 3 Parámetros de posición y sus desviaciones estándar estimadas

Átomo	x	y	z	U(eq)
Br(1)	8808.8(8)	6559.3(3)	3207.2(2)	53.07(15)
Cl(2)	3763(3)	5448.9(16)	5638.0(8)	101.5(6)
Cl(1)	-612(3)	5050.5(18)	5795.3(10)	115.1(7)
N(1)	5577(5)	3525(3)	3323.1(13)	42.3(7)
O(1)	1123(6)	5915(2)	4486.3(13)	57.7(8)
O(3)	7888(6)	-878(3)	2427.3(15)	67.7(10)
O(2)	2219(6)	7574(3)	4337.0(17)	70.3(11)
C(14)	8462(6)	2312(3)	3345.0(14)	35.2(7)
C(6)	5733(6)	5262(3)	3683.6(14)	35.7(8)
C(5)	6356(7)	6265(3)	3603.9(15)	42.0(8)
C(9)	8562(6)	3976(3)	3875.8(14)	36.6(7)
C(13)	9775(6)	3030(3)	3681.4(16)	38.5(8)
C(8)	6968(6)	4360(3)	3475.9(15)	36.5(8)
C(15)	6446(6)	2602(3)	3178.5(14)	36.9(7)
C(19)	9214(6)	1360(3)	3200.4(15)	37.9(7)
C(7)	3929(7)	5085(3)	3984.5(15)	40.6(8)
C(20)	8852(8)	-340(3)	2729.4(15)	45.7(8)
C(4)	5279(8)	7111(3)	3803(2)	49.6(10)
C(18)	8068(6)	680(3)	2887.3(15)	40.3(8)
C(17)	6087(8)	995(3)	2720.5(16)	47.6(9)
C(2)	2893(6)	5911(3)	4185.9(17)	42.4(9)
C(16)	5301(7)	1925(3)	2862.0(17)	45.9(9)
C(12)	10391(8)	2539(4)	4200(2)	52.3(11)
C(3)	3551(8)	6899(3)	4097.3(18)	49.6(10)
C(11)	9271(8)	2875(4)	4592.1(18)	55.4(12)
C(21)	10883(8)	-717(4)	2942(2)	51.7(10)
C(1)	702(8)	6967(4)	4595(2)	64.2(14)
C(10)	7705(8)	3657(4)	4421.2(17)	51.9(11)
C(22)	1737(10)	4558(4)	5593(3)	80.0(18)
H(22A)	1615	4330	5229	96
H(22B)	2074	3968	5809	96
H(7)	3510(90)	4370(40)	4053(19)	56(14)
H(8)	7690(60)	4600(30)	3131(15)	26(9)
H(19)	10640(70)	1160(30)	3313(17)	42(12)
H(16)	3900(100)	2170(40)	2756(19)	59(14)
H(17)	5370(90)	550(40)	2500(20)	60(15)
H(4)	5640(80)	7770(40)	3731(18)	54(14)
H(10A)	6310(90)	3300(40)	4390(20)	59(13)
H(13)	10940(80)	3220(30)	3471(18)	48(12)

Átomo	x	y	z	U(eq)
H(11)	9270(70)	2600(40)	4938(19)	46(12)
H(21A)	10780(90)	-790(40)	3310(20)	63(16)
H(12)	11490(90)	2050(40)	4245(19)	59(14)
H(21B)	11400(100)	-1260(40)	2760(20)	70(16)
H(10B)	7530(90)	4180(40)	4680(20)	57(14)
H(9)	9630(70)	4540(30)	3937(16)	40(12)
H(1)	4510(80)	3720(30)	3112(18)	47(13)
H(1A)	-980(140)	7110(60)	4440(30)	130(30)
H(1B)	980(110)	7000(50)	4990(30)	100(20)
H(21C)	12080(110)	-240(50)	2910(30)	90(20)

Los átomos de hidrógeno se refinaron isotrópicamente excepto H22A y B, que se incluyeron en el cálculo de factores de estructura pero sin refinar

Tabla 4 Coeficientes de factor de desplazamiento anisótropo

Átomo	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
Br(1)	49.9(2)	50.7(2)	58.7(2)	10.2(2)	5.2(2)	-10.2(2)
Cl(2)	85.3(10)	111.4(13)	107.8(13)	19.4(10)	-34.4(11)	-23.5(11)
Cl(1)	93.0(14)	107.4(15)	144.8(18)	-22.8(14)	21.2(13)	1.5(11)
N(1)	35.1(16)	42.2(17)	49.7(18)	-8.6(15)	-9.2(13)	1.1(13)
O(1)	44.1(15)	61.5(18)	67.4(19)	-18.9(15)	14.3(17)	-3.6(16)
O(3)	73(2)	54.4(19)	76(2)	-28.4(18)	-17.7(19)	3.1(17)
O(2)	59(2)	50.7(19)	102(3)	-27.2(19)	10(2)	6.8(16)
C(14)	33.6(18)	34.7(16)	37.2(17)	0.1(13)	-0.9(14)	-5.6(14)
C(6)	35.4(19)	37.4(18)	34.2(16)	-0.8(14)	-3.4(14)	-1.5(14)
C(5)	39.8(19)	40.6(19)	45.6(18)	2.9(14)	-3.7(18)	-2.3(16)
C(9)	34.4(18)	36.2(17)	39.4(17)	-2.7(14)	-2.7(16)	-3.3(15)
C(13)	32.3(18)	38.2(19)	45(2)	-4.7(16)	-4.3(16)	-3.8(15)
C(8)	36.5(19)	35.0(18)	38.0(18)	-0.1(15)	-2.9(15)	-0.7(14)
C(15)	34.8(17)	38.7(17)	37.1(16)	0.0(14)	-0.4(17)	-1.7(14)
C(19)	36.7(19)	38.9(18)	38.2(16)	-1.3(15)	0.7(15)	-1.4(13)
C(7)	37.3(19)	39.1(19)	45.5(19)	-2.9(15)	0.8(18)	-2.3(17)
C(20)	53(2)	41.3(19)	42.6(19)	-6.0(15)	2(2)	-9(2)
C(4)	52(2)	31(2)	65(3)	-0.4(19)	-4(2)	-3.5(17)
C(18)	43(2)	41(2)	37.2(18)	-5.5(15)	-0.6(16)	-7.2(15)
C(17)	44(2)	51(2)	48(2)	-14.4(17)	-6(2)	-6(2)
C(2)	35.5(19)	45(2)	47(2)	-9.1(17)	0.6(17)	-0.1(16)
C(16)	40(2)	51(2)	47(2)	-13.0(18)	-10.0(18)	0.9(17)
C(12)	50(2)	46(2)	61(3)	-7(2)	-26(2)	2.7(19)
C(3)	47(2)	44(2)	58(2)	-13.6(18)	-5(2)	5.8(18)
C(11)	68(3)	55(3)	43(2)	1.7(19)	-17(2)	3(2)
C(21)	54(3)	45(2)	57(3)	-10.2(19)	0(2)	4.0(19)

Átomo	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C(1)	50(3)	71(3)	72(3)	-28(3)	5(2)	11(2)
C(10)	60(3)	60(3)	35.4(19)	1.5(19)	-4.8(19)	7(2)
C(22)	86(4)	52(3)	103(4)	-11(3)	-27(4)	10(3)

factor de temperatura anisotrópico es:

$$\exp[-2\pi^2 h^2 a^{*2} U(1,1) + k^2 b^{*2} U(2,2) + l^2 c^{*2} U(3,3) + 2hka^* b^* U(1,2) + 2hla^* c^* U(1,3) + 2klb^* c^* U(2,3)]$$

en la que a*, b* y c* son constantes de red recíprocas.

Tabla 5 Distancias de enlace en Ångströms

Átomo	Átomo	Longitud/Å	Átomo	Átomo	Longitud/Å
Br(1)	C(5)	1.909(4)	C(5)	C(4)	1.399(6)
Cl(2)	C(22)	1.751(6)	C(9)	C(13)	1.543(5)
Cl(1)	C(22)	1.720(7)	C(9)	C(8)	1.525(5)
N(1)	C(8)	1.463(5)	C(9)	C(10)	1.543(6)
N(1)	C(15)	1.380(5)	C(13)	C(12)	1.514(6)
O(1)	C(2)	1.369(5)	C(15)	C(16)	1.402(5)
O(1)	C(1)	1.430(6)	C(19)	C(18)	1.400(5)
O(3)	C(20)	1.209(5)	C(7)	C(2)	1.367(6)
O(2)	C(3)	1.371(5)	C(20)	C(18)	1.481(6)
O(2)	C(1)	1.417(7)	C(20)	C(21)	1.495(7)
C(14)	C(13)	1.523(5)	C(4)	C(3)	1.366(7)
C(14)	C(15)	1.415(5)	C(18)	C(17)	1.404(7)
C(14)	C(19)	1.385(5)	C(17)	C(16)	1.365(6)
C(6)	C(5)	1.385(5)	C(2)	C(3)	1.378(6)
C(6)	C(8)	1.516(5)	C(12)	C(11)	1.302(7)
C(6)	C(7)	1.407(6)	C(11)	C(10)	1.499(7)

Los números entre paréntesis son desviaciones estándar estimadas en los dígitos menos significativos.

Tabla 6 Ángulos de enlace en grados

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°
C(15)	N(1)	C(8)	118.4(3)	C(16)	C(15)	C(14)	118.8(3)
C(2)	O(1)	C(1)	105.6(4)	C(14)	C(19)	C(18)	122.4(4)
C(3)	O(2)	C(1)	105.9(4)	C(2)	C(7)	C(6)	118.3(4)
C(15)	C(14)	C(13)	120.6(3)	O(3)	C(20)	C(18)	121.3(4)
C(19)	C(14)	C(13)	120.6(3)	O(3)	C(20)	C(21)	118.9(4)
C(19)	C(14)	C(15)	118.8(3)	C(18)	C(20)	C(21)	119.8(4)
C(5)	C(6)	C(8)	122.3(4)	C(3)	C(4)	C(5)	116.0(4)
C(5)	C(6)	C(7)	118.2(4)	C(19)	C(18)	C(20)	123.0(4)
C(7)	C(6)	C(8)	119.4(3)	C(19)	C(18)	C(17)	117.5(4)
C(6)	C(5)	Br(1)	120.4(3)	C(17)	C(18)	C(20)	119.5(4)
C(6)	C(5)	C(4)	123.6(4)	C(16)	C(17)	C(18)	121.3(4)

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo°	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo°
C(4)	C(5)	Br(1)	116.0(3)	O(1)	C(2)	C(3)	110.0(4)
C(8)	C(9)	C(13)	113.1(3)	C(7)	C(2)	O(1)	128.0(4)
C(8)	C(9)	C(10)	116.2(3)	C(7)	C(2)	C(3)	122.0(4)
C(10)	C(9)	C(13)	104.4(3)	C(17)	C(16)	C(15)	121.1(4)
C(14)	C(13)	C(9)	113.1(3)	C(11)	C(12)	C(13)	111.8(4)
C(12)	C(13)	C(14)	111.6(3)	O(2)	C(3)	C(2)	109.8(4)
C(12)	C(13)	C(9)	101.3(3)	C(4)	C(3)	O(2)	128.2(4)
N(1)	C(8)	C(6)	110.6(3)	C(4)	C(3)	C(2)	121.9(4)
N(1)	C(8)	C(9)	109.9(3)	C(12)	C(11)	C(10)	112.5(4)
C(6)	C(8)	C(9)	112.2(3)	O(2)	C(1)	O(1)	108.6(4)
N(1)	C(15)	C(14)	121.8(3)	C(11)	C(10)	C(9)	101.7(4)
N(1)	C(15)	C(16)	119.4(3)	Cl(1)	C(22)	Cl(2)	112.7(3)

Los números entre paréntesis son desviaciones estándar estimadas en los dígitos menos significativos.

Tabla 7 Distancias de enlace de hidrógeno en Ångströms y ángulos en grados

Donante	H	Aceptor	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N(1)	H(1)	O(3)	0,91 (5)	2,13(5)	3,030(5)	176(4)

Los números entre paréntesis son desviaciones estándar estimadas en los dígitos menos significativos.

Tabla 8 Ángulos de torsión en grados

A	B	C	D	Ángulo°	A	B	C	D	Ángulo°
Br(1)	C(5)	C(4)	C(3)	-178,5(3)	C(8)	C(9)	C(10)	C(11)	152,3(4)
N(1)	C(15)	C(16)	C(17)	-178,5(4)	C(15)	N(1)	C(8)	C(6)	-173,2(3)
O(1)	C(2)	C(3)	O(2)	-0,2(5)	C(15)	N(1)	C(8)	C(9)	-48,7(5)
O(1)	C(2)	C(3)	C(4)	-179,4(4)	C(15)	C(14)	C(13)	C(9)	8,6(5)
O(3)	C(20)	C(18)	C(19)	-174,5(4)	C(15)	C(14)	C(13)	C(12)	122,0(4)
O(3)	C(20)	C(18)	C(17)	5,6(6)	C(15)	C(14)	C(19)	C(18)	1,2(6)
C(14)	C(13)	C(12)	C(11)	-102,7(5)	C(19)	C(14)	C(13)	C(9)	-170,9(3)
C(14)	C(15)	C(16)	C(17)	0,9(6)	C(19)	C(14)	C(13)	C(12)	-57,5(5)
C(14)	C(19)	C(18)	C(20)	180,0(4)	C(19)	C(14)	C(15)	N(1)	177,9(3)
C(14)	C(19)	C(18)	C(17)	-0,2(6)	C(19)	C(14)	C(15)	C(16)	-1,6(5)
C(6)	C(5)	C(4)	C(3)	1,2(7)	C(19)	C(18)	C(17)	C(16)	-0,5(6)
C(6)	C(7)	C(2)	O(1)	180,0(4)	C(7)	C(6)	C(5)	Br(1)	179,2(3)
C(6)	C(7)	C(2)	C(3)	0,8(6)	C(7)	C(6)	C(5)	C(4)	-0,5(6)
C(5)	C(6)	C(8)	N(1)	-146,0(4)	C(7)	C(6)	C(8)	N(1)	36,3(5)
C(5)	C(6)	C(8)	C(9)	90,8(4)	C(7)	C(6)	C(8)	C(9)	-86,8(4)
C(5)	C(6)	C(7)	C(2)	-0,5(6)	C(7)	C(2)	C(3)	O(2)	179,1(4)
C(5)	C(4)	C(3)	O(2)	-179,9(5)	C(7)	C(2)	C(3)	C(4)	0,0(7)
C(5)	C(4)	C(3)	C(2)	-0,9(7)	C(20)	C(18)	C(17)	C(16)	179,3(4)
C(9)	C(13)	C(12)	C(11)	17,9(5)	C(18)	C(17)	C(16)	C(15)	0,1(7)

A	B	C	D	Ángulo°	A	B	C	D	Ángulo°
C(13)	C(14)	C(15)	N(1)	-1,6(5)	C(2)	O(1)	C(1)	O(2)	2,1(6)
C(13)	C(14)	C(15)	C(16)	179,0(4)	C(12)	C(11)	C(10)	C(9)	-17,1(6)
C(13)	C(14)	C(19)	C(18)	-179,3(4)	C(3)	O(2)	C(1)	O(1)	-2,2(6)
C(13)	C(9)	C(8)	N(1)	54,2(4)	C(21)	C(20)	C(18)	C(19)	4,9(6)
C(13)	C(9)	C(8)	C(6)	177,7(3)	C(21)	C(20)	C(18)	C(17)	-174,9(4)
C(13)	C(9)	C(10)	C(11)	27,0(4)	C(1)	O(1)	C(2)	C(7)	179,5(5)
C(13)	C(12)	C(11)	C(10)	-0,5(6)	C(1)	O(1)	C(2)	C(3)	-1,2(5)
C(8)	N(1)	C(15)	C(14)	22,9(5)	C(1)	O(2)	C(3)	C(4)	-179,4(5)
C(8)	N(1)	C(15)	C(16)	-157,7(4)	C(1)	O(2)	C(3)	C(2)	1,5(6)
C(8)	C(6)	C(5)	Br(1)	1,5(5)	C(10)	C(9)	C(13)	C(14)	92,4(4)
C(8)	C(6)	C(5)	C(4)	-178,2(4)	C(10)	C(9)	C(13)	C(12)	-27,1(4)
C(8)	C(6)	C(7)	C(2)	177,3(4)	C(10)	C(9)	C(8)	N(1)	-66,7(4)
C(8)	C(9)	C(13)	C(14)	-34,9(4)	C(10)	C(9)	C(8)	C(6)	56,9(5)
C(8)	C(9)	C(13)	C(12)	-154,4(3)					

Los números entre paréntesis son desviaciones estándar estimadas en los dígitos menos significativos.

5 Partiendo de SRR G-1 preparado según el ejemplo 1, se cultivó un monocristal adecuado de la forma cristalina forma A a partir de una solución de isopropanol y se analizó por difracción de rayos X de monocristal. La estructura se determinó con éxito. Se realizó un análisis de rayos X de monocristal en una placa incolora que tenía dimensiones aproximadas de 0,203 * 0,137 * 0,033 mm³, se montó en un bucle de polímero en orientación aleatoria. El examen preliminar y la recogida de datos se realizaron en un difractómetro Rigaku SuperNova, equipado con un tubo de rayos X sellado con microfoco de ánodo de cobre (Cu K α λ = 1,54184 Å) y un detector de matriz de píxeles híbrido Dectris Pilatus3 R 200K. Las constantes de celda y una matriz de orientación para la recogida de datos se obtuvieron a partir

10 del refinamiento por mínimos cuadrados usando los ángulos de ajuste de 9009 reflexiones en el intervalo de 4,7640° < θ < 77,3860°. Mediante el programa CRYSLISPRO se determinó que el grupo espacial era *P*2₁2₁2₁. Los datos se recogieron hasta un ángulo de difracción máximo (2 θ) de 155,264° a temperatura ambiente.

15 Las tramas se integraron con CRYSLISPRO. Se recogieron un total de 17299 reflexiones, de las cuales 7561 eran únicas. Se aplicaron correcciones de Lorentz y de polarización a los datos. El coeficiente de absorción lineal es de 3,206 mm⁻¹ para radiación Cu K α . Se aplicó una corrección empírica de absorción usando CRYSLISPRO. Los coeficientes de transmisión variaron de 0,733 a 1,000. Se promediaron las intensidades de reflexiones equivalentes. El factor de concordancia para el promediado fue del 2,74% basado en la intensidad.

20 La estructura se resolvió mediante procedimientos directos usando SHELXT. Los átomos restantes se localizaron en síntesis de Fourier de diferencia sucesivas. La estructura se refinó usando SHELXL-2014. Los átomos de hidrógeno se refinaron independientemente. La estructura se refinó por mínimos cuadrados de matriz completa minimizando la función:

$$25 \sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$$

en la que el peso, *w*, se define como 1/[$\sigma^2(F_o^2) + (0,0401P)^2 + (0,3205P)$], en la que $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$. Los factores de dispersión se tomaron de las "Tablas Internacionales para Cristalografía". De las 7561 reflexiones usadas en los refinamientos, solo las reflexiones con intensidades superiores al doble de su incertidumbre [$I > 2\sigma(I)$], 6752, se usaron para calcular el factor residual de ajuste, *R*. El ciclo final de refinamiento incluyó 613 parámetros variables, 0 restricciones, y convergió con factores de acuerdo no ponderados y ponderados respectivos de:

30

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0,0325$$

$$35 R_w = \sqrt{(\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2) / \sum w(F_o^2)} = 0,0813$$

La desviación estándar de una observación del peso unitario (bondad de ajuste) fue de 1,04. El pico más alto en la diferencia final de Fourier tenía una densidad electrónica de 0,319 e/Å³. El pico negativo mínimo tenía un valor de -0,454 e/Å³.

- 5 El sistema cristalino es ortorrómbico y el grupo espacial es $P2_12_12_1$. Los parámetros de celda y el volumen calculado son: $a = 6,50106(9)$ Å, $b = 17,3547(2)$ Å, $c = 32,6957(4)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 3688,85(9)$ Å³. El peso molecular es 412,27 g mol⁻¹ con $Z = 8$, dando como resultado una densidad calculada de 1,485 g cm⁻³. Los detalles adicionales de los datos de cristal y los parámetros de recogida de datos cristalográficos se resumen en la tabla 9. Un dibujo de elipsoides de desplazamiento atómico de la forma A se muestra en la figura 8. La unidad asimétrica mostrada
- 10 contiene dos moléculas de SRR G-1 enantiopuras. A partir de la estructura se determinó de forma concluyente la configuración absoluta. La SRR G-1 contiene tres centros quirales ubicados en C114 (C214), C113 (C213) y C19 (C29) que se unen en la configuración *R*, *S* y *R*, respectivamente. Un patrón de XRPD calculado de la forma A, generado a partir de la estructura de monocristal, se proporciona en la figura 9 y se compara con el patrón experimental.

15 **Tabla 9 Datos de cristal y parámetros de recogida de datos para la forma A de SRR G-1**

Fórmula empírica	C ₂₁ H ₁₈ BrNO ₃
Peso molecular (g mol ⁻¹)	412.27
Temperatura (K)	299.84(10)
Longitud de onda (Å)	1.54184
Sistema cristalino	ortorrómbico
Grupo espacial	$P2_12_12_1$
Parámetros de celda unitaria	
$a = 6,50106(9)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
$b = 17,3547(2)$ Å	$\beta = 90^\circ$
$c = 32,6957(4)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen de celda unitaria (Å ³)	3688,85(9)
Unidades de fórmula de celda, Z	8
Densidad calculada (g cm ⁻³)	1.485
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	3.206
F(000)	1680
Tamaño del cristal (mm ³)	0,203 × 0,137 × 0,033
Reflexiones usadas para la medición de celdas	9009
Intervalo θ para la medición de celda	4,7640°–77,3860°
Total de reflexiones recogidas	17299
Intervalos de indexado	$-8 \leq h \leq 7$; $-21 \leq k \leq 10$; $-40 \leq l \leq 38$
Intervalo θ para la recogida de datos	$\theta_{\min} = 3,714^\circ$, $\theta_{\max} = 77,632^\circ$
Complejidad hasta $\theta_{\max}$	98.3%
Complejidad hasta $\theta_{\text{completo}} = 67,684^\circ$	99.9%
Corrección de la absorción	multibarrido
Intervalo de coeficiente de transmisión	0,733–1,000
Procedimiento de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F^2
Reflexiones independientes	7561 [$R_{\text{int}} = 0,0274$, $R_\sigma = 0,0337$]
Reflexiones [$I > 2\sigma(I)$]	6752
Reflexiones / restricciones / parámetros	7561 / 0 / 613
Bondad de ajuste en F^2	$S = 1,04$
Factores residuales finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R = 0,0325$, $R_w = 0,0813$

Factores residuales finales [todas las reflexiones]	$R = 0,0373$, $R_w = 0,0843$
Pico y agujero de dif. más grande ($\text{\AA}^{-3}$)	0,319, -0,454
Desplazamiento máximo/medio/incertidumbre estándar	0,002 / 0,000
Determinación de la estructura absoluta	Parámetro de Flack: -0,015(9)

Ejemplo 3: Datos de forma y polimorfo

- 5 La SRR G-1 forma dos polimorfos distintivos, las formas A y C; un solvato, la forma B; así como material amorfo. Los patrones de XRPD para las formas cristalinas se comparan en la figura 10. La forma B es un monosolvato de DCM que se desolvata dando la forma C tras la exposición a temperaturas elevadas de entre 100 y 120°C. La forma C, el desolvato, muestra un inicio de fusión cercano a 129°C. La forma A es la forma termodinámicamente estable a todas las temperaturas (relacionada monotrópicamente con la forma C) y muestra un inicio de fusión cercano a 178°C. El material amorfo no es físicamente estable y cristaliza en la forma A tras la exposición a temperatura o humedad elevadas. Las formas se analizan con más detalle en secciones posteriores a continuación.

Forma cristalina A

- 15 La forma A es anhidra con un inicio de fusión cercano a 178°C. La forma A es termodinámicamente la forma más estable, relativa, monotrópicamente, a la forma C. La forma A se obtuvo rutinariamente a partir de múltiples técnicas de cristalización utilizando diversos disolventes orgánicos y sistemas disolventes orgánicos/acuosos distintos del diclorometano.
- 20 Los picos de XRPD observados para la forma cristalina A se enumeran en la tabla 10

Tabla 10

Ángulo de difracción 2θ (°)	Espaciamento d (Å)	Intensidad (%)
5,39 + 0,20	16.387 ± 0.608	19
5,75 ± 0,20	15.364 ± 0.534	100
9,56 + 0,20	9.245 ± 0.193	43
10,17 + 0,20	8.689 + 0.170	25
10,53 + 0,20	8.397 ± 0.159	60
10,81 + 0,20	8.181 + 0.151	30
11,52 + 0,20	7.675 ± 0.133	14
11,95 + 0,20	7.400 ± 0.123	4
13,02 + 0,20	6.795 ± 0.104	31
13,88 + 0,20	6.377 ± 0.091	7
14,66 + 0,20	6.036 + 0.082	34
14,79 ± 0,20	5.985 ± 0.080	36
15,52 ± 0,20	5.705 ± 0.073	20
15,87 ± 0,20	5.578 + 0.070	5
16,23 + 0,20	5.457 ± 0.067	43
16,67 ± 0,20	5.315 ± 0.063	10
17,03 + 0,20	5.204 ± 0.061	70
17,23 + 0,20	5.142 ± 0.059	9
17,88 + 0,20	4.958 + 0.055	11
18,16 + 0,20	4.882 ± 0.053	5
18,89 + 0,20	4.695 ± 0.049	28
19,22 ± 0,20	4.614 ± 0.048	23

Ángulo de difracción 2θ (°)	Espaciamiento d (Å)	Intensidad (%)
19,91 ± 0,20	4.456 ± 0.044	12
20,22 ± 0,20	4.389 ± 0.043	15
20,54 ± 0,20	4.321 ± 0.042	80
20,71 ± 0,20	4.285 ± 0.041	76
21,25 ± 0,20	4.178 ± 0.039	86
21,86 ± 0,20	4.062 ± 0.037	88
22,10 ± 0,20	4.019 ± 0.036	9
22,39 ± 0,20	3.968 ± 0.035	11
23,44 ± 0,20	3.793 ± 0.032	14
23,62 ± 0,20	3.763 ± 0.031	24
23,99 ± 0,20	3.706 ± 0.030	17
24,67 ± 0,20	3.606 ± 0.029	60
25,25 ± 0,20	3.524 ± 0.027	23
25,61 ± 0,20	3.475 ± 0.027	28
25,99 ± 0,20	3.425 ± 0.026	9
26,27 ± 0,20	3.390 ± 0.025	30
26,94 ± 0,20	3.307 ± 0.024	16
27,24 ± 0,20	3.271 ± 0.024	6
28,06 ± 0,20	3.177 ± 0.022	44
29,13 ± 0,20	3.063 ± 0.021	13
29,33 ± 0,20	3.042 ± 0.020	20
29,66 ± 0,20	3.009 ± 0.020	21
30,04 ± 0,20	2.972 ± 0.019	13

Los termogramas de la forma A se muestran en la figura 11. Los datos del análisis termogravimétrico (TGA) no muestran pérdida de peso hasta 266°C, lo que es consistente con una forma anhidra. La DSC muestra una única endoterminia con un inicio cercano a 176°C (68 J/g). El evento se confirmó visualmente en una placa caliente como una masa fundida. Tras la fusión se observó decoloración, probablemente debida a la descomposición.

La isoterma de sorción dinámica de vapor para la forma A indica que la forma presenta baja higroscopicidad (figura 12). El cambio de peso a través del ciclo de sorción/desorción fue inferior al 0,3% en peso. No se observó histéresis. El material recuperado del experimento de sorción dinámica de vapor fue la forma A mediante XRPD.

Forma cristalina B

La forma B es monosolvato de diclorometano generado rutinariamente como una mezcla con la forma C (forma desolvatada) a partir de DCM. La forma B se desolvata completamente dando la forma C cuando se expone a temperaturas de entre 100 y 120°C.

La estructura de monocristal para la forma B es conocida. El sistema cristalino es ortorrómbico y el grupo espacial es $P2_12_12_1$. Los parámetros de celda y el volumen calculado son: $a = 6,43156(10)$ Å, $b = 13,0752(2)$ Å, $c = 25,2941(4)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 2127,09(6)$ Å³. El peso molecular es 497,20 g mol⁻¹ con $Z = 4$, dando como resultado una densidad calculada de 1,553 g cm⁻³. La unidad asimétrica contiene una molécula enantiopura de SRR G-1 y una molécula de diclorometano. La estructura contiene tres centros quirales ubicados en C8, C9 y C13 (véase la figura 13) que se unen en la configuración *R*, *S* y *R*, respectivamente. Un patrón de XRPD calculado de la forma B, generado a partir de la estructura de monocristal, se proporciona en la figura 14 y se compara con el patrón experimental.

Los picos de XRPD observados para la forma cristalina B se enumeran en la tabla 11

Tabla 11

Ángulo de difracción 2θ (°)	Espaciamiento d (Å)	Intensidad (%)
6,97 ± 0,20	12.677 ± 0.363	7
7,60 ± 0,20	11.627 ± 0.306	25
9,71 ± 0,20	9.097 ± 0.187	25
13,53 ± 0,20	6.540 ± 0.096	6
13,98 ± 0,20	6.331 ± 0.090	75
14,19 ± 0,20	6.236 ± 0.087	33
15,44 ± 0,20	5.735 ± 0.074	64
15,73 ± 0,20	5.628 ± 0.071	11
16,87 ± 0,20	5.251 ± 0.062	9
17,14 ± 0,20	5.168 ± 0.060	3
17,33 ± 0,20	5.114 ± 0.059	3
18,61 ± 0,20	4.764 ± 0.051	24
19,36 ± 0,20	4.582 ± 0.047	3
19,67 ± 0,20	4.510 ± 0.045	44
20,64 ± 0,20	4.299 ± 0.041	10
20,82 ± 0,20	4.262 ± 0.040	28
21,06 ± 0,20	4.216 ± 0.040	3
21,55 ± 0,20	4.119 ± 0.038	100
22,05 ± 0,20	4.027 ± 0.036	57
23,36 ± 0,20	3.806 ± 0.032	6
23,96 ± 0,20	3.712 ± 0.031	12
24,65 ± 0,20	3.608 ± 0.029	30
24,91 ± 0,20	3.572 ± 0.028	9
25,11 ± 0,20	3.544 ± 0.028	12
25,66 ± 0,20	3.469 ± 0.027	15
26,18 ± 0,20	3.401 ± 0.026	29
26,86 ± 0,20	3.317 ± 0.024	7
27,50 ± 0,20	3.241 ± 0.023	24
27,71 ± 0,20	3.217 ± 0.023	7
27,94 ± 0,20	3.191 ± 0.022	15
28,18 ± 0,20	3.164 ± 0.022	32
28,54 ± 0,20	3.125 ± 0.021	13
28,75 ± 0,20	3.103 ± 0.021	15
29,03 ± 0,20	3.073 ± 0.021	4
29,44 ± 0,20	3.031 ± 0.020	20
29,70 ± 0,20	3.005 ± 0.020	7

Los termogramas para la forma B se muestran en la figura 15. La curva de análisis termogravimétrico (TGA) muestra una pérdida de peso de aproximadamente el 15,3% hasta 177°C, consistente con la volatilización de 0,9 mol/mol de DCM. La pérdida se produce simultáneamente con una endotermia de desolvatación (máx 104°C) y exotermia de

recristalización (máx 140°C) en el termograma de DSC. El material recristalizado muestra una endoterminia de fusión final con un inicio cercano a 176°C consistente con la fusión de la forma A. El termograma de DSC para la mezcla de las formas B y C se proporciona en la figura 16. La mezcla presenta una endoterminia de desolvatación (máximo 101°C) seguida de la endoterminia de fusión (inicio cercano a 128°C) de la forma desolvatada, la forma C.

5 Se investigó la estabilidad física de la forma B. La desolvatación completa a la forma C se produjo tras la exposición a 120°C. La desolvatación casi completa fue evidente tras la exposición a 90 a 100°C durante 25 minutos. El vacío a 70°C (o una temperatura inferior) no fue suficiente para que se produjera la desolvatación.

10 Forma cristalina C

La forma C es un desolvato con un inicio de fusión cercano a 129°C generado por medio de la desolvatación de la forma B (monosolvato de DCM).

15 El patrón de XRPD de la forma C se indexó con éxito, lo que sugiere que está compuesto por una fase monocristalina (figura 17). Suponiendo que la composición química es correcta, tiene una celda unitaria ortorrómbica que contiene cuatro moléculas de SRR G-1. Por consiguiente, el volumen unitario de fórmula de 462,88 Å³ calculado a partir de los resultados de indexación sería consistente con una forma anhidra con una densidad calculada de 1,479 g cm⁻³.

20 Los picos de XRPD observados para la forma cristalina C se enumeran en la tabla 12

Tabla 12

Ángulo de difracción 2θ (°)	Espaciamento d (Å)	Intensidad (%)
7,69 ± 0,20	11.483 ± 0.298	65
8,62 ± 0,20	10.250 ± 0.237	42
10,73 ± 0,20	8.235 ± 0.153	78
12,77 ± 0,20	6.925 ± 0.108	97
13,49 ± 0,20	6.560 ± 0.097	100
14,22 ± 0,20	6.222 ± 0.087	30
14,99 ± 0,20	5.906 ± 0.078	33
15,60 ± 0,20	5.674 ± 0.072	22
16,09 ± 0,20	5.506 ± 0.068	74
17,32 ± 0,20	5.117 ± 0.059	34
18,24 ± 0,20	4.860 ± 0.053	26
19,17 ± 0,20	4.626 ± 0.048	18
19,71 ± 0,20	4.500 ± 0.045	39
19,86 ± 0,20	4.466 ± 0.045	68
20,60 ± 0,20	4.308 ± 0.041	82
21,10 ± 0,20	4.206 ± 0.039	35
22,05 ± 0,20	4.028 ± 0.036	71
22,78 ± 0,20	3.900 ± 0.034	33
22,98 ± 0,20	3.868 ± 0.033	62
23,59 ± 0,20	3.768 ± 0.031	19
24,00 ± 0,20	3.706 ± 0.030	36
25,16 ± 0,20	3.536 ± 0.028	27
25,57 ± 0,20	3.481 ± 0.027	20
26,09 ± 0,20	3.413 ± 0.026	44
26,46 ± 0,20	3.366 ± 0.025	16
27,01 ± 0,20	3.299 ± 0.024	22

Ángulo de difracción 2θ (°)	Espaciamiento d (Å)	Intensidad (%)
$27,30 \pm 0,20$	3.264 ± 0.023	14
$28,41 \pm 0,20$	3.139 ± 0.022	13
$28,76 \pm 0,20$	3.102 ± 0.021	15
$28,90 \pm 0,20$	3.087 ± 0.021	16
$29,18 \pm 0,20$	3.058 ± 0.021	24
$29,43 \pm 0,20$	3.032 ± 0.020	23
$30,23 \pm 0,20$	2.954 ± 0.019	39

El termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la forma C se muestra en la figura 18. La DSC muestra una única endotermia con un inicio cercano a 129°C (23 J/g). El evento se confirmó visualmente en una placa caliente como una masa fundida.

Forma amorfa

Se investigó la estabilidad física del material amorfo generado a partir de SRR G-1 purificada. El material amorfo cristalizó en la forma A tras la exposición a temperatura elevada (en el plazo de 4 días a 60°C) o humedad (en un periodo de 12 días a 75% de HR). Esto indica que el material amorfo no es estable en las condiciones evaluadas.

Estabilidad termodinámica relativa de las formas cristalinas

Las transiciones de fase de sólidos pueden ser termodinámicamente reversibles o irreversibles. Las formas cristalinas que se transforman reversiblemente a una temperatura de transición específica se denominan polimorfos enantiotrópicos. Si las formas cristalinas no son interconvertibles en estas condiciones, el sistema es monotrópico (una forma termodinámicamente estable). Varias reglas ayudan a predecir la estabilidad termodinámica relativa de los polimorfos y si la relación entre los polimorfos es enantiotrópica o monotrópica. Las reglas de densidad y calor de fusión, justificadas sobre una base mecánica estadística, se usan en este caso para orientar sobre monotropía o enantiotropía.

La regla de densidad, que se basa en el principio de Kita ĭgorodskĭ de empaquetamiento más cercano para cristales moleculares, afirma que, para un sistema con enlaces que no son de hidrógeno a cero absoluto, el polimorfo más estable tendrá la densidad más alta, debido a interacciones intermoleculares de van der Waals más fuertes. Por lo tanto, de acuerdo con esta regla, la estructura cristalina con el empaquetamiento más eficaz también tendrá la energía libre más baja. Esto supone que el enlace de hidrógeno (efecto de largo alcance) no es un parámetro importante en el empaquetamiento cristalino. Las densidades determinadas a partir de la estructura de monocristal de la forma A y los resultados de indexación de la forma C sugieren que, a cero absoluto, la forma A es más estable que la forma C (1,485 y 1,479 g cm⁻³, respectivamente).

Los inicios de fusión y los calores de fusión, obtenidos a partir de los datos de calorimetría, son útiles para estimar las estabilidades físicas relativas de las formas a todas las temperaturas (figuras 11 y 18). A partir de la regla de calor de fusión, dos formas son enantiotrópicas si la forma de mayor punto de fusión tiene el menor calor de fusión, de lo contrario son monotrópicas. Las reglas de densidad y calor de fusión para este sistema parecen coherentes con una relación monotrópica.

Se realizaron experimentos de interconversión para evaluar experimentalmente la relación termodinámica entre las formas A y C. Los experimentos de interconversión o suspensión competitiva son un proceso mediado por solución que proporciona una ruta para que crezca el cristal menos soluble (más estable) a expensas de la forma cristalina más soluble. Sin considerar la formación de un solvato o la degradación, el polimorfo más estable resultante de un experimento de interconversión es independiente del disolvente usado porque el polimorfo más estable termodinámicamente tiene una menor energía y, por lo tanto, una menor solubilidad. La elección del disolvente afecta a la cinética de la conversión polimórfica y no a la relación termodinámica entre las formas polimórficas. Se generaron soluciones saturadas y después se añadieron a mezclas compuestas de cantidades aproximadamente equivalentes de los dos polimorfos. Las muestras se suspendieron durante nueve días y los sólidos se recogieron y analizaron por XRPD. Los resultados de los estudios de interconversión confirman que la forma A es termodinámicamente más estable a temperatura ambiente con respecto a la forma C. La estabilidad relativa determinada experimentalmente a temperatura ambiente, la estabilidad relativa sugerida a cero absoluto basándose en la regla de densidad, y el monotropismo determinado por la regla de calor de fusión implican todas que la forma A es más estable que la forma C a cualquier temperatura.

Solubilidad de la forma A de SRR G-1**Tabla 13 Solubilidad aproximada de la forma A de SRR G-1 purificada**

Disolvente	Solubilidad (mg/ml)
acetona	> 122
ACN	24
DCM	> 89
DMSO	> 203
dietil éter	8
EtOH	7
EtOAc	>65
IPA	4
MeOH	6
aceite de sésamo	2
THF	> 67
tolueno	40
agua	< 2

5

Medición de la solubilidad de SRR G-1 (forma A) en tampones de pH

10 La medición de la solubilidad se realizó para SRR G-1 (forma cristalina A) en tampones de pH (2,0-8,0) a 37°C durante 24 horas. Los resultados se resumen en la tabla 14. Los patrones de XRPD se muestran en la figura 19 y la figura 20. No se observó cambio de forma para el compuesto en todos los tampones de pH después de 24 horas. La solubilidad a pH 2,0-8,0 para SRR G-1 fue inferior a 0,72 µg/ml.

15

Tabla 14 Resumen de la medición de la solubilidad de SRR G-1 (forma A) en tampones de pH

Media	Temp.	Solubilidad	pH final	Conversión de forma
pH 2,0	37°C	< 0,72 µg/ml	2.0	No
pH 3,0		< 0,72 µg/ml	3.0	No
pH 4,0		< 0,72 µg/ml	3.8	No
pH 5,0		< 0,72 µg/ml	5.1	No
pH 6,0		< 0,72 µg/ml	6.1	No
pH 7,0		< 0,72 µg/ml	7.1	No
pH 8,0		< 0,72 µg/ml	8.0	No

Medición de la solubilidad de SRR G-1 (forma A) en medios biorrelevantes

20 La medición de la solubilidad cinética se realizó para SRR G-1 (forma cristalina A) en tres medios biorrelevantes (SGF (pH 1,8), FaSSIF (pH 6,5) y FeSSIF (pH 5,0)) a 37°C durante 1, 2, 4 y 24 horas. Los resultados se resumen en la tabla 15 y la figura 21. Los patrones de XRPD de la torta húmeda se muestran en las figuras 22-24. No se observó ningún cambio de forma para la muestra después de 1, 2, 4 y 24 horas en los tres medios biorrelevantes. La mayor solubilidad de SRR G-1 se observó en FeSSIF (-0,037 mg/ml).

25

Tabla 15 Resumen de la medición de la solubilidad en medios biorrelevantes

Punto temporal (h)	SGF			FaSSIF			FeSSIF		
	Cambio de forma	Solubilidad (mg/ml)	pH	CF	Solubilidad (mg/ml)	pH	CF	Solubilidad (mg/ml)	pH
1	No	0.0059	1.9	No	0.0071	6.4	No	0.036	5.0
2	No	0.0062	1.9	No	0.0068	6.4	No	0.037	5.0
4	No	0.0066	1.9	No	0.0071	6.4	No	0.038	5.0
24	No	0.0057	1.7	No	0.0073	6.5	No	0.037	5.0

- 5 El pKa, LogD_{7,4} y LogP del compuesto SRR G-1 se predijeron por MarvinSketch 5.6.0.2; los resultados mostraron que el pKa de SRR G-1 es 1,90 (base, intervalo de pH de 0-14), LogD_{7,4} es 5,32 y LogP es 5,32. Un ensayo de valoración de pKa mostró que no se observó ningún valor de pKa en el intervalo de 3~11, lo que era coherente con el resultado de la predicción. Log D_{7,4} se midió con los sistemas de disolventes de tampón fosfato a pH 7,4 y n-octanol por el procedimiento de matraz con agitación. Los resultados detallados de LogD_{7,4} y LogP se presentaron en la tabla 16.
- 10 Dado que la solubilidad de la base libre de SRR G-1 en la fase acuosa fue inferior a < 0,82 µg/ml, se determinó que el LogD_{7,4} era > 3,22 y el LogP era > 3,22 considerando el pequeño valor de pKa.

Tabla 16 LogD_{7,4} y LogP del compuesto SRR G-1

Nombre de la muestra	Nº	Concentración (mg/ml)		LogD _{7,4}	Promedio de LogD _{7,4}	LogD _{7,4} simulado	LogP*	LogP simulado
		n-octanol	Tampón pH 7,4					
SRR G-1	1	1.37	< 0,82 µg/ml	> 3.22	> 3.22	5.32	> 3.22	5.32
	2	1.34	< 0,82 µg/ml	> 3.21				
	3	1.37	< 0,82 µg/ml	> 3.22				

*LogP= $\text{Log}D_{(pH)} + \text{Log} [1 + 10^{(pKa-pH)}]$

15

Técnicas instrumentales

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

20

La DSC se realizó utilizando un calorímetro diferencial de barrido Mettler-Toledo DSC3+ o DSC822e. Se realiza un ajuste de retardo tau con indio, estaño y zinc. La temperatura y la entalpía se ajustan con octano, salicilato de fenilo, indio, estaño y zinc. El ajuste se verifica después con octano, salicilato de fenilo, indio, estaño y zinc. La muestra se colocó en una bandeja de DSC de aluminio herméticamente sellada, y el peso se registró con precisión. La bandeja se insertó después en la celda DSC. Se colocó una bandeja de aluminio pesada configurada como bandeja de muestra en el lado de referencia de la celda. La tapa de la bandeja se perforó antes del análisis de la muestra. Las muestras se analizaron de -30°C a 250°C a 10°/min. El procedimiento de DSC cíclico calentó de -30°C a 100°C, retornó a -30°C, después calentó a 250°C a 10°/min.

25

Sorción/desorción dinámica de vapor (DVS)

30

Los datos de sorción/desorción de humedad se recogieron en un analizador de sorción de vapor VTI SGA-100. Se usaron NaCl y PVP como patrones de calibración. Las muestras no se secaron antes del análisis. Los datos de sorción y desorción se recogieron en un intervalo del 5% al 95% de HR a incrementos del 10% de HR bajo una purga con nitrógeno. El criterio de equilibrio usado para el análisis fue menos del 0,010% de cambio de peso en 5 minutos con un tiempo máximo de equilibrado de 3 horas. Los datos no se corrigieron para el contenido de humedad inicial de las muestras.

35

Análisis termogravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico se realizó usando un analizador Mettler-Toledo TGA/DSC3. Los ajustes de temperatura y entalpía se realizaron usando indio, estaño y zinc, y después se verificaron con indio. El equilibrio se verificó con oxalato cálcico. La muestra se colocó en una bandeja de aluminio abierta. La bandeja se selló herméticamente, la tapa se perforó, y después se insertó en el horno TG. Se colocó una bandeja de aluminio pesada configurada como bandeja de muestra sobre la plataforma de referencia. El horno se calentó en atmósfera de nitrógeno. Cada muestra se calentó desde la temperatura ambiente hasta 350°C a 10°C/min. Aunque los termogramas se representan gráficamente por temperatura de referencia (eje x), los resultados se comunican según las temperaturas de la muestra.

Difracción de polvo de rayos X (XRPD)

El patrón de XRPD se recogió con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD o PANalytical Empyrean usando un haz incidente de radiación de Cu producido usando una fuente larga de foco fino. Se usó un espejo multicapa graduado elípticamente para enfocar los rayos X de Cu K α a través del espécimen y sobre el detector. Antes del análisis, se analizó un espécimen de silicio (NIST SRM 640e) para verificar que la posición observada del pico de Si 111 es consistente con la posición certificada por el NIST. Un espécimen de la muestra se intercaló entre películas de 3 μ m de espesor y se analizó en geometría de transmisión. Se utilizaron un tope de haz, una extensión corta antidispersión y un filo de cuchilla antidispersión para minimizar el fondo generado por el aire. Se utilizaron rendijas Soller para los haces incidente y difractado para minimizar el ensanchamiento y la asimetría a partir de la divergencia axial. Los patrones de difracción se recogieron usando un detector sensible a la posición de barrido (X'Celerator) ubicado a 240 mm del espécimen y el programa informático Data Collector v. 2.2b o 5.5.

Ejemplo 4: Datos de sal

Las sales cristalinas y anhidras de besilato, camsilato y napsilato de SRR G-1 se aislaron con éxito. Las tres se obtuvieron como sales estequiométricas 1:1. Para estas, el sembrado fue crucial para proporcionar altos rendimientos de sales cristalinas que no se decoloraron. Los patrones de XRPD de las sales se comparan con la forma A de base libre en la figura 25. El aumento de escala y la caracterización de las sales se describen con más detalle en las secciones posteriores siguientes.

Forma A de besilato de SRR G-1

La forma A de besilato de SRR G-1 es una sal estequiométrica 1:1 anhidra con un inicio de fusión aparente cercano a 186°C. La desproporción de la sal en agua no fue evidente.

La estructura de monocristal de la forma A de besilato de SRR G-1 se determinó con éxito. Así, una aguja incolora que tiene unas dimensiones aproximadas de 0,23 $\times$ 0,09 $\times$ 0,04 mm³ se montó en un bucle de polímero en orientación aleatoria. El examen preliminar y la recogida de datos se realizaron en un difractómetro Rigaku SuperNova, equipado con un tubo de rayos X sellado con microfoco de ánodo de cobre (Cu K α λ = 1,54184 Å) y un detector de matriz de píxeles híbridos Dectris Pilatus3 R 200K. Las constantes de celda y una matriz de orientación para la recogida de datos se obtuvieron a partir del refinamiento por mínimos cuadrados usando los ángulos de ajuste de 13177 reflexiones en el intervalo de 4,2570° < θ < 77,0580°. El grupo espacial se determinó mediante el programa CRYSLISPRO que era $P2_1$. Los datos se recogieron hasta un ángulo de difracción máximo (2θ) de 155,242° a temperatura ambiente.

Las tramas se integraron con CRYSLISPRO. Se recogieron un total de 26894 reflexiones, de las cuales 10520 eran únicas. Se aplicaron correcciones de Lorentz y de polarización a los datos. El coeficiente de absorción lineal es de 3,323 mm⁻¹ para radiación Cu K α . Se aplicó una corrección empírica de absorción usando CRYSLISPRO. Los coeficientes de transmisión variaron de 0,837 a 1,000. Se promediaron las intensidades de reflexiones equivalentes. El factor de concordancia para el promediado fue del 3,3% basado en la intensidad.

La estructura se resolvió mediante procedimientos directos usando SHELXT. Los átomos restantes se localizaron en síntesis de Fourier de diferencia sucesivas. La estructura se refinó usando SHELXL-2014. Los átomos de hidrógeno se refinaron independientemente. La estructura se refinó por mínimos cuadrados de matriz completa minimizando la función:

$$\sum w \left(|F_o|^2 - |F_c|^2 \right)^2$$

en la que el peso, w, se define como $1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0401P)^2 + (0,3205P)]$, en la que $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$. Los factores de dispersión se tomaron de las "Tablas Internacionales para Cristalografía". De las 10520 reflexiones usadas en los refinamientos, solo las reflexiones con intensidades superiores al doble de su incertidumbre [$I > 2\sigma(I)$], 9411, se usaron para calcular el factor residual de ajuste, R. El ciclo final de refinamiento incluyó 723 parámetros variables, 1 restricción, y convergió con factores de acuerdo no ponderados y ponderados respectivos de:

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0,0348$$

$$R_w = \sqrt{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)} = 0,0874$$

- 5 La desviación estándar de una observación del peso unitario (bondad de ajuste) fue de 1,05. El pico más alto en la diferencia final de Fourier tenía una densidad electrónica de 0,311 e/Å³. El pico negativo mínimo tenía un valor de -0,280 e/Å³.

- 10 El sistema cristalino es monoclinico y el grupo espacial es $P2_1$. Los parámetros de celda y el volumen calculado son: $a = 14,1207(3)$ Å, $b = 8,74139(11)$ Å, $c = 21,5361(4)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 106,1889(19)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 2552,89(8)$ Å³. El peso molecular es 570,44 g mol⁻¹ con $Z = 4$, dando como resultado una densidad calculada de 1,484 g cm⁻³. Los detalles adicionales de los datos de cristal y los parámetros de recogida de datos cristalográficos se resumen en la tabla 17. Un dibujo de elipsoides de desplazamiento atómico de la forma A de besilato se muestra en la figura 26. La unidad asimétrica mostrada contiene dos cationes SRR G-1 y dos aniones besilato. El resto -SO₃ se modeló con el trastorno rotacional en ambos aniones. Un patrón de XRPD calculado generado para la radiación de Cu usando MERCURY y las coordenadas atómicas, grupo espacial y parámetros de celda unitaria de la estructura de monocristal se proporciona en la figura 27 y se compara con el patrón experimental.

Tabla 17 Datos de cristal y parámetros de recogida de datos de la forma A de besilato de SRR G-1

Fórmula empírica	C ₂₇ H ₂₄ BrNO ₆ S	
Peso molecular (g mol ⁻¹)	570.44	
Temperatura (K)	299,64(13)	
Longitud de onda (Å)	1.54184	
Sistema cristalino	monoclinico	
Grupo espacial	$P2_1$	
Parámetros de celda unitaria		
	$a = 14,1207(3)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 8,74139(11)$ Å	$\beta = 106,1889(19)^\circ$
	$c = 21,5361(4)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen de celda unitaria (Å ³)	2552,89(8)	
Unidades de fórmula de celda, Z	4	
Densidad calculada (g cm ⁻³)	1.484	
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	3.323	
F(000)	1168	
Tamaño de cristal (mm ³)	0,23 × 0,09 × 0,04	
Reflexiones usadas para la medición de celda	13177	
Intervalo θ para la medición de celda	4,2570°-77,0580°	
Total de reflexiones recogidas	26894	
Intervalos de indexado	$-17 \leq h \leq 17$; $-10 \leq k \leq 11$; $-25 \leq l \leq 27$	
Intervalo θ para la recogida de datos	$\theta_{\min} = 3,259^\circ$, $\theta_{\max} = 77,621^\circ$	
Complejidad hasta $\theta_{\max}$	98,6%	
Complejidad hasta $\theta_{\text{completo}} = 67,684^\circ$	100%	
Corrección de absorción	multibarrido	
Intervalo de coeficiente de transmisión	0,837-1,000	
Procedimiento de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F^2	
Reflexiones independientes	10520 [$R_{\text{int}} = 0,0330$, $R_\sigma = 0,0387$]	

Reflexiones [$I > 2\sigma(I)$]	9411
Reflexiones / restricciones / parámetros	10520 / 1 / 723
Bondad de ajuste en F^2	$S = 1,05$
Factores residuales finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R = 0,0348$, $R_w = 0,0874$
Factores residuales finales [todas las reflexiones]	$R = 0,0399$, $R_w = 0,0904$
Pico y agujero de dif. más grande (e Å ⁻³)	0,311, -0,280
Desplazamiento máximo/medio/incertidumbre estándar	0,001/ 0,000
Determinación de la estructura absoluta	Parámetro de Flack: -0,034(10)

Los picos de XRPD observados para la forma A de besilato de SRR G-1 se enumeran en la tabla 18

Tabla 18

Ángulo de difracción 2θ (°)	Espaciamiento d (Å)	Intensidad (%)
4,26 ± 0,20	20.737 ± 0.974	32
6,51 ± 0,20	13.567 ± 0.416	22
6,71 ± 0,20	13.157 ± 0.392	100
8,54 ± 0,20	10.340 ± 0.242	14
8,72 ± 0,20	10.131 ± 0.232	7
9,18 ± 0,20	9.625 ± 0.209	10
10,97 ± 0,20	8.059 ± 0.147	15
12,03 ± 0,20	7.351 ± 0.122	12
12,14 ± 0,20	7.283 ± 0.120	6
12,67 ± 0,20	6.980 ± 0.110	4
12,83 ± 0,20	6.895 ± 0.107	7
13_06 ± 0,20	6.774 ± 0.103	4
13,25 ± 0,20	6.678 ± 0.100	15
13,45 ± 0,20	6.577 ± 0.097	13
13,67 ± 0,20	6.471 ± 0.094	13
14,83 ± 0,20	5.970 ± 0.080	11
15,55 ± 0,20	5.694 ± 0.073	4
15,95 ± 0,20	5.551 ± 0.069	13
16,14 ± 0,20	5.488 ± 0.068	6
16,24 ± 0,20	5.455 ± 0.067	5
16,36 ± 0,20	5.413 ± 0.066	7
16,86 ± 0,20	5.254 ± 0.062	22
17,14 ± 0,20	5.169 ± 0.060	9
17,51 ± 0,20	5.060 ± 0.057	9
17,98 ± 0,20	4.930 ± 0.054	4
18,58 ± 0,20	4.771 ± 0.051	5
18,92 ± 0,20	4.687 ± 0.049	20
19,09 ± 0,20	4.645 ± 0.048	7

ES 2 980 434 T3

Ángulo de difracción 2θ (°)	Espaciamiento d (Å)	Intensidad (%)
19,42 ± 0,20	4.567 ± 0.047	13
19,99 ± 0,20	4.437 ± 0.044	58
20,29 ± 0,20	4.373 ± 0.043	31
20,62 ± 0,20	4.304 ± 0.041	21
20,75 ± 0,20	4.277 ± 0.041	74
21,35 ± 0,20	4.158 ± 0.038	25
21,40 ± 0,20	4.149 ± 0.038	31
21,46 ± 0,20	4.137 ± 0.038	39
21,65 ± 0,20	4.102 ± 0.037	16
21,81 ± 0,20	4.072 ± 0.037	9
22,06 ± 0,20	4.026 ± 0.036	60
22,12 ± 0,20	4.015 ± 0.036	51
22,32 ± 0,20	3.980 ± 0.035	28
22,45 ± 0,20	3.957 ± 0.035	15
22,67 ± 0,20	3.919 ± 0.034	4
23,01 ± 0,20	3.861 ± 0.033	8
23,14 ± 0,20	3.840 ± 0.033	7
23,55 ± 0,20	3.775 ± 0.032	14
23,70 ± 0,20	3.751 ± 0.031	13
23,78 ± 0,20	3.739 ± 0.031	14
23,99 ± 0,20	3.706 ± 0.030	36
24,05 ± 0,20	3.697 ± 0.030	26
24,18 ± 0,20	3.677 ± 0.030	15
24,36 ± 0,20	3.651 ± 0.030	15
24,43 ± 0,20	3.640 ± 0.029	19
24,79 ± 0,20	3.589 ± 0.029	3
25,23 ± 0,20	3.528 ± 0.028	3
25,68 ± 0,20	3.466 ± 0.027	8
25,84 ± 0,20	3.446 ± 0.026	12
25,92 ± 0,20	3.435 ± 0.026	21
26,30 ± 0,20	3.386 ± 0.025	11
26,69 ± 0,20	3.337 ± 0.025	7
26,84 ± 0,20	3.319 ± 0.024	12
27,25 ± 0,20	3.270 ± 0.024	4
27,49 ± 0,20	3.242 ± 0.023	6
27,81 ± 0,20	3.205 ± 0.023	16
28,22 ± 0,20	3.160 ± 0.022	3
28,40 ± 0,20	3.140 ± 0.022	3
28,65 ± 0,20	3.114 ± 0.021	3
28,84 ± 0,20	3.093 ± 0.021	3

Ángulo de difracción 2θ (°)	Espaciamento d (Å)	Intensidad (%)
$29,09 \pm 0,20$	3.068 ± 0.021	9
$29,63 \pm 0,20$	3.012 ± 0.020	8
$29,96 \pm 0,20$	2.980 ± 0.019	5
$30,25 \pm 0,20$	2.952 ± 0.019	6

El espectro de RMN de ^1H de la solución es consistente con una sal estequiométrica 1:1 de SRR G-1 y ácido benzenosulfónico. El disolvente residual no es evidente, consistente con una forma no solvatada.

Los termogramas de la forma A de besilato de SRR G-1 se proporcionan en la figura 28. Una pérdida de peso despreciable hasta 186°C es evidente por TGA, consistente con una forma anhidra. La DSC muestra una endoterminia aguda con un inicio cercano a 186°C . El evento es probablemente debido a una fusión concurrente con descomposición. También es evidente una pequeña endoterminia cercana a 164°C . La naturaleza de esta endoterminia es desconocida.

Se investigó la posibilidad de desproporción en agua. La forma A de besilato de SRR G-1 se suspendió en agua durante 4 días. Los sólidos en exceso se recuperaron y se volvieron a analizar mediante XRPD para detectar evidencias de base libre o ácido benzenosulfónico. El material recuperado fue la forma A de besilato de SRR G-1, lo que indica que no se produjo desproporción en las condiciones evaluadas.

Lo siguiente describe un procedimiento a escala de 1 gramo para generar la forma A de besilato de SRR G-1. Se añadió un equivalente molar, 0,50 g, de ácido benzenosulfónico monohidratado a un recipiente que contenía 1,17 g de la forma A de base libre de SRR G-1. Además, se añadió una pequeña cantidad de la forma A de besilato de SRR G-1 como semillas. Se añadió acetato de etilo, 7 ml, y se siguió por sonicación. Se disolvió una porción predominante de los sólidos, dando como resultado una solución amarilla, pero inmediatamente vino seguida de la precipitación de sólidos blancos. Se añadieron 3 ml adicionales de acetato de etilo para facilitar la transferencia de la suspensión y la filtración. Los sólidos se recuperaron mediante filtración a vacío y se enjuagaron con 4 ml de acetato de etilo seguido de vacío a temperatura ambiente durante una noche. Se obtuvieron aproximadamente 0,99 gramos de la forma A de besilato de SRR G-1.

Forma A de camsilato de SRR G-1

La forma A de camsilato de SRR G-1 es una sal estequiométrica 1: 1 anhidra con un inicio de fusión aparente de 172°C .

El patrón de XRPD de la forma A de camsilato de SRR G-1 se indexó con éxito, sugiriendo que está compuesto principalmente por una fase monocristalina (figura 29). La forma A de camsilato de SRR G-1 tiene una celda unitaria triclinica que puede alojar dos cationes de SRR G-1 y dos aniones de camsilato. El volumen unitario de la fórmula de $737,9 \text{ Å}^3$ calculado a partir de los resultados de indexación sería consistente con una forma anhidra con una densidad calculada de $1,451 \text{ g cm}^{-3}$. El patrón de XRPD también contiene un pequeño número de picos secundarios que no están asociados con la forma A de camsilato de SRR G-1, los polimorfos conocidos de la base libre, o ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico. Estos picos adicionales se resaltan en la figura 30 con asteriscos.

Los picos de XRPD observados para la forma A de camsilato de SRR G-1 se enumeran en la tabla 19

Tabla 19

Ángulo de difracción 2θ (°)	Espaciamento d (Å)	Intensidad (%)
$5,97 \pm 0,20$	14.786 ± 0.495	62
$8,12 \pm 0,20$	10.876 ± 0.267	9
$9,07 \pm 0,20$	9.738 ± 0.214	16
$11,02 \pm 0,20$	8.025 ± 0.145	4
$11,98 \pm 0,20$	7.379 ± 0.123	32
$12,69 \pm 0,20$	6.972 ± 0.109	30
$13,41 \pm 0,20$	6.596 ± 0.098	39
$14,53 \pm 0,20$	6.089 ± 0.083	14

Ángulo de difracción 2θ (°)	Espaciamiento d (Å)	Intensidad (%)
14,73 ± 0,20	6.009 ± 0.081	13
15,80 ± 0,20	5.604 ± 0.070	14
16,23 ± 0,20	5.456 ± 0.067	26
17,79 ± 0,20	4.981 ± 0.056	33
18,03 ± 0,20	4.916 ± 0.054	29
18,25 ± 0,20	4.858 ± 0.053	17
18,77 ± 0,20	4.724 ± 0.050	100
19,69 ± 0,20	4.506 ± 0.045	32
20,68 ± 0,20	4.292 ± 0.041	18
21,28 ± 0,20	4.172 ± 0.039	12
21,62 ± 0,20	4.107 ± 0.038	9
21,81 ± 0,20	4.071 ± 0.037	14
22,13 ± 0,20	4.014 ± 0.036	14
22,33 ± 0,20	3.977 ± 0.035	19
22,54 ± 0,20	3.941 ± 0.035	14
22,70 ± 0,20	3.914 ± 0.034	10
23,11 ± 0,20	3.845 ± 0.033	9
23,30 ± 0,20	3.815 ± 0.032	17
23,45 ± 0,20	3.790 ± 0.032	20
23,86 ± 0,20	3.726 ± 0.031	10
24,12 ± 0,20	3.687 ± 0.030	3
24,57 ± 0,20	3.620 ± 0.029	8
25,12 ± 0,20	3.542 ± 0.028	8
25,56 ± 0,20	3.482 ± 0.027	13
26,13 ± 0,20	3.408 ± 0.026	12
26,35 ± 0,20	3.379 ± 0.025	16
26,78 ± 0,20	3.327 ± 0.024	8
27,22 ± 0,20	3.273 ± 0.024	13
28,07 ± 0,20	3.176 ± 0.022	9
28,84 ± 0,20	3.093 ± 0.021	5
29,74 ± 0,20	3.002 ± 0.020	16

El espectro de RMN de ^1H de la solución es consistente con una sal estequiométrica 1:1 de SRR G-1 y ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico. El disolvente residual no es evidente, consistente con una forma no solvatada.

Los termogramas de la forma A de camsilato de SRR G-1 se proporcionan en la figura 31. Una pérdida de peso despreciable hasta 171°C es evidente por TGA, consistente con una forma anhidra. La DSC muestra una endotermia aguda con un inicio cercano a 172°C. El evento es probablemente debido a una fusión concurrente con descomposición.

Lo siguiente describe un procedimiento a escala de 750 mg para generar la forma A de camsilato de SRR G-1. Se añadió menos de un equivalente molar (0,9), 0,43 g, de ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico a un recipiente que contenía una suspensión compuesta por 0,86 g de la forma A de base libre de SRR G-1 y 10 ml de acetato de etilo, proporcionando una suspensión amarilla con una pequeña cantidad de sólidos no disueltos. Se añadieron semillas de la forma A de camsilato de SRR G-1 y la suspensión se sometió a sonicación provocando la precipitación inmediata.

La muestra se sometió a sonicación durante ~10 minutos adicionales y después se dejó en suspensión durante aproximadamente 1 hora. Los sólidos blancos se recuperaron mediante filtración a vacío y se enjuagaron con 2 ml de acetato de etilo seguido de vacío a temperatura ambiente durante una noche. Se obtuvieron aproximadamente 0,75 gramos de la forma A de napsilato de SRR G-1.

Forma A de napsilato de SRR G-1

La forma A de napsilato de SRR G-1 es una sal estequiométrica 1:1 anhidra con un inicio de fusión aparente de 194°C. Basándose en los resultados de XRPD de una suspensión acuosa, se produce la desproporción de la sal en agua.

El patrón de XRPD de la forma A de napsilato de SRR G-1 se indexó con éxito, sugiriendo que está compuesto principalmente por una fase monocristalina (figura 32). La forma A de napsilato de SRR G-1 tiene una celda unitaria monoclinica que puede alojar cuatro cationes de SRR G-1 y cuatro aniones napsilato. El volumen unitario de la fórmula de 707,3 Å³ calculado a partir de los resultados de indexación sería consistente con una forma anhidra con una densidad calculada de 1,457 g cm⁻³. El patrón de XRPD también contiene un pico pequeño y débil cercano a 4,4° (2θ) que no está asociado con la forma A de napsilato de SRR G-1, los polimorfos conocidos de la base libre, o ácido naftaleno-2-sulfónico.

Los picos de XRPD observados para la forma A de napsilato de SRR G-1 se enumeran en la tabla 20

Tabla 20

Ángulo de difracción 2θ (°)	Espaciamiento <i>d</i> (Å)	Intensidad (%)
6,17 ± 0,20	14.321 ± 0.464	88
8,91 ± 0,20	9.913 ± 0.222	26
10,16 ± 0,20	8.703 ± 0.171	10
10,40 ± 0,20	8.496 ± 0.163	17
11,68 ± 0,20	7.570 ± 0.129	11
12,38 ± 0,20	7.145 ± 0.115	17
12,63 ± 0,20	7.001 ± 0.110	68
12,84 ± 0,20	6.891 ± 0.107	64
13,18 ± 0,20	6.713 ± 0.101	23
13,75 ± 0,20	6.433 ± 0.093	31
14,39 ± 0,20	6.151 ± 0.085	54
15,01 ± 0,20	5.897 ± 0.078	21
15,26 ± 0,20	5.800 ± 0.076	13
16,15 ± 0,20	5.485 ± 0.067	23
16,79 ± 0,20	5.277 ± 0.062	73
17,07 ± 0,20	5.189 ± 0.060	48
17,21 ± 0,20	5.148 ± 0.059	14
17,64 ± 0,20	5.025 ± 0.057	95
17,90 ± 0,20	4.950 ± 0.055	12
18,23 ± 0,20	4.863 ± 0.053	10
18,62 ± 0,20	4.762 ± 0.051	21
18,97 ± 0,20	4.674 ± 0.049	22
19,22 ± 0,20	4.615 ± 0.048	100
19,44 ± 0,20	4.563 ± 0.046	53
19,67 ± 0,20	4.510 ± 0.045	11
20,06 ± 0,20	4.422 ± 0.044	18

Ángulo de difracción 2θ (°)	Espaciamiento d (Å)	Intensidad (%)
20,43 ± 0,20	4.344 ± 0.042	35
20,76 ± 0,20	4.274 ± 0.041	22
21,13 ± 0,20	4.201 ± 0.039	20
21,26 ± 0,20	4.175 ± 0.039	46
21,78 ± 0,20	4.077 ± 0.037	48
21,91 ± 0,20	4.053 ± 0.037	30
22,11 ± 0,20	4.017 ± 0.036	26
22,60 ± 0,20	3.931 ± 0.034	65
23,14 ± 0,20	3.841 ± 0.033	18
23,38 ± 0,20	3.802 ± 0.032	56
23,63 ± 0,20	3.762 ± 0.031	14
24,40 ± 0,20	3.645 ± 0.029	24
24,60 ± 0,20	3.615 ± 0.029	9
25,13 ± 0,20	3.541 ± 0.028	14
25,30 ± 0,20	3.517 ± 0.027	19
25,47 ± 0,20	3.495 ± 0.027	23
25,85 ± 0,20	3.444 ± 0.026	19
26,07 ± 0,20	3.415 ± 0.026	63
26,60 ± 0,20	3.348 ± 0.025	18
26,88 ± 0,20	3.315 ± 0.024	7
27,38 ± 0,20	3.254 ± 0.023	15
27,63 ± 0,20	3.226 ± 0.023	50
28,27 ± 0,20	3.154 ± 0.022	9
28,67 ± 0,20	3.111 ± 0.021	11
28,90 ± 0,20	3.087 ± 0.021	9
29,02 ± 0,20	3.075 ± 0.021	12
29,15 ± 0,20	3.061 ± 0.021	17

El espectro de RMN de ^1H de la solución es consistente con una sal estequiométrica 1:1 de SRR G-1 y ácido naftaleno-2-sulfónico. El disolvente residual no es evidente, consistente con una forma no solvatada.

5 Los termogramas de la forma A de napsilato de SRR G-1 se proporcionan en la figura 33. Una pérdida de peso de aproximadamente el 0,5% hasta 193°C es evidente por TGA. La mayor parte de la pérdida se produce por encima de -100°C. Debido a que no se observó disolvente orgánico por RMN, explicado anteriormente, se supone que la pérdida se debe a la volatilización de aproximadamente 0,2 mol/mol de agua. Esto sugiere que la sal puede mostrar una higrscopocidad limitada. La DSC muestra una endoterminia aguda con un inicio cercano a 194°C. El evento es probablemente debido a una fusión concurrente con descomposición.

10 Se investigó la posibilidad de desproporción en agua. La forma A de napsilato de SRR G-1 se suspendió en agua durante 5 días. Los sólidos en exceso se recuperaron y se volvieron a analizar mediante XRPD para detectar evidencias de base libre o ácido naftaleno-2-sulfónico. El material recuperado fue la forma A de base libre, lo que indica que la desproporción se produjo en las condiciones evaluadas.

20 Lo siguiente describe un procedimiento a escala de 600 mg para generar la forma A de napsilato de SRR G-1. Se añadieron semillas de la forma A de napsilato de SRR G-1 y un equivalente molar, 0,39 g, de ácido naftaleno-2-sulfónico a un recipiente que contenía una suspensión de 0,73 g de la forma A de base libre de SRR G-1 y 9 ml de acetato de etilo. La suspensión amarilla con una pequeña cantidad de sólidos no disueltos se sonicoó y se produjo una

precipitación blanca. La suspensión se sometió a ultrasonidos durante ~5 minutos adicionales y los sólidos se recuperaron entonces mediante filtración al vacío, se enjuagaron con 2 ml de acetato de etilo y se secaron a vacío a temperatura ambiente durante la noche. Se obtuvieron aproximadamente 0,63 gramos de la forma A de napsilato de SRR G-1.

Ejemplo 5: Ensayo de proliferación de YUMM1.7

Se cultivaron células YUMM1.7 durante al menos 1 pase después de descongelar y se cultivaron en DMEM con FBS al 5% (Invitrogen) y antibiótico-antimicótico al 1% (gibco) a 37C, 5% de CO₂. Los ensayos de proliferación se realizaron sembrando 15.000 células en placas de 12 pocillos con 5 réplicas por condición sometida a ensayo. Los medios y fármacos se renovaron el día 2. El día 4, las células se tripsinizaron usando 0,25 ml de tripsina al 0,05% con EDTA (Invitrogen) durante 5 minutos para que se desprendan de la placa, se mezclaron con 0,75 ml de medio de cultivo y se contaron usando un hemocitómetro.

El recuento celular promedio después de 4 días de crecimiento en un ensayo de proliferación de YUMM1.7 realizado con 500 nM de cada composición se muestra en la tabla 21. Los mismos datos se muestran en forma gráfica en la figura 34. Los recuentos de células se indican en decenas de miles (es decir, 100 es aproximadamente 1.000.000). Las cantidades de células de partida fueron 15.000. La RSS G-1 tenía aproximadamente el mismo número de duplicaciones que el vehículo. La G-1 racémica redujo la duplicación a aproximadamente la mitad de la observada con el vehículo. Sorprendentemente, la SRR G-1 redujo la duplicación a menos de 1/10 de la observada con el vehículo en lugar de solo 1/4 como se esperaría a partir de la reducción producida por G-1.

Tabla 21

	Vehículo	G-1 racémico	SRR G-1	RSS G-1
	104	16	2	83
	84	18	3	94
	108	19	2	79
	117	17	3	111
	97	24	2	107
Promedios	102	18.8	2.4	94.8
Duplicaciones	8.2	3.4	0.6	7.9

Ejemplo 6: Resultados farmacocinéticos preclínicos en ratas

Se determinaron las concentraciones en plasma de base libre de SRR G-1, besilato de SRR G-1 y napsilato de SRR G-1 en ratas después de una dosificación oral. Tres ratas macho en ayunas se trataron con 10 mg/kg de base libre de SRR G-1, besilato de SRR G-1 o napsilato de SRR G-1 administrados por vía oral como una suspensión en el 0,5% de hidroxipropilmetilcelulosa y el 99,5% de agua. Se aisló plasma a las 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la administración de SRR G-1, y se determinaron las concentraciones plasmáticas usando CL-EM/EM. Los resultados se muestran en las tablas 22-24 para cada uno respectivamente. La representación gráfica de estos datos se muestra en las figuras 35-37. La figura 38 muestra una comparación de los tres resultados.

Tabla 22

Base libre de SRR G-1	LLOQ	0.100	ng/ml
Plasma PO (10 mg/kg)	ULOQ	300	ng/ml
	Conc. (ng/ml)		
Tiempo (h)	R1	R2	R3
0.500	1.91	2.60	1.23
1.00	3.96	6.03	3.15
2.00	2.96	7.56	2.71
4.00	2.18	4.67	1.39
8.00	1.72	1.58	1.47

Base libre de SRR G-1	LLOQ	0.100	ng/ml
Plasma PO (10 mg/kg)	ULOQ	300	ng/ml
	Conc. (ng/ml)		
Tiempo (h)	R1	R2	R3
24.0	0.127	0.169	BQL

Tabla 23

Besilato de SRR G-1	LLOQ	0.100	ng/ml
Plasma PO (10 mg/kg)	ULOQ	300	ng/ml
	Conc. (ng/ml)		
Tiempo (h)	R4	R5	R6
0.500	39.2	35.2	34.1
1.00	43.9	42.0	44.5
2.00	28.5	30.6	32.3
4.00	20.0	16.7	19.5
8.00	8.17	5.78	6.18
24.0	0.837	0.668	0.647

Tabla 24

Napsilato de SRR G-1	LLOQ	0.100	ng/ml
Plasma PO (10 mg/kg)	ULOQ	300	ng/ml
	Conc. (ng/ml)		
Tiempo (h)	R7	R8	R9
0.500	62.2	50.6	22.6
1.00	81.9	67.5	33.2
2.00	46.6	39.9	24.3
4.00	14.6	14.0	15.6
8.00	5.45	6.09	3.97
24.0	0.641	0.558	0.435

Ejemplo 7: Toxicología ADME de SRR G-1 y RSS G-1

Toxicología ADME: Absorción *in vitro*

5 Transportador de fármaco (inhibición fluorométrica)

El porcentaje de control se calculó usando la ecuación siguiente. El porcentaje de inhibición se calculó restando el porcentaje de control de 100. El valor de CI_{50} (concentración que provoca la inhibición semimáxima del valor de control) se determinó mediante análisis de regresión no lineal de la curva de concentración-respuesta usando la ecuación de Hill.

$$\text{Control (\%)} = \frac{\text{Compuesto} - \text{Fondo}}{\text{T1} - \text{Fondo}} * 100$$

15 El compuesto es la lectura individual en presencia del compuesto de ensayo. T1 es la lectura media en ausencia del compuesto de ensayo. El fondo (para P-gp y BCRP) es la lectura media en presencia de la concentración eficaz más

alta del inhibidor de referencia. El fondo (para OATP1B1, OATP1B3, OATP1, OATT3 y OCT2) es la lectura media en ausencia tanto del compuesto de ensayo como del sustrato.

Toxicología ADME: Metabolismo *in vitro*

Inhibición del citocromo P450 (detección por HPLC-UV/VIS y HPLC-EM/EM)

Se registraron las áreas de los picos correspondientes al metabolito de cada sustrato. El porcentaje de actividad de control se calculó después comparando el área del pico obtenida en presencia del compuesto de ensayo con la obtenida en ausencia del compuesto de ensayo. Posteriormente, se calculó el porcentaje de inhibición restando el porcentaje de actividad de control de 100 para cada compuesto. Los valores de CI_{50} (concentración que produce una inhibición semimáxima de los valores de control) se determinaron mediante análisis de regresión no lineal de la curva de concentración-respuesta usando el ajuste de curva de la ecuación de Hill.

Resultados de inhibición del transportador - Cuando se sometió a ensayo con 10 μ M de SRR G-1 o RSS G-1, los siguientes transportadores se inhibieron más del 50%. Para SRR G-1: OATP1B1 82,5%. Para RSS G-1: OCT2 - 53,2%, OATP1B1 - 91,2%, y OATP1B3 - 74,3%.

Resultados de inhibición del citocromo P450 - Cuando se sometieron a ensayo con 10 μ M de SRR G-1 o RSS G-1, los siguientes se inhibieron más del 50%. Para SRR G-1: CYP2D6 - 74,3% y CYP2C8 - 66,7%. Para RSS G-1: CYP2C9 - 50,4%.

Resultados de inducción de citocromo P450 - Se incubaron hepatocitos de tres líneas celulares humanas diferentes con SRR G-1 o RSS G-1 a 1 μ M, 10 μ M y 100 μ M. Para SRR G-1: CYP1A2 se indujo tanto a 1 μ M como a 10 μ M en solo 1 de las 3 líneas celulares y CYP3A4 se indujo a solo 10 μ M en 2 de las 3 líneas celulares. Para RSS G-1: CYP1A2 se indujo tanto a 10 μ M como a 100 μ M en 2 de las 3 líneas celulares.

Ejemplo 8: Ensayos de selectividad fuera de diana

Modulación con AMPc de GPCR

Manipulación de células - Se expandieron líneas celulares de cAMP Hunter a partir de reservas de congelador según procedimientos convencionales. Las células se sembraron en un volumen total de 20 μ M en microplacas de 384 pocillos de pared blanca y se incubaron a 37°C durante el tiempo apropiado antes del análisis. La modulación de AMPc se determinó usando el ensayo DiscoverX HitHunter cAMP XS+.

Formato de agonista Gs - Para la determinación del agonista, las células se incubaron con la muestra para inducir la respuesta. Se aspiró el medio de las células y se reemplazó por 15 μ l de reactivo HBSS/Hepes 10 mM:cAMP XS+ Ab 2:1. Se realizó la dilución intermedia de las soluciones madre de la muestra para generar 4X muestra en tampón de ensayo. Se añadieron 4,5 μ l de 4X muestra a las células y se incubaron a 37°C o temperatura ambiente durante 30 o 60 minutos. La concentración final del vehículo de ensayo fue del 1%.

Formato de agonista Gi - Para la determinación del agonista, las células se incubaron con la muestra en presencia de CE_{80} de forskolina para inducir la respuesta. Se aspiró el medio de las células y se reemplazó por 15 μ l de reactivo HBSS/Hepes 10 mM:cAMP XS+ Ab 2:1. Se realizó la dilución intermedia de las soluciones madre de la muestra para generar 4X muestra en tampón de ensayo que contenía 4X CE_{80} de forskolina. Se añadieron 4,5 μ l de 4X muestra a las células y se incubaron a 37°C o temperatura ambiente durante 30 o 60 minutos. La concentración final del vehículo de ensayo fue del 1%.

Formato de antagonista - Para la determinación del antagonista, las células se preincubaron con la muestra seguida de exposición al agonista en la concentración CE_{80} . Se aspiró el medio de las células y se reemplazó por 10 μ l de reactivo de HBSS/Hepes:cAMP XS+ Ab 1:1. Se añadieron 5 μ l de 4X compuesto a las células y se incubaron a 37°C o temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 4,5 μ l de 4X CE_{80} de agonista a las células y se incubó a 37°C o temperatura ambiente durante 30 o 60 minutos. Para GPCR acoplados a Gi, se incluyó CE_{80} de forskolina.

Detección de la señal - Después de la incubación apropiada del compuesto, la señal del ensayo se generó por medio de la incubación con 20 μ l de cóctel de lisis cAMP XS + ED/CL durante una hora seguida de incubación con 20 μ l de reactivo cAMP XS + EA durante tres horas a temperatura ambiente. Las microplacas se leyeron después de la generación de la señal con un instrumento PerkinElmer Envision™ para la detección de señales quimioluminiscentes.

Análisis de datos - La actividad del compuesto se analizó usando el conjunto de análisis de datos CBIS (ChemGenetics, CA). Para los ensayos en modo agonista Gs, el porcentaje de actividad se calculó usando la fórmula siguiente: % de actividad = $100\% \times (RLU \text{ media de la muestra de ensayo} - RLU \text{ media de control de vehículo}) / (RLU \text{ media del control MAX} - RLU \text{ media de control de vehículo})$. Para los ensayos en modo antagonista Gs, se calculó el porcentaje de inhibición usando la fórmula siguiente: % de inhibición = $100\% \times (1 - (RLU \text{ media de la muestra de ensayo} - RLU \text{ media de control de vehículo}) / (RLU \text{ media de control } CE_{80} - RLU \text{ media de control del vehículo}))$. Para

los ensayos en modo agonista Gi, el porcentaje de actividad se calculó usando la fórmula siguiente: % Actividad = $100\% \times (1 - (\text{RLU media de la muestra de ensayo} - \text{RLU media de control MAX}) / (\text{RLU media de control de vehículo} - \text{RLU media de control MAX}))$. Para ensayos en modo antagonista Gi o alostérico negativo, se calculó el porcentaje de inhibición usando la fórmula siguiente: % de inhibición = $100\% \times (\text{RLU media de la muestra de ensayo} - \text{RLU media de control CE}_{80}) / (\text{RLU media de control positivo de forskolina} - \text{RLU media de control CE}_{80})$. Para los cribados primarios, el porcentaje de respuesta se limitó al 0% o 100% en los casos en los que el porcentaje de respuesta calculado devolvió un valor negativo o un valor superior a 100, respectivamente.

Movilización del calcio

Manipulación de células - Se expandieron líneas celulares a partir de reservas de congelador según procedimientos convencionales. Las células (10.000 células/pocillo) se sembraron en un volumen total de 50 µl (200 células/l) en microplacas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina, de fondo transparente, de paredes negras y se incubaron a 37°C durante el tiempo apropiado antes del ensayo. La concentración de DMSO para todas las lecturas es ≤ 0,2%.

Carga de colorante - los ensayos se realizaron en 1X tampón de carga de colorante que consistía en 1X colorante (kit DiscoverX, Calcium No WashPLUS, N° de catálogo 90-0091), 1X aditivo A y probenecid 2,5 mM en HBSS/Hepes 20 mM. Se preparó probenecid nuevo. Las células se cargaron con colorante antes del ensayo. Se aspiró el medio de las células y se reemplazó por 25 µl de tampón de carga de colorante. Las células se incubaron durante 45 minutos a 37°C y después 20 minutos a temperatura ambiente.

Formato de agonista - Para la determinación del agonista, las células se incubaron con la muestra para inducir la respuesta. Después de la carga de colorante, las células se retiraron de la incubadora y se añadieron 25 µl de 2X compuesto en HBSS/Hepes 20 mM usando un FLIPR Tetra (MDS). Se añadió el compuesto y se midió la actividad agonista en un FLIPR Tetra. La movilización del calcio se monitorizó durante 2 minutos con una lectura basal de 5 segundos.

Formato de antagonista - Las células se preincubaron con la muestra, se cargaron con colorante, se movieron al FLIPR Tetra (MDS) y después se desafiaron con un agonista a la concentración de CE₈₀. La movilización de calcio se monitorizó durante 2 minutos con una lectura basal de 5 segundos.

Análisis de datos - lectura FLIPR - El área bajo la curva se calculó durante la lectura completa de dos minutos. La actividad del compuesto se analizó usando el conjunto de análisis de datos CBIS (ChemGenetics, CA). Para los ensayos en modo agonista, el porcentaje de actividad se calculó usando la fórmula siguiente: % de actividad = $100\% \times (\text{RFU media de la muestra de ensayo} - \text{RFU media de control de vehículo}) / (\text{RFU media de ligando de control MAX} - \text{RFU media de control de vehículo})$. Para los ensayos en modo antagonista, se calculó el porcentaje de inhibición usando la fórmula siguiente: % de inhibición = $100\% \times (1 - (\text{RFU media de la muestra de ensayo} - \text{RFU media de control de vehículo}) / (\text{RFU media de control CE}_{80} - \text{RFU media de control del vehículo}))$. Para los cribados primarios, el porcentaje de respuesta se limitó al 0% o 100% en los casos en los que el porcentaje de respuesta calculado devolvió un valor negativo o un valor superior a 100, respectivamente.

Receptor nuclear de hormonas

Manipulación de células - Se expandieron líneas celulares PathHunter NHR a partir de reservas de congelador según procedimientos estándar. Las células se sembraron en un volumen total de 20 µl en microplacas de 384 pocillos de pared blanca y se incubaron a 37°C durante el tiempo apropiado antes del ensayo. Los medios de ensayo contenían suero filtrado con carbón vegetal-dextrano para reducir el nivel de hormonas presentes.

Formato de agonista - Para la determinación del agonista, las células se incubaron con la muestra para inducir una respuesta. Se realizó la dilución intermedia de las soluciones madre de la muestra para generar 5X muestra en tampón de ensayo. Se añadieron 3,5 µl de 5X muestra a las células y se incubaron a 37°C o temperatura ambiente durante 3-16 horas. La concentración final del vehículo de ensayo fue del 1%.

Formato de antagonista - Para la determinación del antagonista, las células se preincubaron con antagonista seguido de exposición al agonista en la concentración de CE₈₀. Se realizó la dilución intermedia de las soluciones madre de la muestra para generar 5X muestra en tampón de ensayo. Se añadieron 3,5 µl de 5X muestra a las células y se incubaron a 37°C o temperatura ambiente durante 60 minutos. La concentración de vehículo fue del 1%. Se añadieron 4,5 µl de 6X CE₈₀ de agonista en tampón de ensayo a las células y se incubó a 37°C o temperatura ambiente durante 3-16 horas.

Detección de la señal - La señal de ensayo se generó por medio de una única adición de 12,5 o 15 µl (50% v/v) de cóctel de reactivos de detección PathHunter, seguida de una incubación de una hora a temperatura ambiente. Las microplacas se leyeron después de la generación de la señal con un instrumento PerkinElmer Envision™ para la detección de señales quimioluminiscentes.

Análisis de datos - La actividad del compuesto se analizó usando el conjunto de análisis de datos CBIS (ChemGenetics, CA). Para los ensayos en modo agonista, el porcentaje de actividad se calculó usando la siguiente fórmula: % de actividad = $100\% \times (\text{RLU media de la muestra de ensayo} - \text{RLU media de control de vehículo}) / (\text{RLU media de ligando de control MAX} - \text{RLU media de control de vehículo})$. Para los ensayos en modo antagonista, se calculó el porcentaje de inhibición usando la siguiente fórmula: % de inhibición = $100\% \times (1 - (\text{RLU media de la muestra de ensayo} - \text{RLU media de control de vehículo}) / (\text{RLU media de control CE}_{80} - \text{RLU media de control del vehículo}))$. Obsérvese que para ensayos seleccionados, la respuesta del ligando produce una disminución en la actividad del receptor (agonista inverso con una diana constitutivamente activa). Para esos ensayos, la actividad agonista inversa se calculó usando la siguiente fórmula: % de actividad agonista inversa = $100\% \times ((\text{RLU media de control de vehículo} - \text{RLU media de la muestra de ensayo}) / (\text{RLU media de control de vehículo} - \text{RLU media de control MAX}))$. Para los cribados primarios, el porcentaje de respuesta se limitó al 0% o 100% en los casos en los que el porcentaje de respuesta calculado devolvió un valor negativo o un valor superior a 100, respectivamente.

Ensayos de unión con KINOMEScan

Expresión de proteínas - Para la mayoría de los ensayos, se cultivaron cepas de fago T7 marcadas con cinasa en paralelo en bloques de 24 pocillos en un huésped de *E. coli* derivado de la cepa BL21. Se cultivaron *E. coli* hasta la fase logarítmica y se infectaron con el fago T7 a partir de una reserva congelada (multiplicidad de infección = 0,4) y se incubaron con agitación a 32°C hasta la lisis (90-150 minutos). Los lisados se centrifugaron (6.000 x g) y se filtraron (0,2 µm) para eliminar los residuos celulares. Las quinasas restantes se produjeron en células HEK-293 y posteriormente se marcaron con ADN para la detección por qPCR.

Producción de ligando de captura - Se trataron perlas magnéticas recubiertas con estreptavidina con ligandos de molécula pequeña biotinilados durante 30 minutos a temperatura ambiente para generar resinas de afinidad para ensayos de quinasas. Las perlas conjugadas con ligando se bloquearon con exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (SeaBlock (Pierce), BSA al 1%, Tween 20 al 0,05%, DTT 1 mM) para eliminar el ligando no unido y para reducir la unión no específica a fagos.

Ensamblaje de la reacción de unión - Las reacciones de unión se ensamblaron combinando quinasas, perlas de afinidad conjugadas con ligandos y compuestos de ensayo en 1X tampón de unión (SeaBlock al 20%, 0,17X PBS, Tween 20 al 0,05%, DTT 6 mM). Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 384 pocillos en un volumen final de 0,02 ml. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y las perlas de afinidad se lavaron con tampón de lavado (1x PBS, Tween 20 al 0,05%). Las perlas se resuspendieron después en tampón de elución (1x PBS, Tween 20 al 0,05%, ligando de afinidad no biotinilado 0,5 µM) y se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La concentración de quinasas en los eluatos se midió por qPCR.

Detección de la señal - La concentración de quinasas en los eluatos se midió por qPCR. Las reacciones de qPCR se ensamblaron añadiendo 2,5 µl de eluato de quinasas a 7,5 µl de mezcla maestra de qPCR que contenía cebadores de amplicón 0,15 µM y sonda de amplicón 0,15 µM. El protocolo de qPCR consistió en un inicio en caliente de 10 minutos a 95°C, seguido de 35 ciclos de 95°C durante 15 segundos, 60°C durante 1 minuto.

Análisis de datos - Cálculo del porcentaje de respuesta

$$\left(\frac{\text{señal de compuesto de ensayo} - \text{señal de control positivo}}{\text{señal de compuesto negativo} - \text{señal de control positivo}} \right) \times 100$$

Compuesto de ensayo = SRR G-1

Control negativo = DMSO (100% de Ctrl)

Control positivo = compuesto de control (0% de Ctrl)

El porcentaje de control se convirtió en el porcentaje de respuesta usando la fórmula: porcentaje de respuesta = (100 - porcentaje de control). Para los cribados primarios, el porcentaje de respuesta se limitó al 0% o 100% en los casos en los que el porcentaje de respuesta calculado devolvió un valor negativo o un valor superior a 100, respectivamente.

Análisis de datos - Constantes de unión (Kd)

Las constantes de unión (Kd) se calcularon con una curva de dosis-respuesta estándar usando la ecuación de Hill:

$$\text{Respuesta} = \text{Fondo} + \left(\frac{\text{Señal} - \text{Fondo}}{1 + \left(K_{50} \frac{\text{Pendiente de Hill}}{\text{Dosis}} \right)^{\text{Pendiente de Hill}}} \right)$$

La pendiente de Hill se ajustó a -1.

- 5 Las curvas se ajustaron usando un ajuste no lineal por mínimos cuadrados con el algoritmo de Levenberg-Marquardt.

Ensayos de canales iónicos

- 10 Manipulación de células - Se expandieron líneas celulares a partir de reservas de congelador según procedimientos convencionales. Las células se sembraron en un volumen total de 20 µl en microplacas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina, de fondo transparente, de paredes negras y se incubaron a 37°C durante el tiempo apropiado antes del ensayo.
- 15 Carga de colorante - Los ensayos se realizaron en 1X tampón de carga de colorante que consistía en 1X colorante y probenecid 2,5 mM cuando correspondiera. Se preparó probenecid fresco. Las células se cargaron con colorante antes del ensayo. Las células se incubaron durante 30-60 minutos a 37°C.

- 20 Formato de agonista/abridor - Para la determinación del agonista, las células se incubaron con la muestra para inducir la respuesta. Se realizó una dilución intermedia de las soluciones madre de la muestra para generar 2 - 5X muestra en tampón de ensayo. Se añadieron 10-25 µl de 2 - 5X muestra a las células y se incubaron a 37°C o temperatura ambiente durante 30 minutos. La concentración final del vehículo de ensayo fue del 1%.

- 25 Formato de antagonista/bloqueador - Para la determinación del antagonista, las células se preincubaron con la muestra. Se realizó una dilución intermedia de las soluciones madre de la muestra para generar una muestra 2 - 5X en tampón de ensayo. Después de la carga de colorante, las células se retiraron de la incubadora y se añadieron 10-25 µl de 2 - 5X muestra a las células en presencia de CE₈₀ de agonista cuando fuera apropiado. Las células se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad para equilibrar la temperatura de la placa. La concentración de vehículo fue del 1%.

- 30 Detección de la señal - La actividad del compuesto se midió en un FLIPR Tetra (MDS).

- Análisis de datos - La actividad del compuesto se analizó usando el conjunto de análisis de datos CBIS (ChemGenetics, CA). Para los ensayos en modo agonista, el porcentaje de actividad se calculó usando la fórmula siguiente: % de actividad = 100% x (RLU media de la muestra de ensayo - RLU media de control de vehículo) / (RLU media de ligando de control MAX - RLU media de control de vehículo). Para el antagonista, el porcentaje de inhibición se calculó usando la siguiente fórmula: % de inhibición = 100% x (1 - (RLU media de la muestra de ensayo - RLU media de control de vehículo) / (RLU media de control CE₈₀ - RLU media de control del vehículo)). Para los cribados primarios, el porcentaje de respuesta se limitó al 0% o 100% en los casos en los que el porcentaje de respuesta calculado devolvió un valor negativo o un valor superior a 100, respectivamente.

Ensayos de transportador

- 45 Manipulación de células - Se expandieron líneas celulares a partir de reservas de congelador según procedimientos convencionales. Las células se sembraron en un volumen total de 25 µl en microplacas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina, de fondo transparente, de paredes negras y se incubaron a 37°C durante el tiempo apropiado antes del ensayo.

- 50 Formato de bloqueador/antagonista - Después de la siembra en placas y de la incubación, se retiró el medio y se añadieron 25 µl de 1X compuesto en 1X HBSS/BAS al 0,1%. Los compuestos se incubaron con células a 37°C durante 30 minutos.

- 55 Carga de colorante - Los ensayos se realizaron en 1X tampón de carga de colorante que consistía en 1X colorante, 1X HBSS/Hepes 20 mM. Después de la incubación del compuesto, se añadieron 25 µl de 1X colorante a los pocillos. Las células se incubaron durante 30-60 minutos a 37°C.

Detección de la señal - Después de la incubación con colorante, las microplacas se transfirieron a un instrumento PerkinElmer Envision™ para la detección de señales de fluorescencia.

- 60 Análisis de datos - La actividad del compuesto se analizó usando el conjunto de análisis de datos CBIS (ChemGenetics, CA). Para los ensayos en modo bloqueador, se calculó el porcentaje de inhibición usando la siguiente fórmula: % de inhibición = 100% x (1 - (RLU media de la muestra de ensayo - RLU media de control de vehículo) /

(RLU media de control positivo- RLU media de control del vehículo)). Para los cribados primarios, el porcentaje de respuesta se limitó al 0% o 100% en los casos en los que el porcentaje de respuesta calculado devolvió un valor negativo o un valor superior a 100, respectivamente.

5 Ensayos enzimáticos

Preparaciones enzimáticas - Las preparaciones enzimáticas se obtuvieron de varios proveedores -AChE (R&D Systems), COX1 y COX2 (BPS Bioscience), MAOA (Sigma), PDE3A y PDE4D2 (Signal Chem).

- 10 Ensayos de actividad enzimática - Los ensayos enzimáticos determinan la actividad enzimática midiendo el consumo de sustrato o la producción de producto a lo largo del tiempo. Se usaron diferentes procedimientos de detección en cada ensayo enzimático para medir las concentraciones de sustratos y productos. AChE: La enzima y el compuesto de ensayo se preincubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de la adición del sustrato. Se añadieron acetiltiocolina y DTNB y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. La señal se detectó midiendo la
- 15 absorbancia a 405 nm. COX1 y COX2: Las reservas de enzimas se diluyeron en tampón de ensayo (Tris-HCl 40 mM, 1X PBS, fenol 0,5 mM, Tween-20 al 0,01% + Hematina 100 nM) y se dejaron equilibrar con compuestos a temperatura ambiente durante 30 minutos (incubación de unión). Se prepararon ácido araquidónico (1,7 µM) y Ampliflu Red (2,5 µM) y se dispensaron en una placa de reacción. Las placas se leyeron inmediatamente en un fluorímetro con la detección de emisión a 590 nm y la longitud de onda de excitación 544 nm. MAOA: La enzima y el compuesto de
- 20 ensayo se preincubaron durante 15 minutos a 37°C antes de la adición del sustrato. La reacción se inició mediante la adición de quinuramina y se incubó a 37°C durante 30 minutos. La reacción se terminó mediante la adición de NaOH. La cantidad de 4-hidroquiolina formada se determinó mediante lectura espectrofluorimétrica con la detección de emisión a 380 nm y la longitud de onda de excitación 310 nm. PDE3A y PDE4D2: La enzima y el compuesto de ensayo se preincubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de la adición del sustrato. Se añadió sustrato de
- 25 AMPc (a una concentración igual a CE_{80}) y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción enzimática se terminó mediante la adición de IBMX 9 mM. La señal se detectó usando el kit HitHunter® de detección de AMPc.

- 30 Detección de señal - Para cada ensayo, las microplacas se transfirieron a un instrumento PerkinElmer Envision™ y se leyeron tal como se describe.

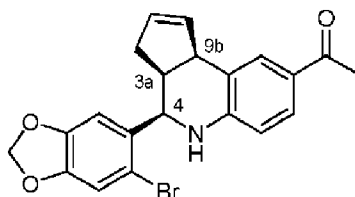
- Análisis de datos - La actividad del compuesto se analizó usando el conjunto de análisis de datos CBIS (ChemGenetics, CA). Para los ensayos de actividad enzimática, el porcentaje de inhibición se calculó usando la fórmula siguiente: % de inhibición = $100\% \times (1 - (RLU \text{ media de la muestra de ensayo} - RLU \text{ media del control de vehículo}) / (RLU \text{ media de control positivo} - RLU \text{ media del control del vehículo}))$. Para los cribados primarios, el porcentaje de respuesta se limitó al 0% o 100% en los casos en los que el porcentaje de respuesta calculado devolvió un valor negativo o un valor superior a 100, respectivamente.
- 35

Resultados de los ensayos de selectividad fuera de diana

- 40 Tanto SRR G-1 como RSS G-1 se sometieron a ensayo para determinar la selectividad contra objetivos fuera de diana potenciales en 78 ensayos en un formato de dosis-respuesta a concentraciones de hasta 10 µM. El SRR G-1 solo tenía una CI_{50} o CE_{50} medible en el receptor de cannabinoides 1 a 2,5 µM, HTR2B a 8,2 µM, OPRD1 a 0,87 µM, y OPRM1 a 6,68 µM. RSS G-1 solo tenía una CI_{50} o CE_{50} medible en receptor de cannabinoides 1 a 3,1 µM, ADRA2A a
- 45 2,07 µM, HTR1A a 2,1 µM y AR a 4,76 µM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-yl)etan-1-ona, o un derivado de la misma, en el que la pureza quiral de 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-yl)etan-1-ona, o un derivado de la misma, es del 90% o superior y en el que el derivado de la misma es una sal, un solvato, un hidrato o un cocrystal de la misma.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es cristalino tal como se evidencia por análisis XRPD o amorfo tal como se evidencia por análisis XRPD o una mezcla de material cristalino y amorfo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la pureza quiral de 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-yl)etan-1-ona, o el derivado de la misma, esta desprovista de su enantiomero opuesto.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la forma de 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-yl)etan-1-ona se selecciona de la forma A cristalina que se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 2θ ($\pm 0,20$) a 5,75, 20,54, 20,71, 21,25 y 21,86; la forma cristalina B que se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 2θ ($\pm 0,20$) a 13,98, 15,44, 19,67, 21,55 y 22,05; la forma cristalina C que se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 2θ ($\pm 0,20$) a 10,73, 12,77, 13,49, 16,09 y 20,60; es amorfa; o combinaciones de las mismas.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la forma cristalina de 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-yl)etan-1-ona se selecciona de la forma A cristalina que se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 2θ ($\pm 0,20$) a 5,75, 20,54, 20,71, 21,25 y 21,86; la forma cristalina B que se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 2θ ($\pm 0,20$) a 13,98, 15,44, 19,67, 21,55 y 22,05; la forma cristalina C que se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 2θ ($\pm 0,20$) a 10,73, 12,77, 13,49, 16,09 y 20,60; o combinaciones de las mismas.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que la forma cristalina de 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-yl)etan-1-ona es la forma cristalina A que se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 2θ ($\pm 0,20$) a 5,75, 20,54, 20,71, 21,25 y 21,86.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que la forma cristalina de 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-yl)etan-1-ona es la forma cristalina A que se caracteriza adicionalmente por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 2θ ($\pm 0,20$) a 5,75, 9,56, 10,53, 17,03, 20,54, 20,71, 21,25, 21,86, 24,67 y 28,06.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que la forma cristalina de 1-((3aS,4R,9bR)-4-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-yl)etan-1-ona es la forma cristalina A que se caracteriza adicionalmente por un patrón de XRPD que tiene picos expresados en grados 2θ ($\pm 0,20$) a 5,75, 9,56, 10,53, 10,81, 13,02, 14,66, 14,79, 16,23, 17,03, 20,54, 20,71, 21,25, 21,86, 24,67 y 28,06.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el derivado del mismo es una sal o un cocrystal.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el derivado del mismo se selecciona de sales o cocrystal formados con ácido bencenosulfónico, con ácido ($\pm$)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, con ácido etano-1,2-disulfónico, con ácido clorhídrico, con ácido metanosulfónico, con ácido naftaleno-2-sulfónico, con ácido naftaleno-1,5-disulfónico, con ácido sulfúrico, con ácido p-toluenosulfónico o combinaciones de los mismos.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que el derivado del mismo es una sal o un cocrystal formado con ácido bencenosulfónico.

12. El compuesto de la reivindicación 10, en el que el derivado del mismo es una sal o un cocrystal formado con ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico.

13. El compuesto de la reivindicación 10, en el que el derivado del mismo es una sal o un cocrystal formado con ácido naftaleno-2-sulfónico.
- 5 14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1, o el derivado del mismo, y un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. Una composición cosmética que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1, o el derivado del mismo, y un vehículo, adyuvante o excipiente cosméticamente aceptable.
- 10 16. El compuesto de la reivindicación 1, o el derivado del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita, en el que el procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o el derivado del mismo.
- 15 17. El compuesto o derivado del mismo para su uso según la reivindicación 16, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en cáncer, endometritis, prostatitis, síndrome de ovario poliquístico, incontinencia urinaria, trastornos relacionados con hormonas, trastornos de audición, sofocos, sudoración profusa, hipertensión, apoplejía, isquemia, infarto de miocardio, cardiomiopatía dilatada, obesidad, resistencia a la insulina, osteoporosis, aterosclerosis, síntomas de menopausia, inflamación, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos linfoproliferativos, trastornos mieloproliferativos, eosinofilia, histiocitosis, hemoglobinuria paroxística nocturna, mastocitosis sistémica, trombosis venosa, embolias, depresión, insomnio, ansiedad, neuropatía, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, enfermedad renal proteinúrica, enfermedad vascular y atrofia tímica.
- 20 18. Un procedimiento para prevenir o reducir la probabilidad de embarazo después del coito que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la reivindicación 14.
- 25 19. El compuesto o derivado del mismo para su uso según la reivindicación 16, en el que el sujeto es un ser humano o un animal.
- 30 20. El compuesto de la reivindicación 1, o el derivado del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la diabetes tipo 2 en un sujeto que lo necesita, en el que el procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o el derivado del mismo.
- 35 21. El compuesto o derivado del mismo para su uso según la reivindicación 17, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cánceres del aparato reproductor, cánceres dependientes de hormonas, leucemia, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de mama, carcinoma de ovario, cáncer endometrial, carcinosarcoma uterino, cáncer de estómago, cáncer rectal, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer uterino, cáncer cervical, cáncer de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer de cerebro/SNC, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de garganta, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, mieloma múltiple, melanoma, leucemia aguda, leucemia linfocítica, leucemia de células pilosas, leucemia mielógena aguda, sarcoma de Ewing, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, coriocarcinoma, rhabdomyosarcoma, tumor de Wilms, neuroblastoma, cáncer de boca/faringe, cáncer del esófago, cáncer de laringe, cáncer de riñón, linfoma de Burkitt, sarcoma, angiosarcoma, glioblastoma, meduloblastoma, astrocitoma y carcinoma de células de Merkel.
- 40 22. El compuesto de la reivindicación 1, o el derivado del mismo, para su uso en un procedimiento para aumentar, o prevenir o revertir la pérdida de pigmentación de la piel en un sujeto que lo necesita, en el que el procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o el derivado del mismo.
- 45 23. El compuesto de la reivindicación 1, o el derivado del mismo, para su uso en un procedimiento de protección cutánea en un sujeto que lo necesita, en el que el procedimiento comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o el derivado del mismo.
- 50 24. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en un agente antiobesidad, un agente de inmunoterapia, un agente quimioterapéutico, un inhibidor de quinasa dirigido, un inhibidor de histona desacetilasa, un agente antiinfeccioso, un inhibidor de bromodominio y combinaciones de los mismos.
- 55 25. El compuesto o derivado del mismo para su uso según la reivindicación 17, en el que el cáncer o las células que provocan, o están involucradas en, la enfermedad o trastorno expresan GPER.
- 60 26. El compuesto de la reivindicación 1, o el derivado del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir el cáncer, prevenir la recurrencia del cáncer, o inhibir la progresión del cáncer en un sujeto que lo necesita, en el que el procedimiento comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o el derivado del mismo.
- 65

Diagrama de elipsoides de desplazamiento atómico de solvato de diclorometano de SRR G1.

Los átomos que no son hidrógeno se representan mediante elipsoides térmicos anisotrópicos de una probabilidad del 50%.

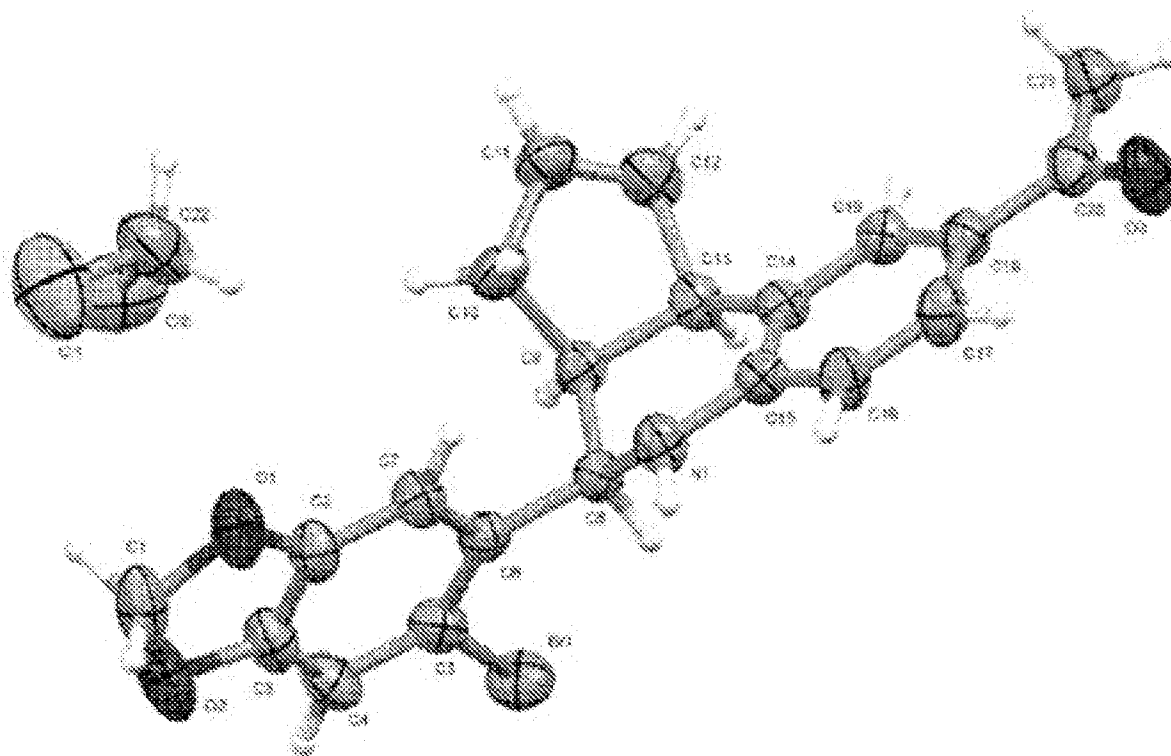


FIG. 1

Diagrama de empaquetamiento visto a lo largo del eje cristalográfico a

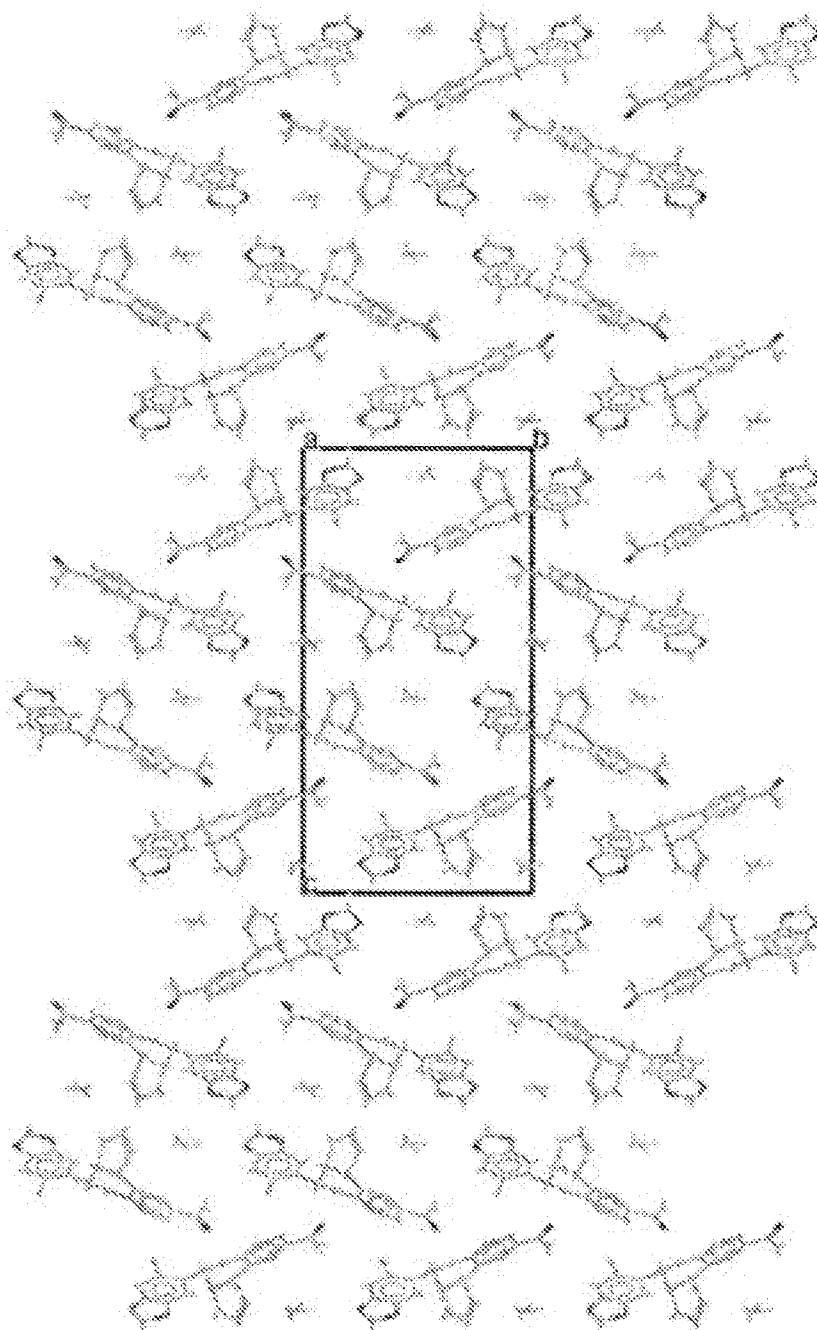


FIG. 2

Diagrama de empaquetamiento visto a lo largo del eje cristalográfico b

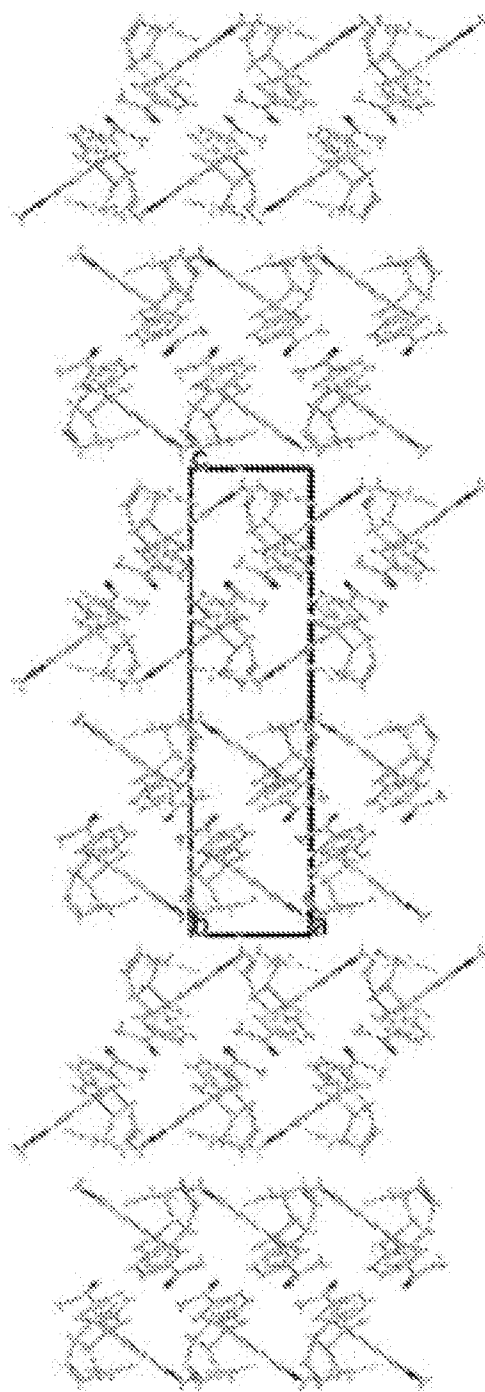


FIG. 3

Diagrama de empaquetamiento visto a lo largo del eje cristalográfico c

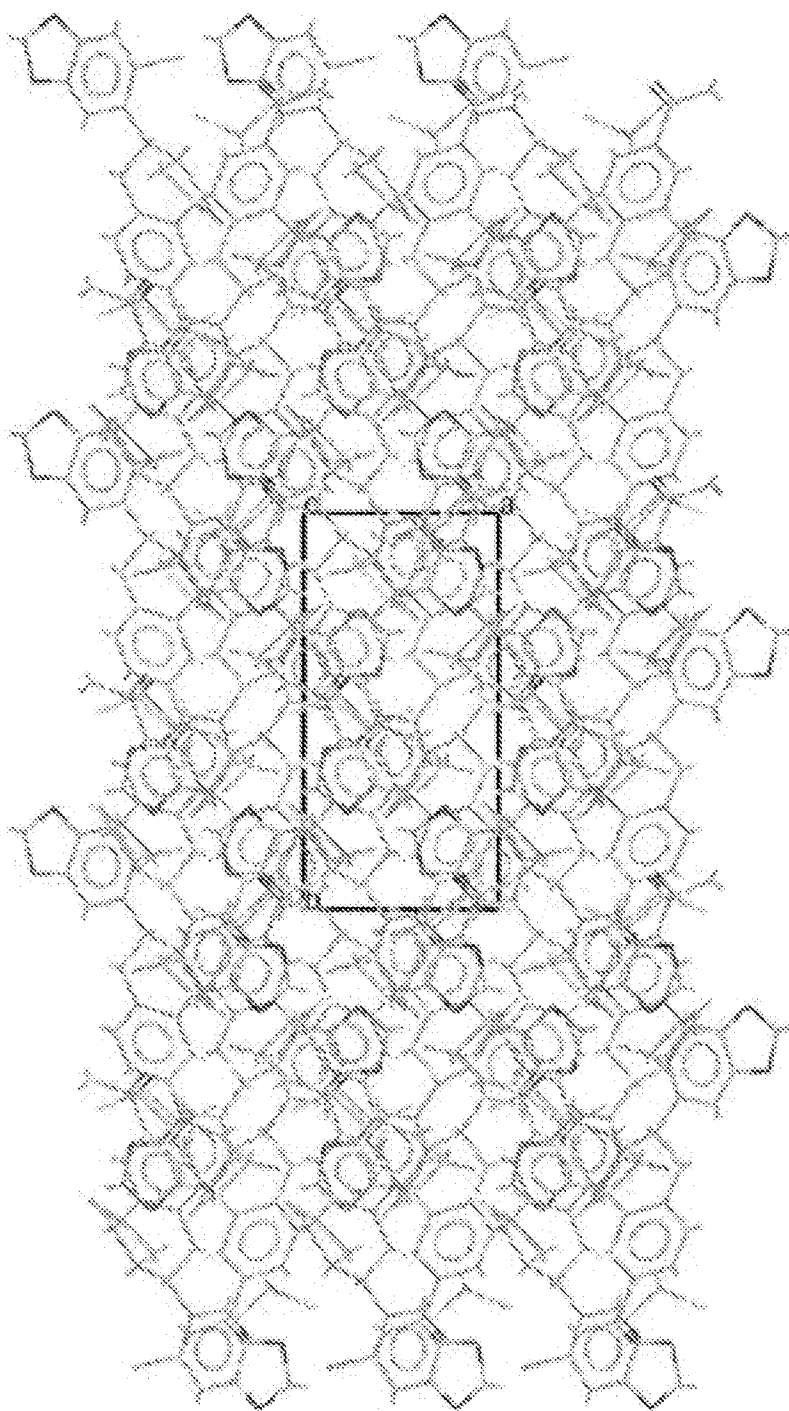


FIG. 4

Red de enlaces de hidrógeno unidimensional

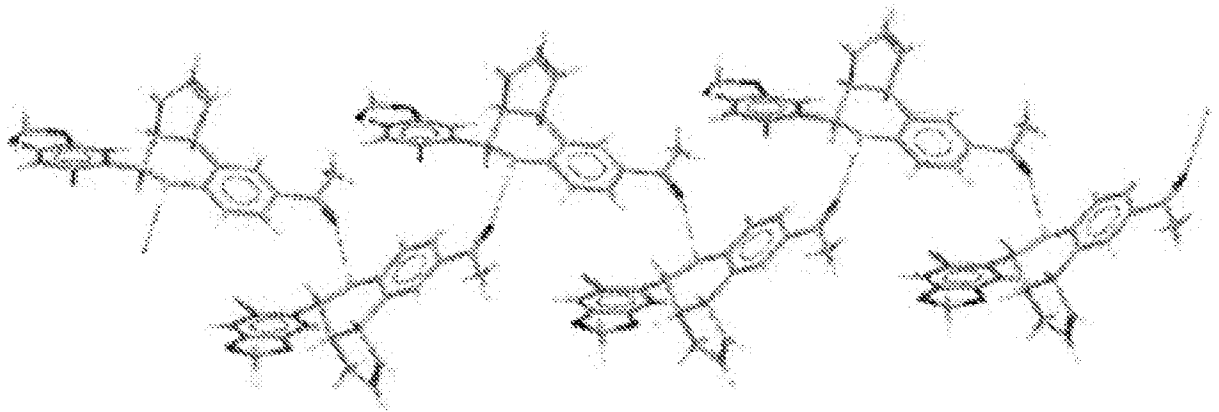


FIG. 5

Centros quirales marcados

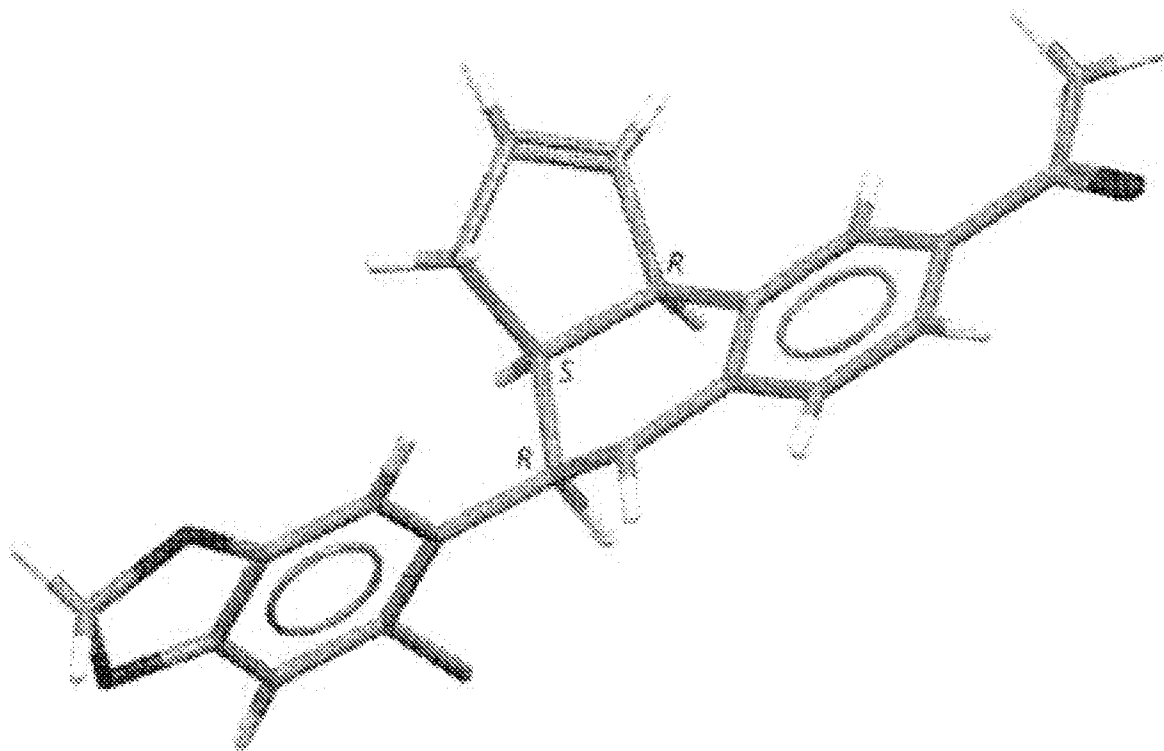


FIG. 6

Patrón de polvo de rayos X de solvato de diclorometano de SRR G-1 calculado

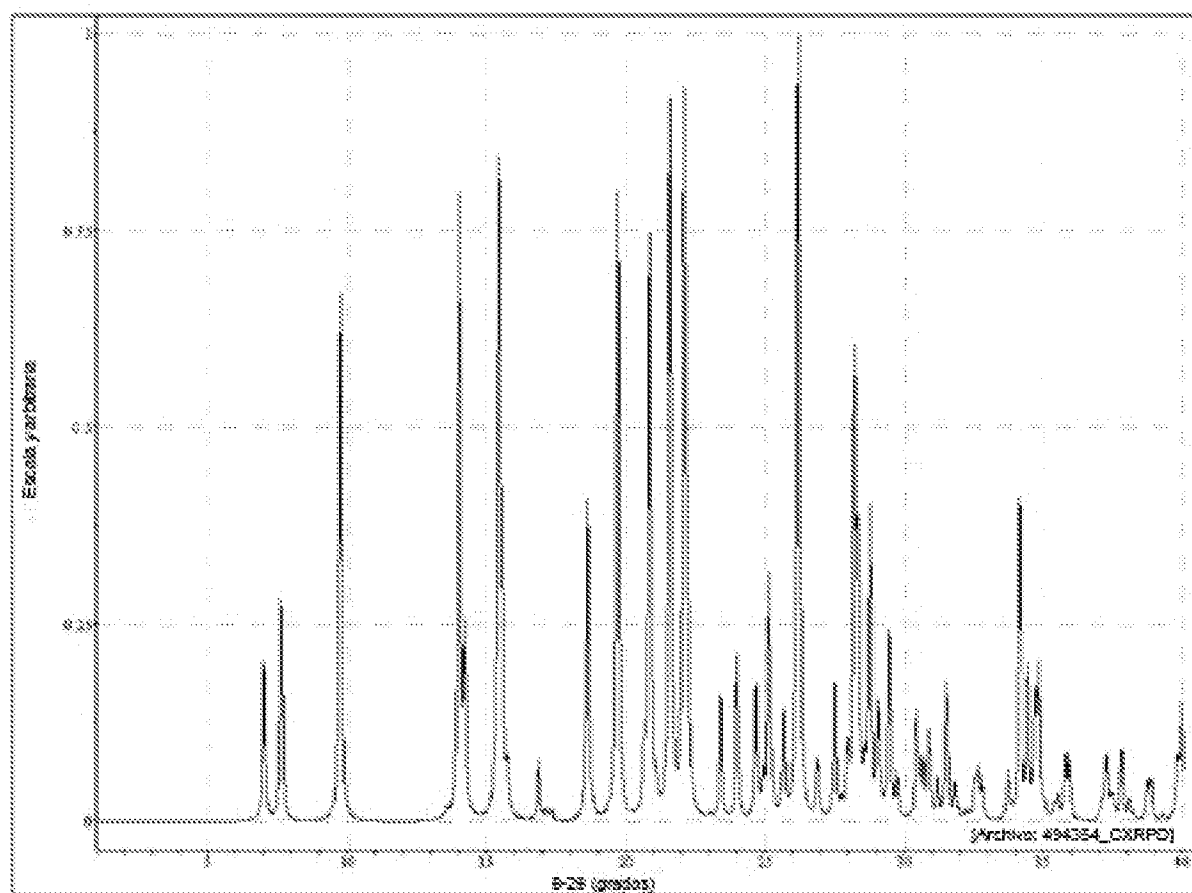
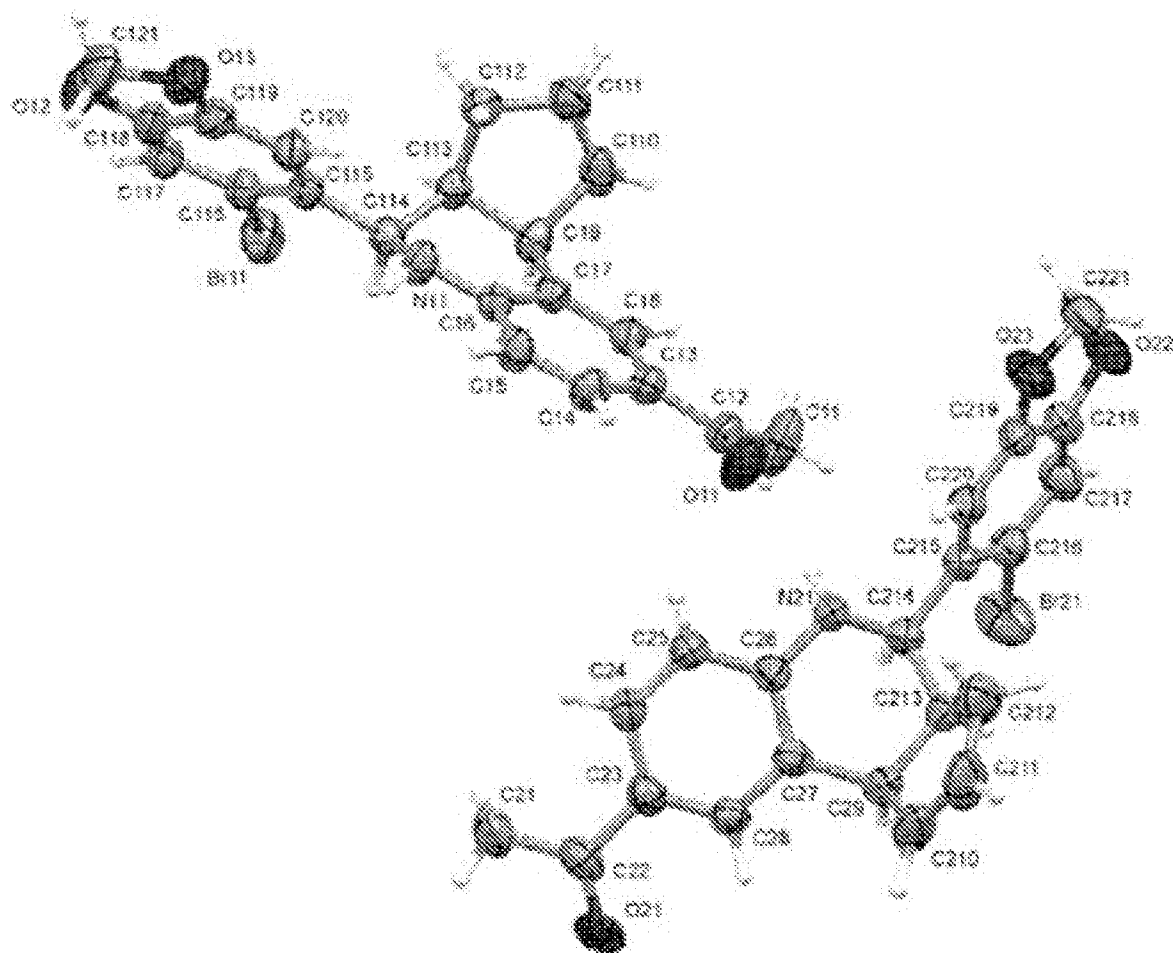


FIG. 7

Diagrama de alótropos de desplazamiento atómico de la forma A de SPR G-1

La forma A de SRR G-1 es anhidra. Los átomos que no son hidrógeno se representan mediante elipsoides térmicos anisotrópicos de una probabilidad del 55%. Esta estructura contiene tres centros quirales ubicados en C114 (C214), C113 (C213) y C19 (C29) con enlaces en la configuración *R*, *S* y *R*, respectivamente.



PAGE 34

Patrones de XRPD calculados y experimentales para la forma A de SRR G-1

De arriba a abajo:

Patrón experimental de la forma A de SRR G-1

Patrón de polvo calculado a partir de la forma A del cristal anhidro de SRR G-1

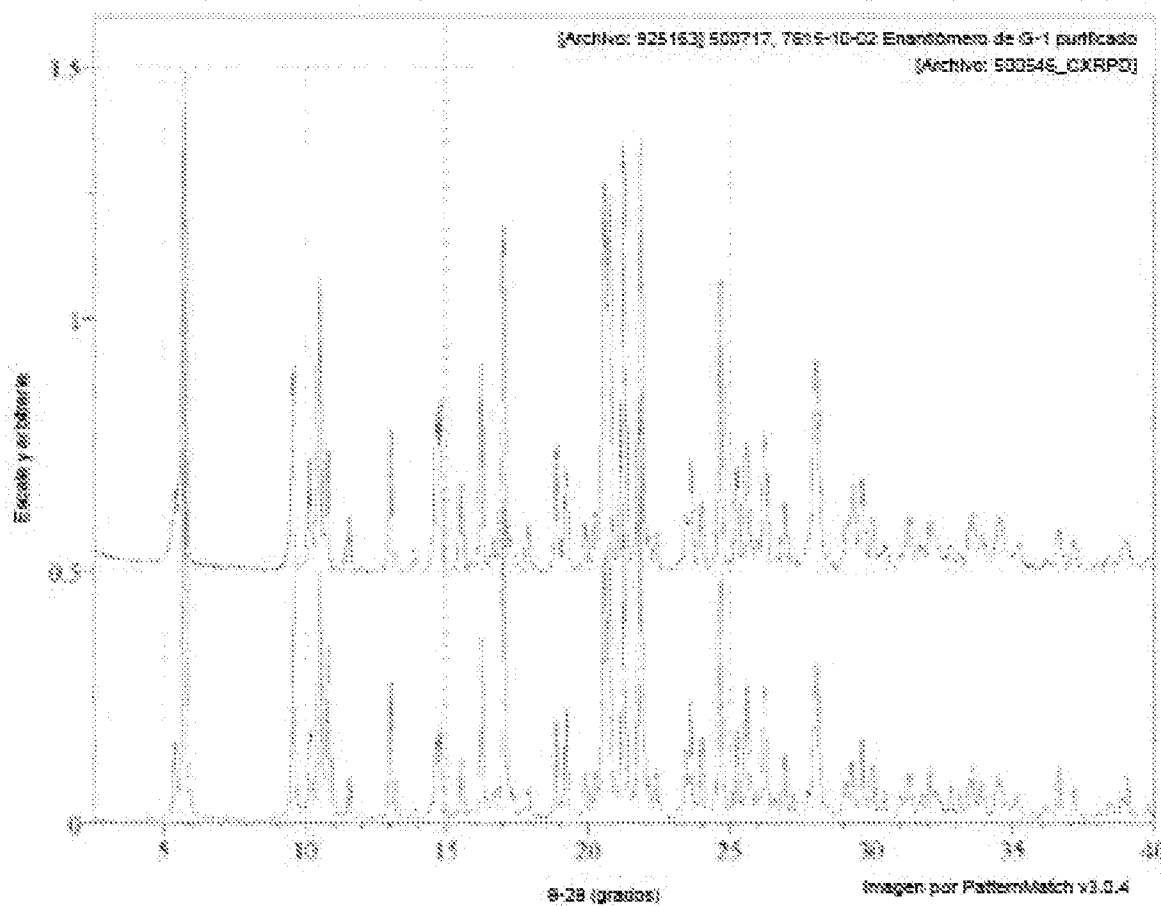


FIG. 9

Patrones de XRPD para las formas A, B y C de SRR G-1

De arriba a abajo:

Forma A de SRR G-1, forma anhidra estable

Forma B de SRR G-1, monosolvato de CDCl₃

Forma C de SRR G-1, desolvato metaestable,

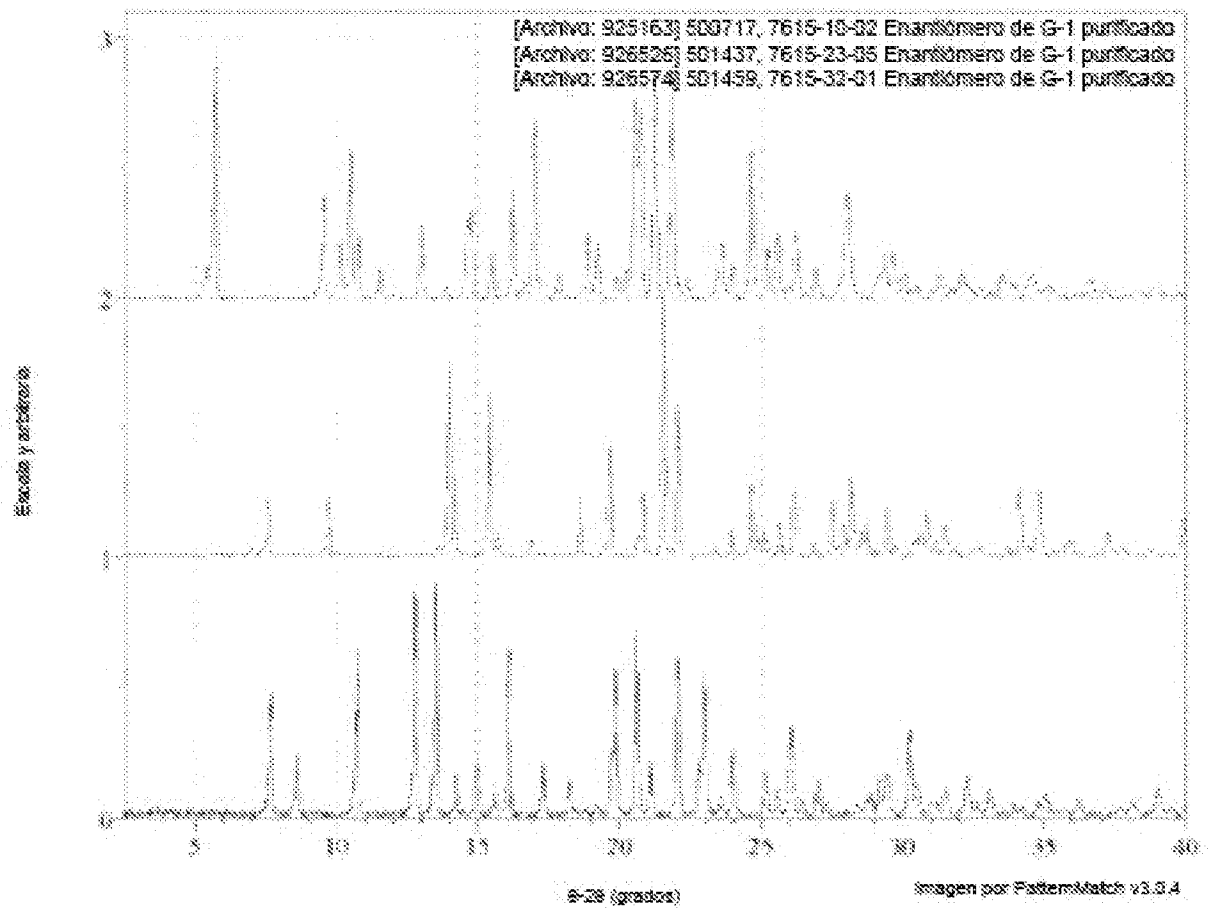


FIG. 10

Termogramas para la forma A de SRR G-1

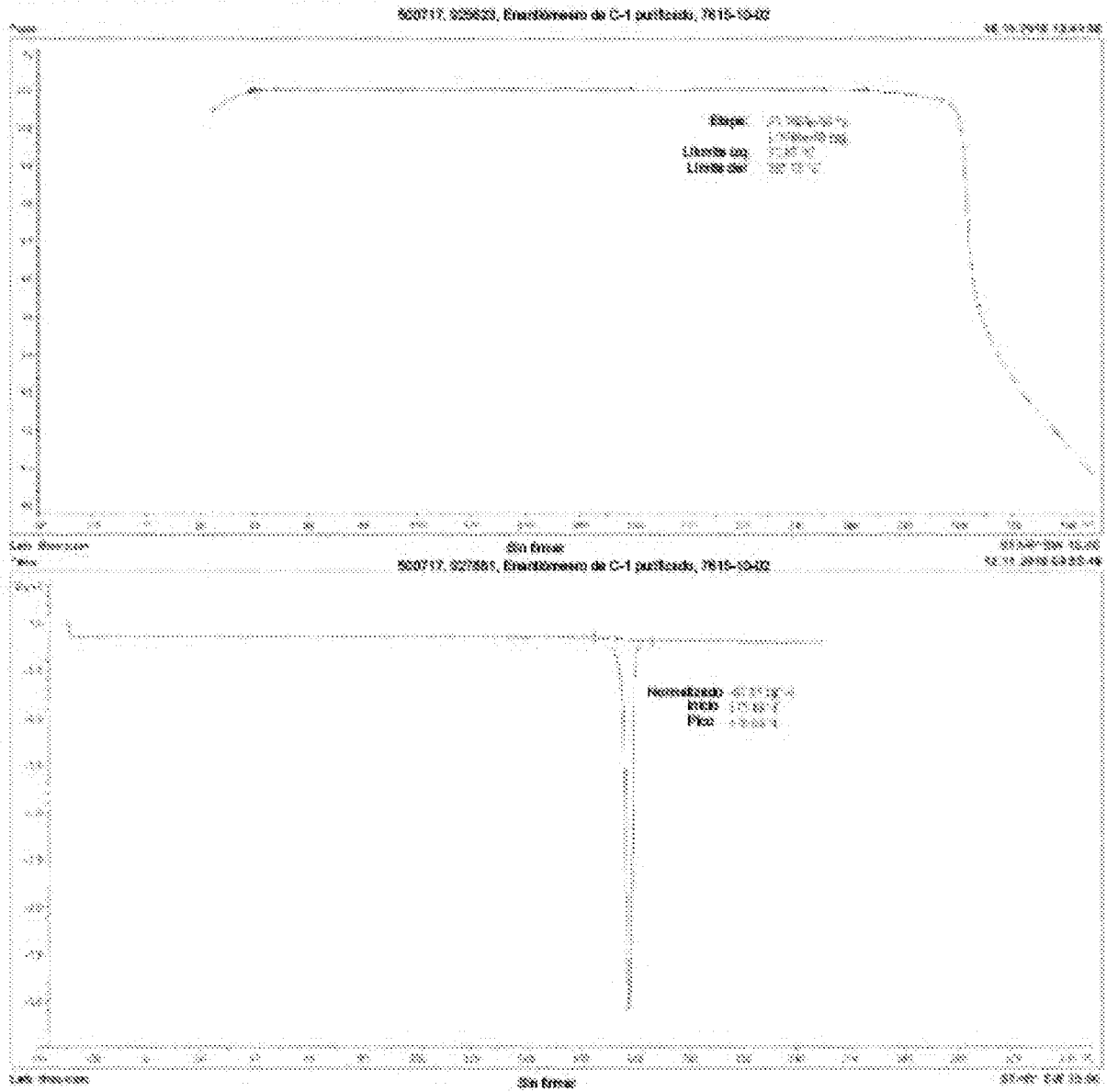


FIG. 11

isoterma DVS para la forma A de SRR G-1

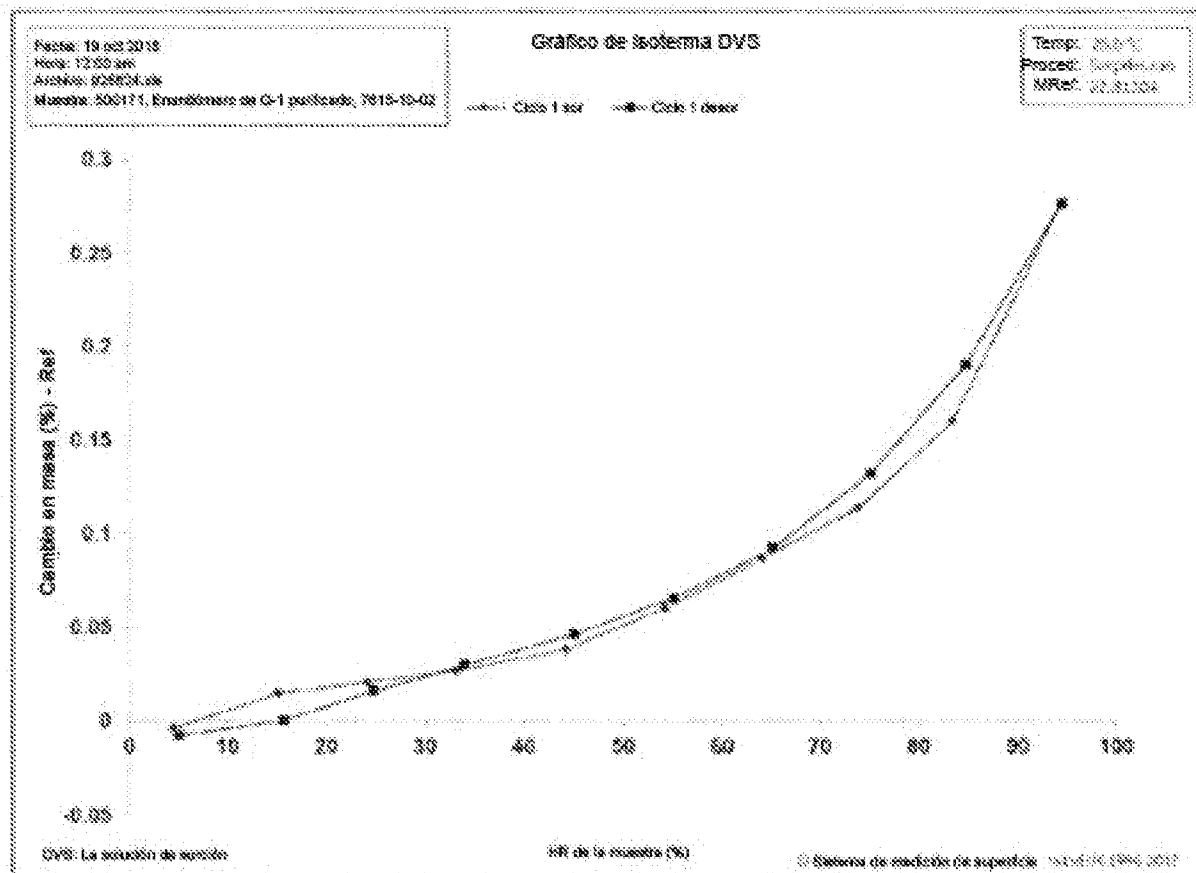
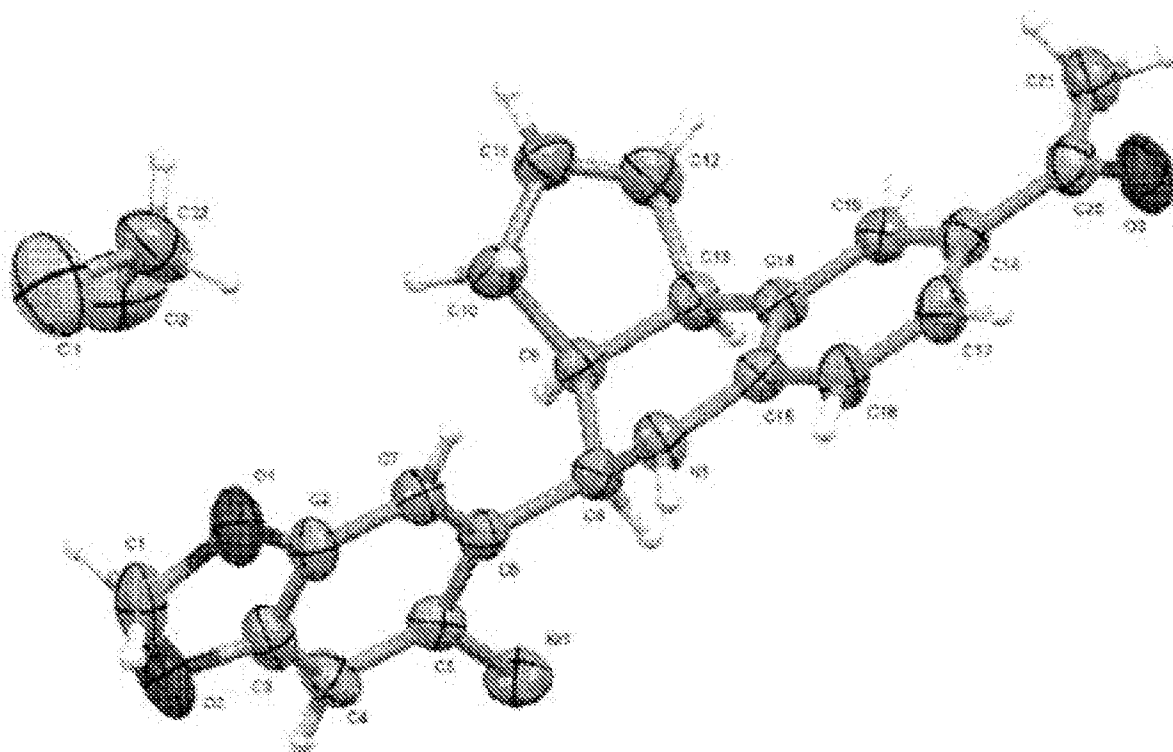


FIG. 12

Diagrama de elipsoides de desplazamiento atómico de la forma B de SRR G-1

La forma B de SRR G-1 es un monosolvato de diclorometano. Los átomos que no son hidrógeno se representan mediante elipsoides térmicos anisotrópicos de una probabilidad del 50%. Esta estructura contiene tres centros quirales ubicados en C8, C9 y C13 con enlaces en la configuración *R*, *S* y *R*, respectivamente.

**FIG. 13**

Patrones de XRPD calculados y experimentales para la forma B de SRR G-1

De arriba a abajo:

Patrón experimental de la forma B de SRR G-1

Patrón calculado a partir del cristal de monosolvato de DCM

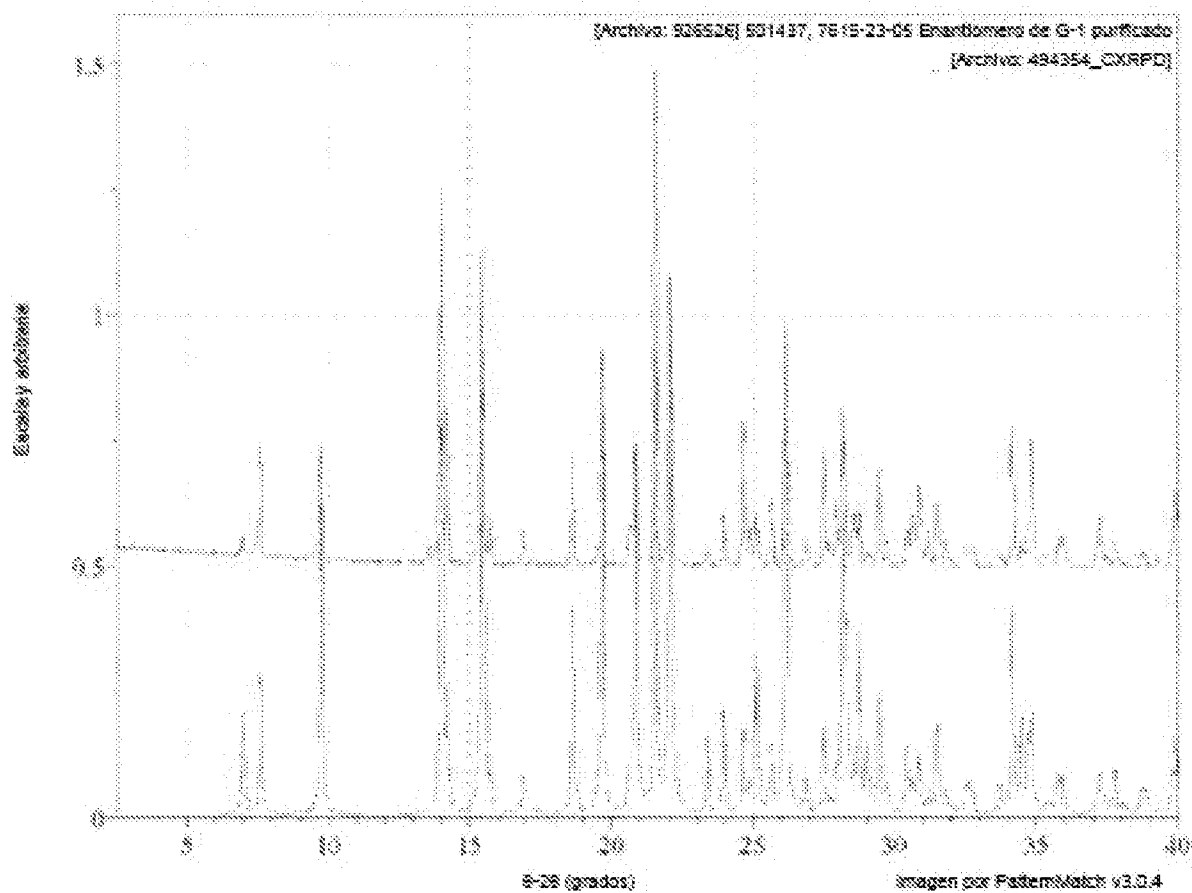


FIG. 14

Termogramas para la forma B de SRR G-1

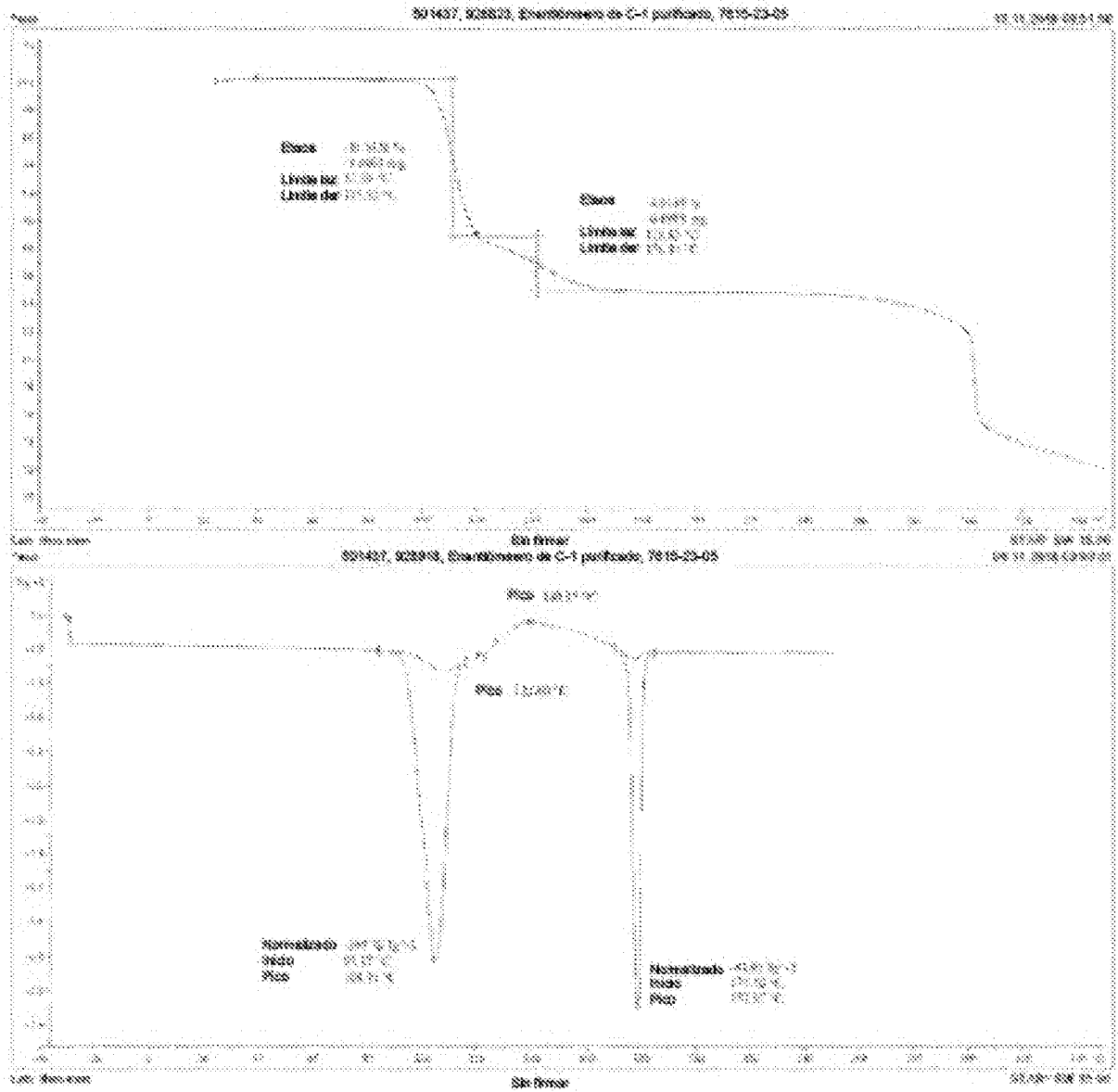
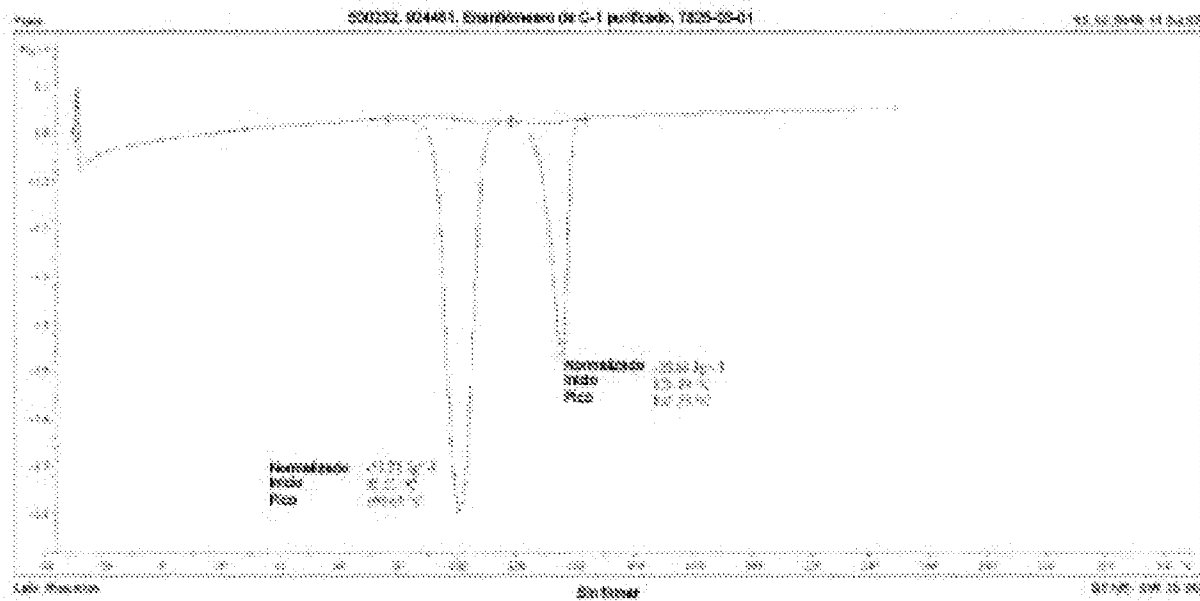
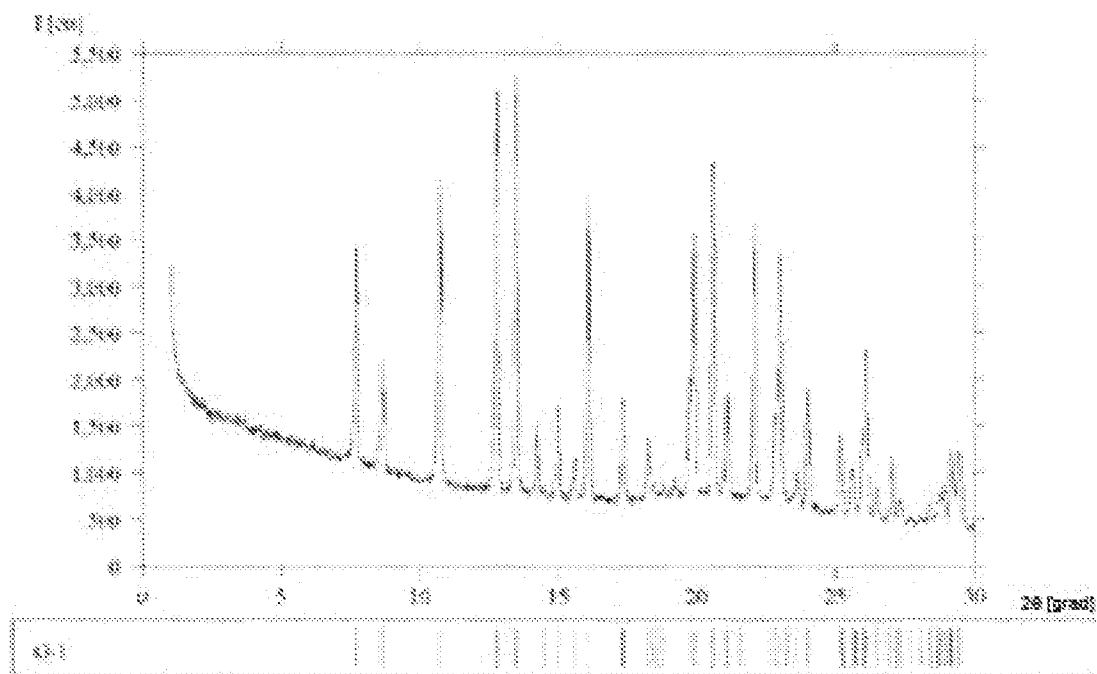


FIG. 15

Termograma de DSC para la mezcla de las formas B y C de SRR G-1



Resultados de indexación de XRPD para la forma C de SRR G-1

Resultados de indexación para el archivo 925574 de XRPD recogido con radiación Cu-K α 

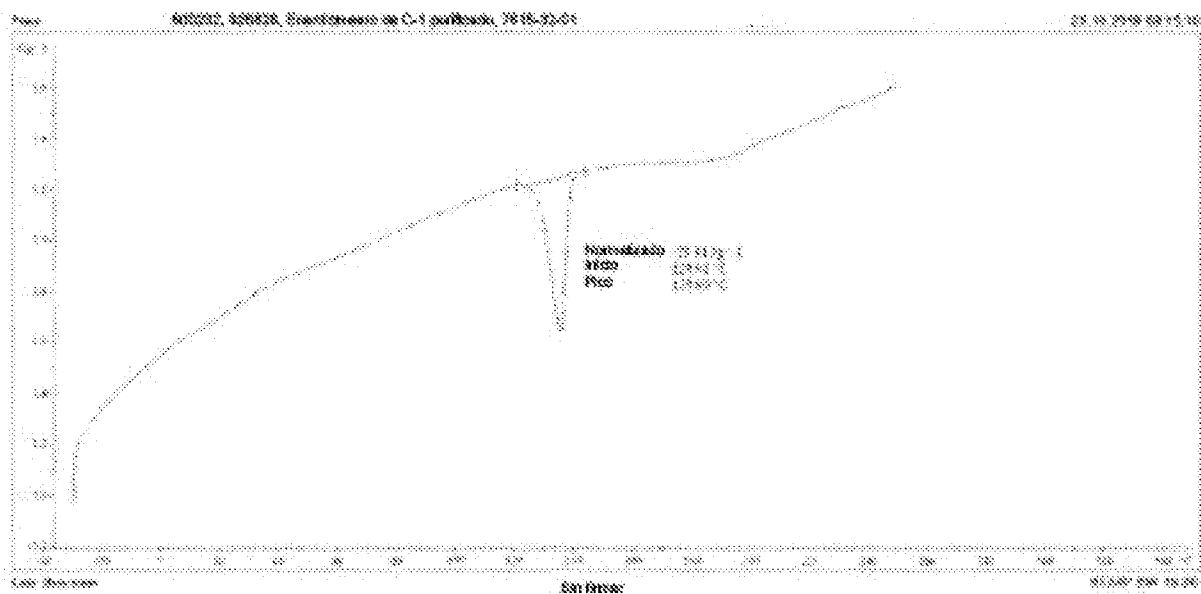
G-1	
Tipo Bravais	Primitivo
	Ortorrómbico
a [Å]	6,530
b [Å]	13,942
c [Å]	10,454
α [grad]	90
β [grad]	90
γ [grad]	90
Volumen [Å ³ /celda]	1,851,5
¿Contenidos quíscos?	Quíscos
Símbolo de extinción	P 2, 2, 2,
Grupo(s) espacial(es)	P2 ₁ , 2, 2, (19)
Fuente	Algoritmo Trade™

La indexación se realiza bajo los "Procedimientos para actividades de SGI no cGMP"

Resultado obtenido utilizando Trade™ v2.0

FIG. 17

Termograma de DSC para a forma C de SBA Q-1



REC-18

Supernovae de XRPD de sólidos reológicos después del ensayo de solubilidad de pH (III)

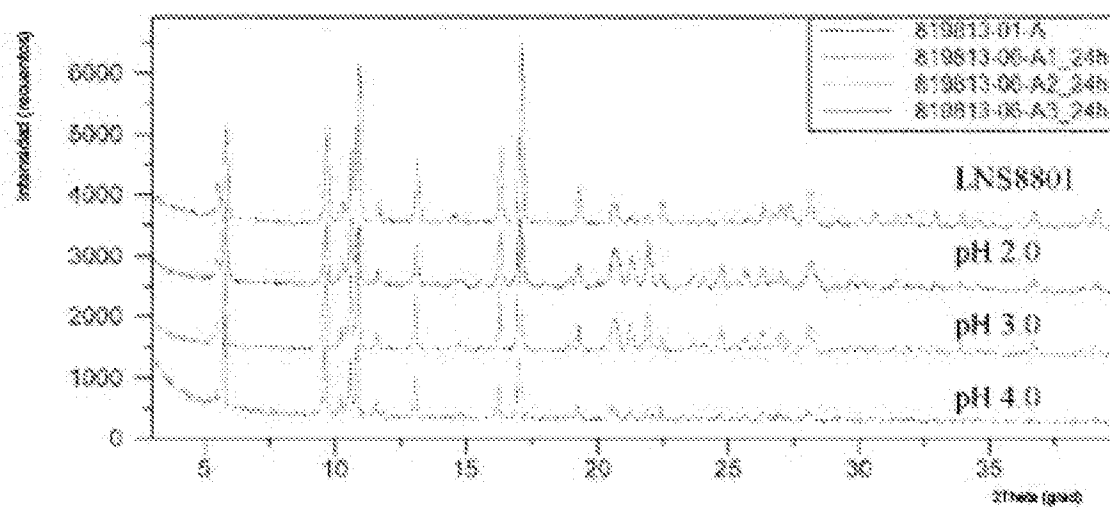


FIG. 19

Superposición de XRPD de sólidos residuales después del ensayo de solubilidad de pH (III/II)

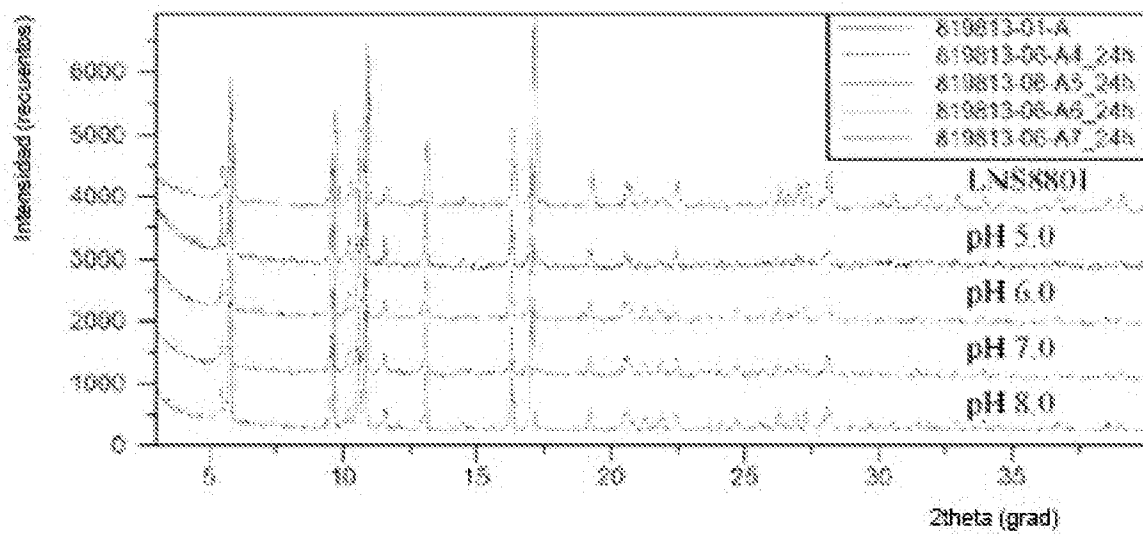


FIG. 20

FIGURA 21 solubilidad de la base libre de SRR G-1 en medios biorrelevantes

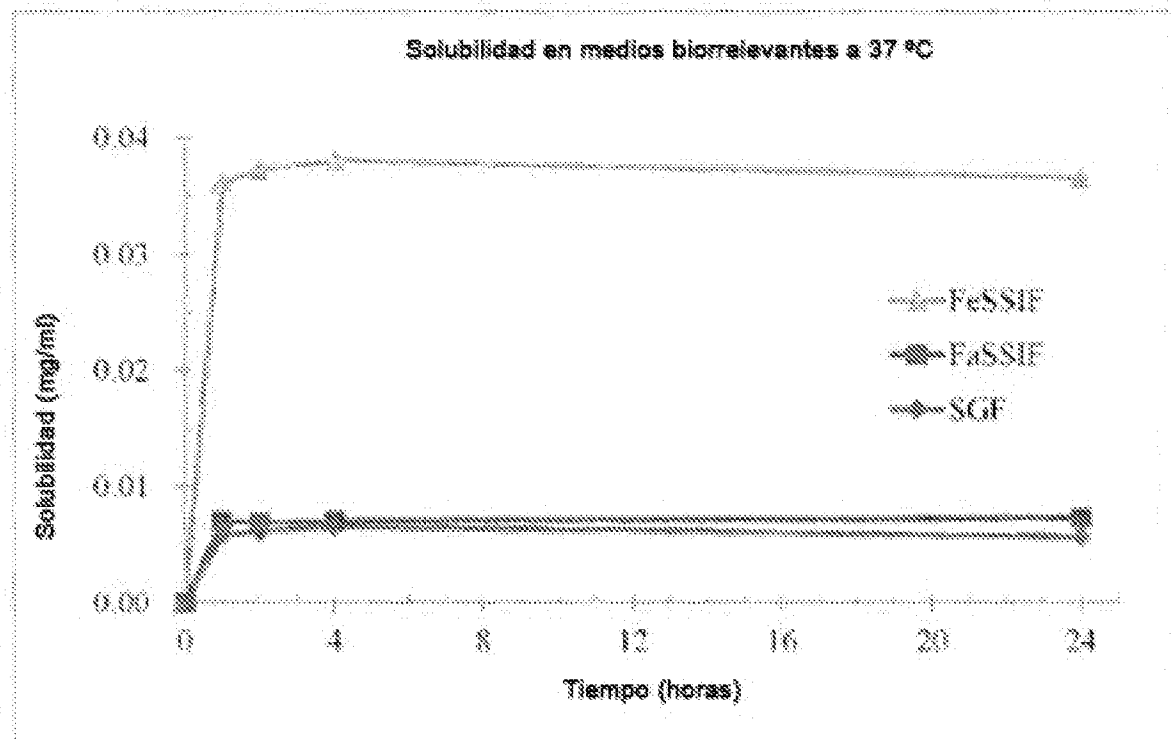


FIG. 21

Superposición de XRPD de SRR G-1 después del ensayo de solubilidad en SGF

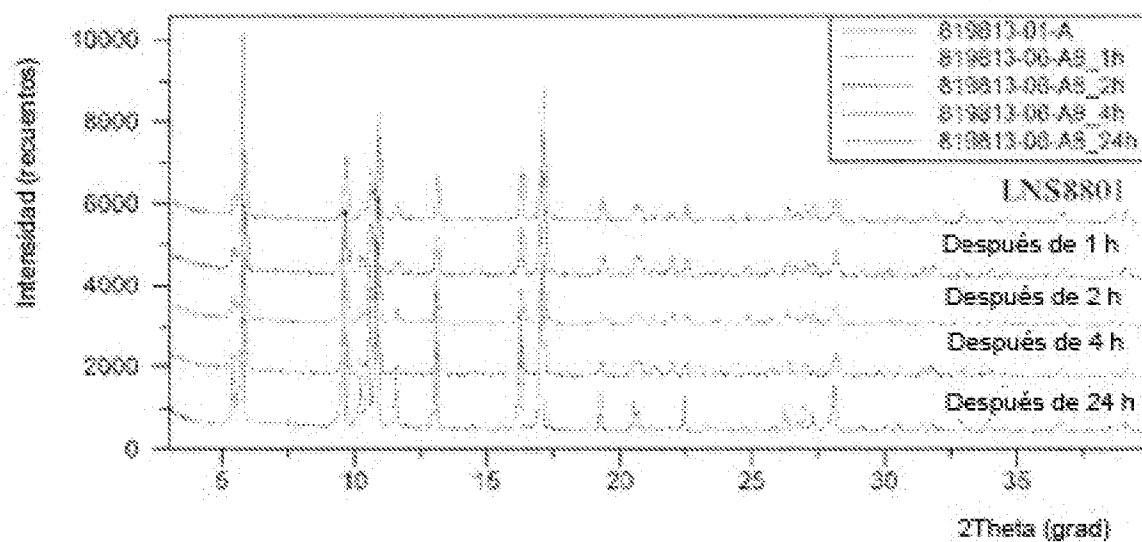


FIG. 22

Superposición de XRPD de SRR G-1 después del ensayo de solubilidad en FaSSIF

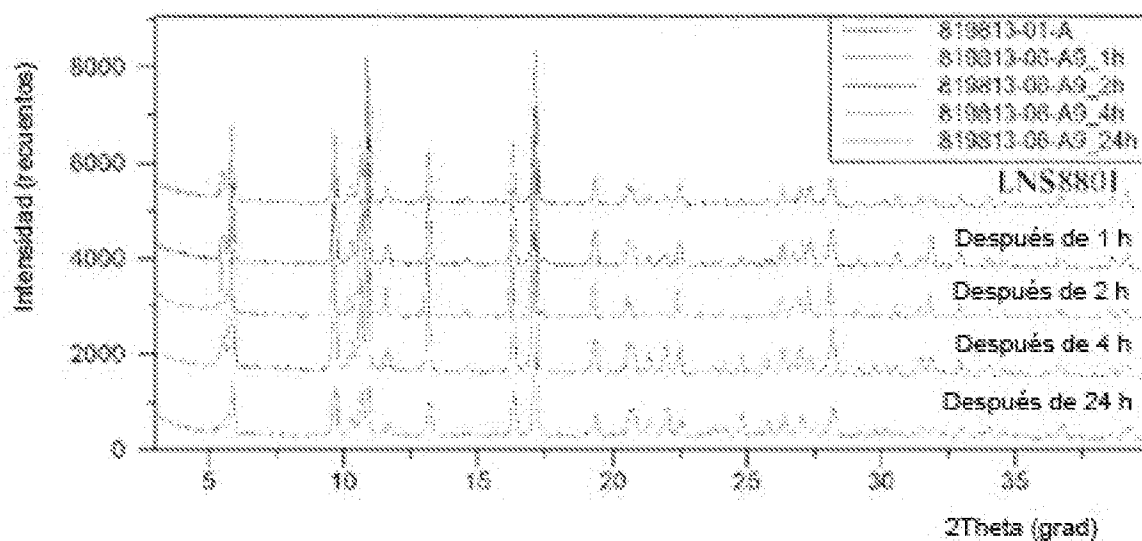


FIG. 23

Superposición de XRPD de SRR G-1 después del ensayo de solubilidad en FeSSIF

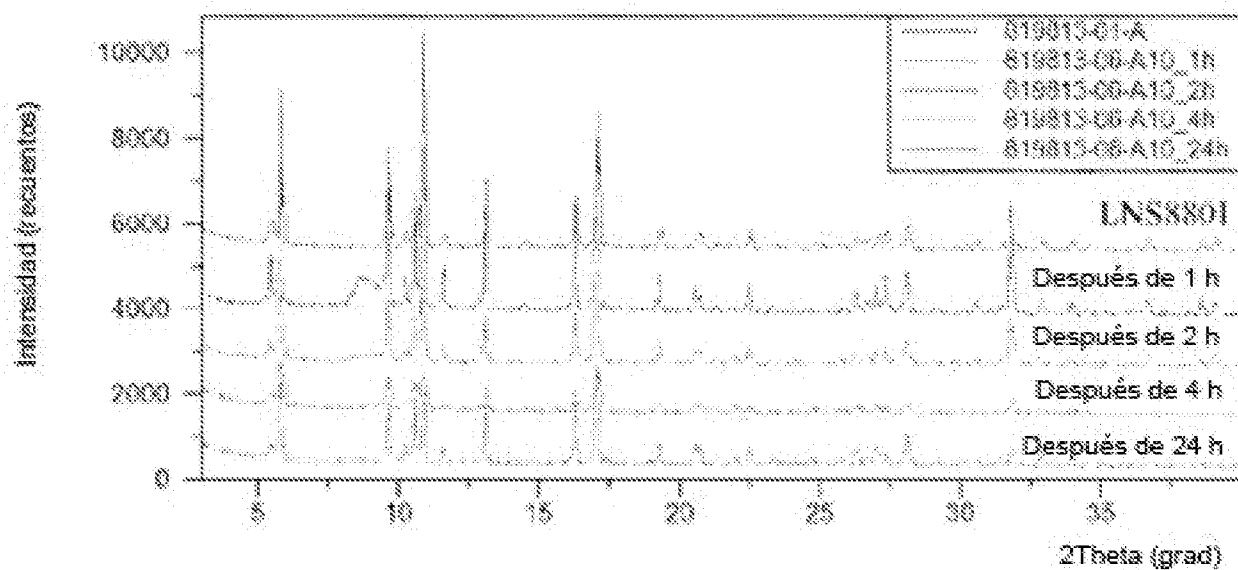


FIG. 24

Patrones de XRPD de sales de SRR G-1

De arriba a abajo:

Archivo 938621, LNS8801 Forma A de besilato

Archivo 940610, LNS8801 Forma A de camsilato

Archivo 939566, LNS8801 Forma A de napsilato

Archivo 936114, LNS8801 lote 3, Forma A de base libre

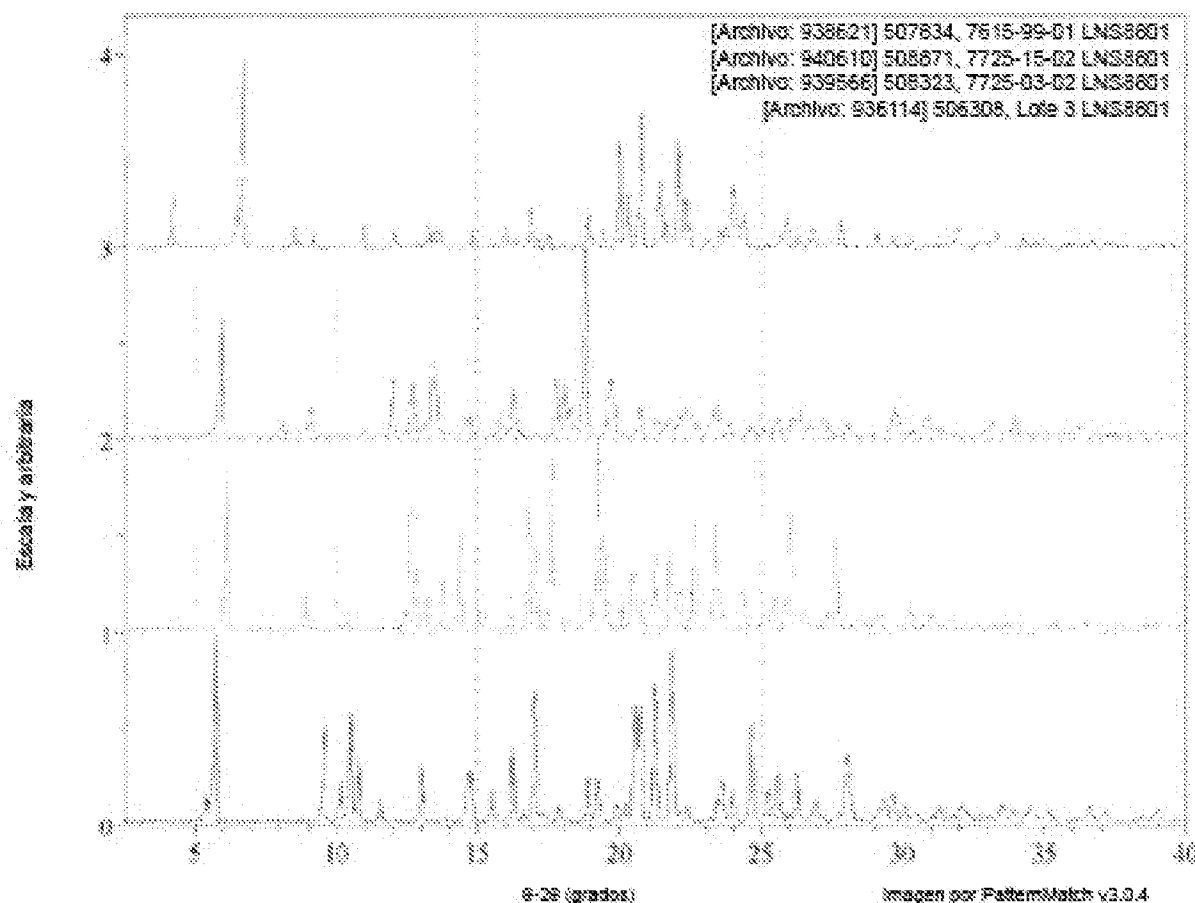


FIG. 25

Diagrama de elipsoides de desplazamiento atómico de la forma A de besilato de SRR G1.

Los átomos que no son hidrógeno se representan mediante elipsoides térmicos anisotrópicos de una probabilidad del 50%.
Alteración en el resto $-SO_3^-$ no mostrado.

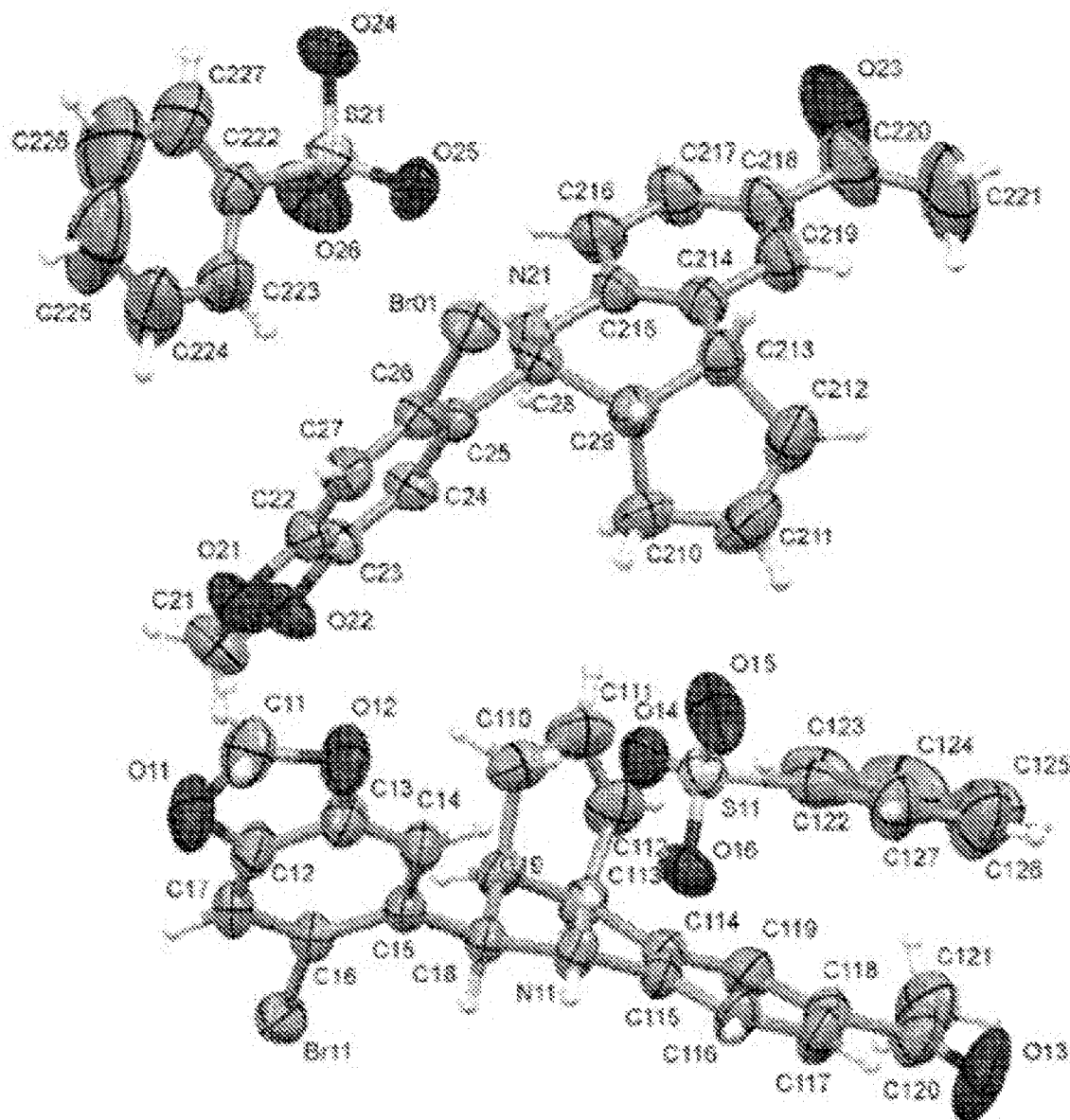


FIG. 26

Patrones de XRPD calculados y experimentales para la forma A de besilato de SRR G-1

De arriba a abajo:

Patrón de polvo calculado a partir de la forma A del monocristal de besilato de SRR G-1

Patrón experimental de la forma A de besilato de SRR G-1

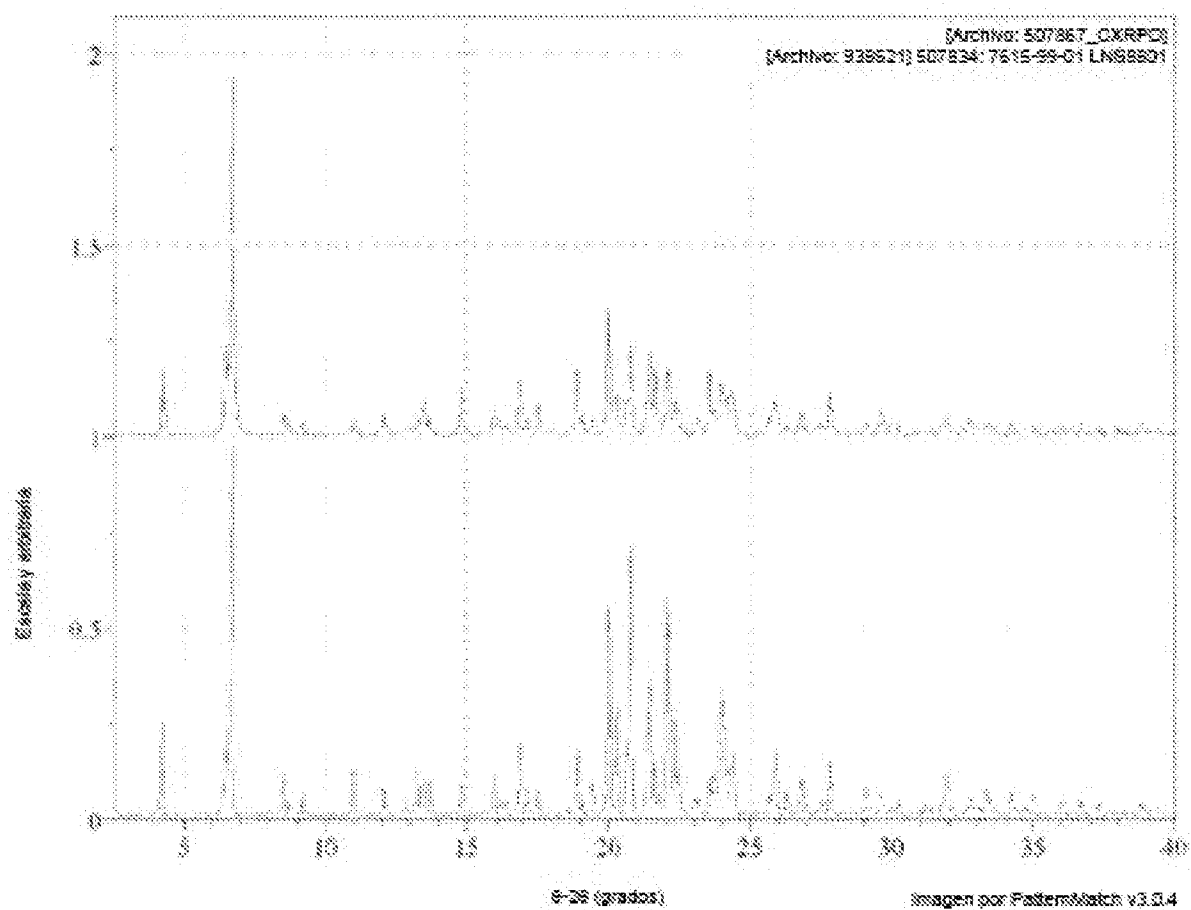


FIG. 27

Termogramas para la forma A de basalto de SRR G-1

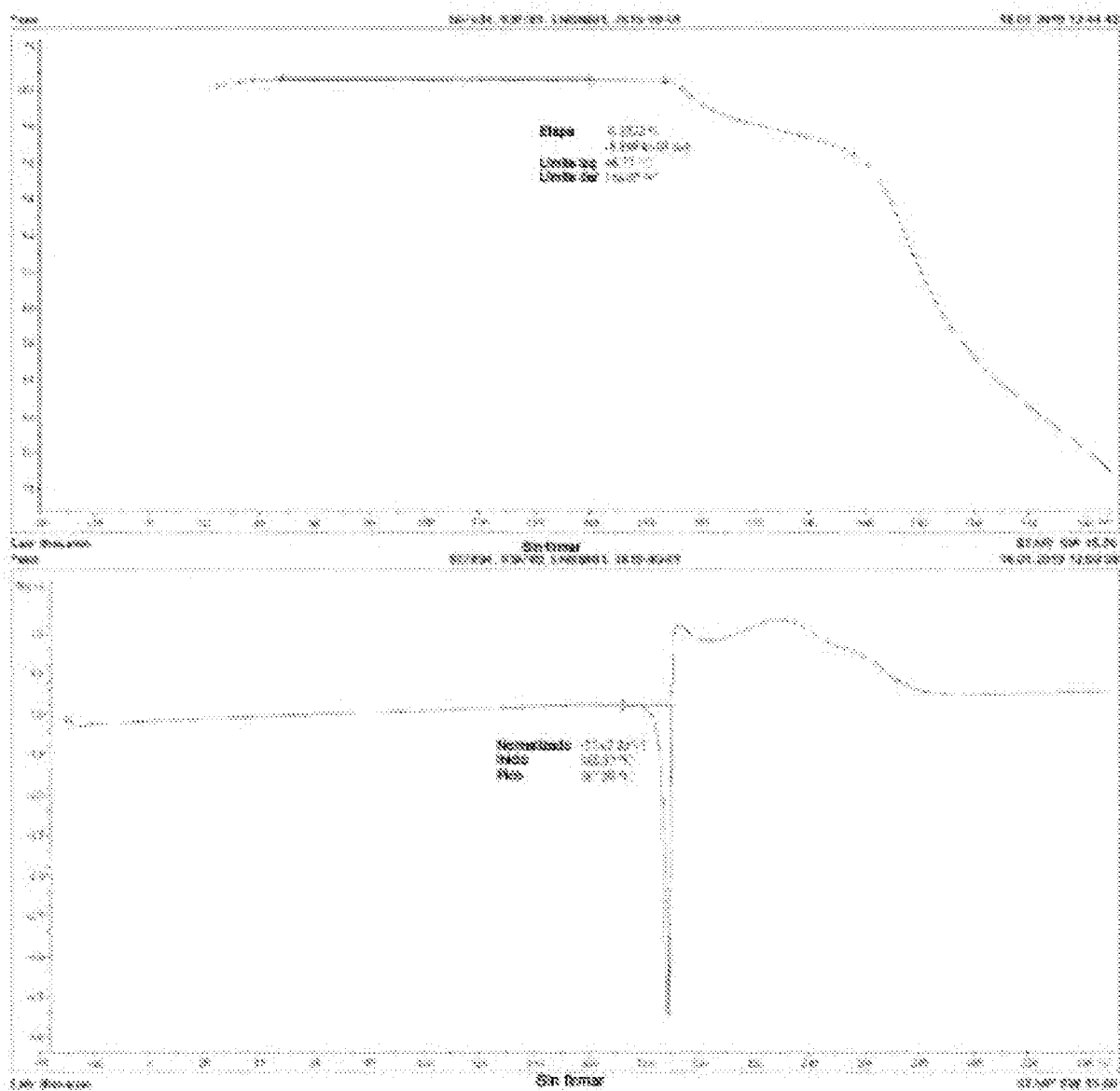
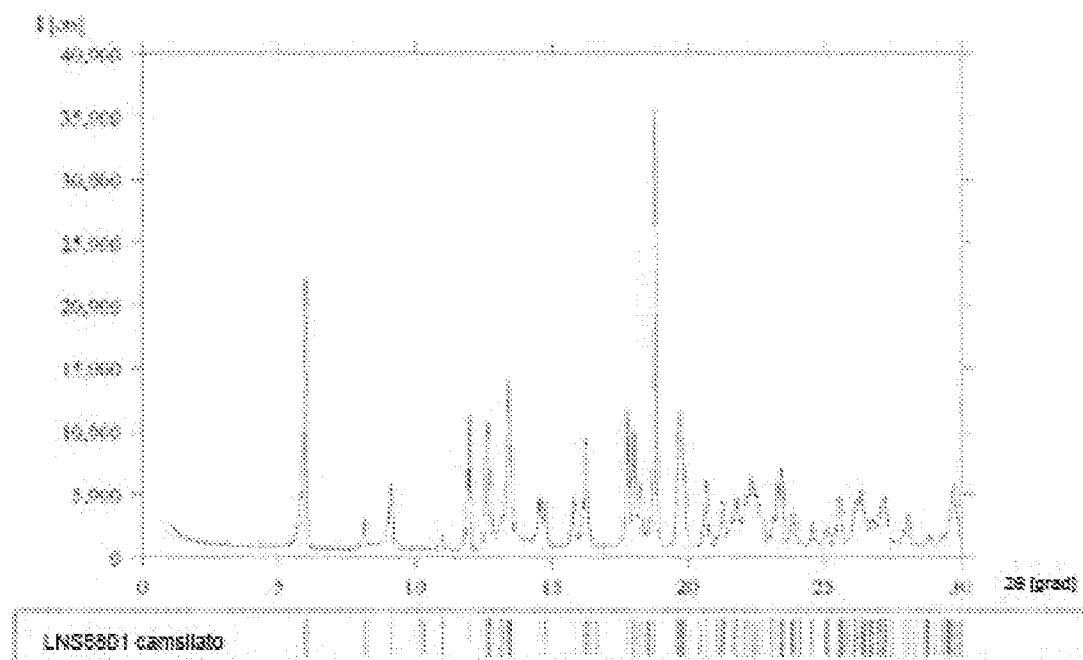


FIG. 28

Resultados de indexación para la forma A de camilato de SRR G-1

Resultados de indexación para el archivo 540510 recogido con radiación Cu-K α



LNS55801 camilato	
Tipo Bravais	Técnico
a [Å]	9.023
b [Å]	11.085
c [Å]	15.641
α [grad]	101.08
β [grad]	105.67
γ [grad]	90.05
Volumen [Å ³ celda]	1.475,8
¿Contenidos químicos?	Quimi
Símbolo de extinción	P-
Grupo(s) espacial(es)	P1 (1)
Fuente	Entrada de manual

La indexación se realiza bajo los "Procedimientos para actividades de SSCI no cGMP"

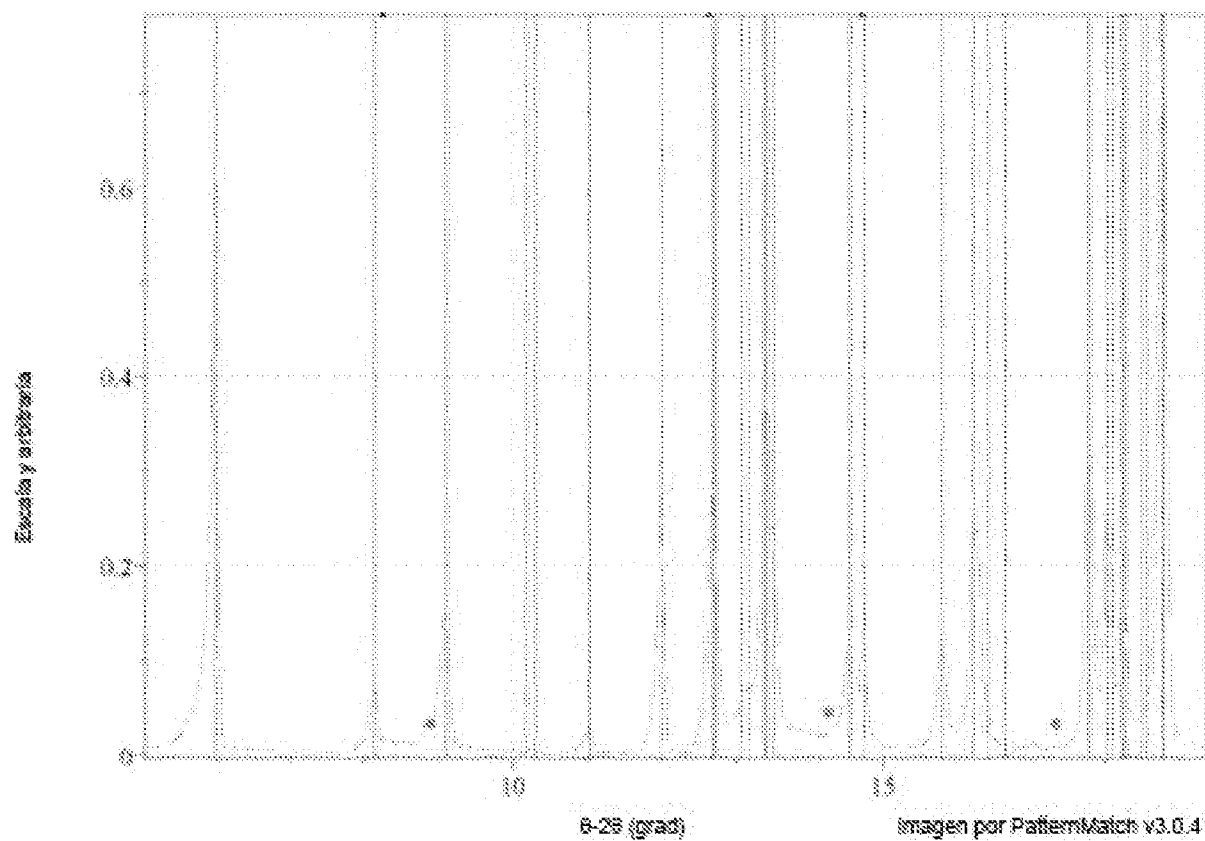
Resultado obtenido utilizando Triads™ v2.0

FIG. 29

Patrones para la forma A de camilato de SRR G-1 mostrados de 5 a 10° (2θ)

Las líneas verticales representan las posiciones de pico permitidas para la forma A de camilato de SRR G-1, tal como se determina a partir de la indexación

Adicionalmente, los picos no identificados están marcados con el símbolo *.

**FIG. 30**

Termogramas para la forma A de camilato de SRR G-1

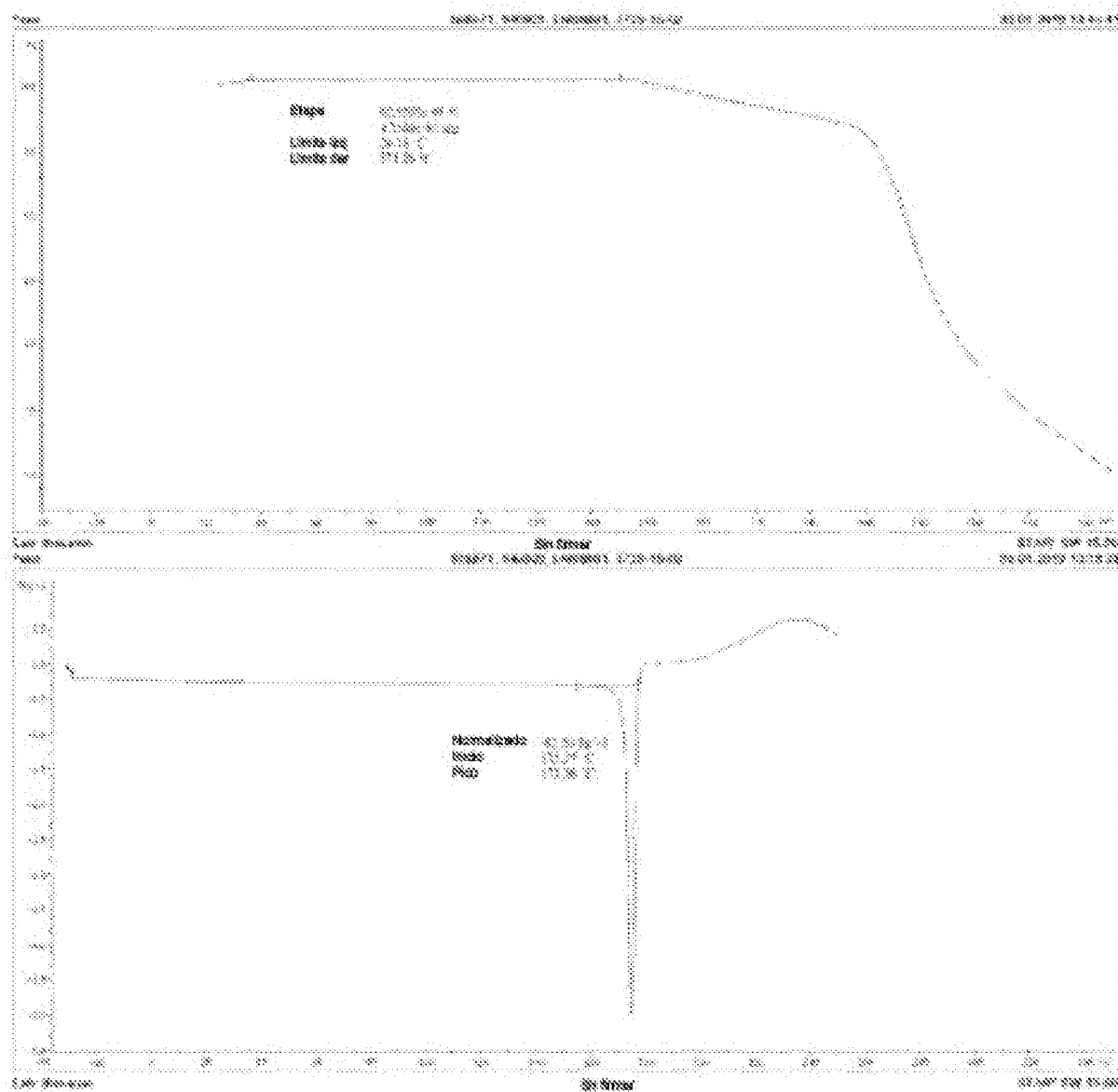
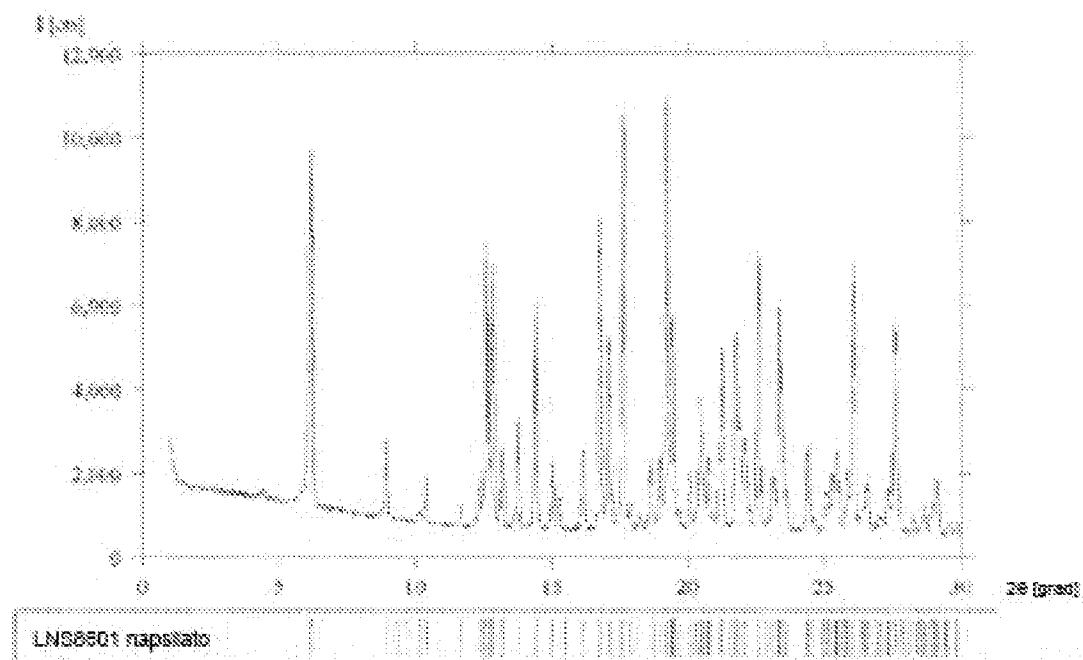


FIG. 31

Resultados de indexación para la forma A de napsilato de SRR G-1

Resultados de indexación para el archivo 939565 de XRPD recogido con radiación Cu-K α 

LNS8501 napsilato	
Tipo Bravais	Primitivo
a [Å]	5,382
b [Å]	10,554
c [Å]	18,656
α [grad]	90
β [grad]	94,36
γ [grad]	90
Volumen [Å ³ celda]	2,829,1
¿Contenido quiral?	Quiral
Símbolo de extinción	P = 2, 1
Grupo(s) espacial(es)	P2 ₁ (4)
Fuente	Algoritmo Tradis™

La indexación se realiza bajo los "Procedimientos para actividades de SDCI no cGMP"

Resultado obtenido utilizando Tradis™ v2.0

FIG. 32

Termogramas para la forma A de napsilato de SRR G-1

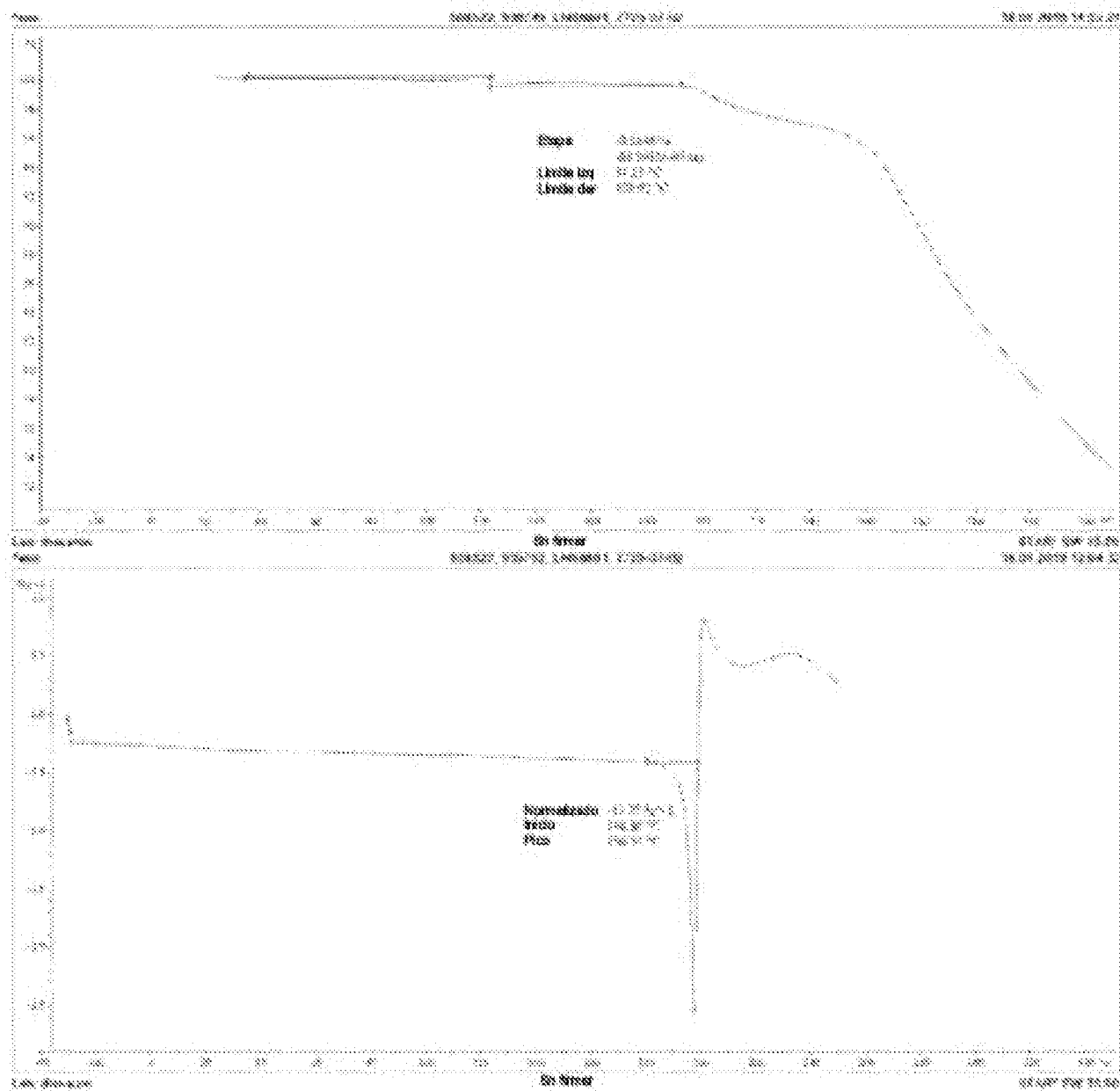


FIG. 33

A Crecimiento de YUMM1.7 Día 4 Dosis de 500 nM

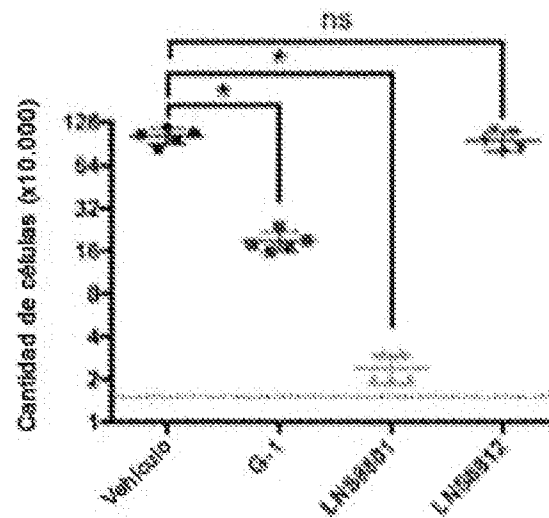


FIG. 34

Concentración plasmática de SRR G-1 en la rata dosificada con base libre de SRR G-1

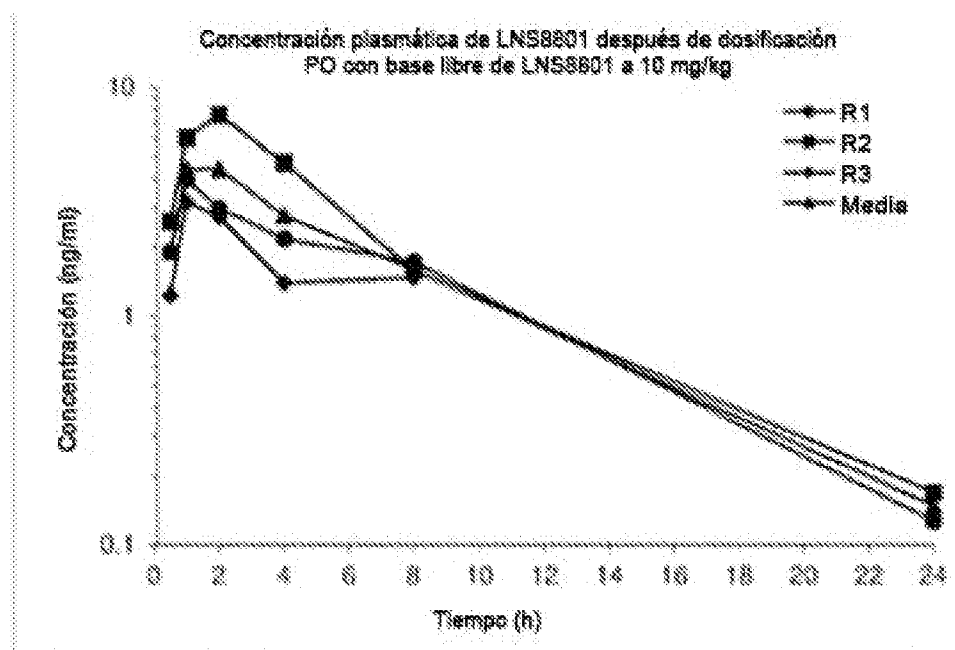


FIG. 35

Concentración plasmática de SRR G-1 en la rata dosificada con besilato de SRR G-1

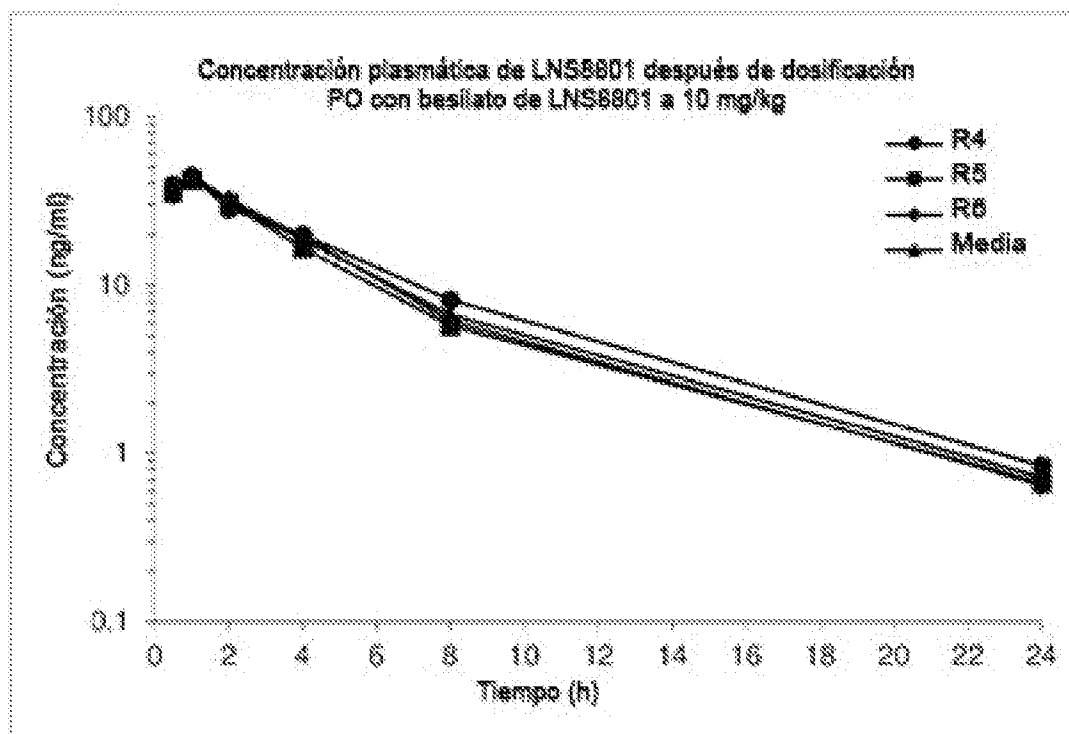


FIG. 36

Concentración plasmática de SRR G-1 en la rata dosificada con napsilato de SRR G-1

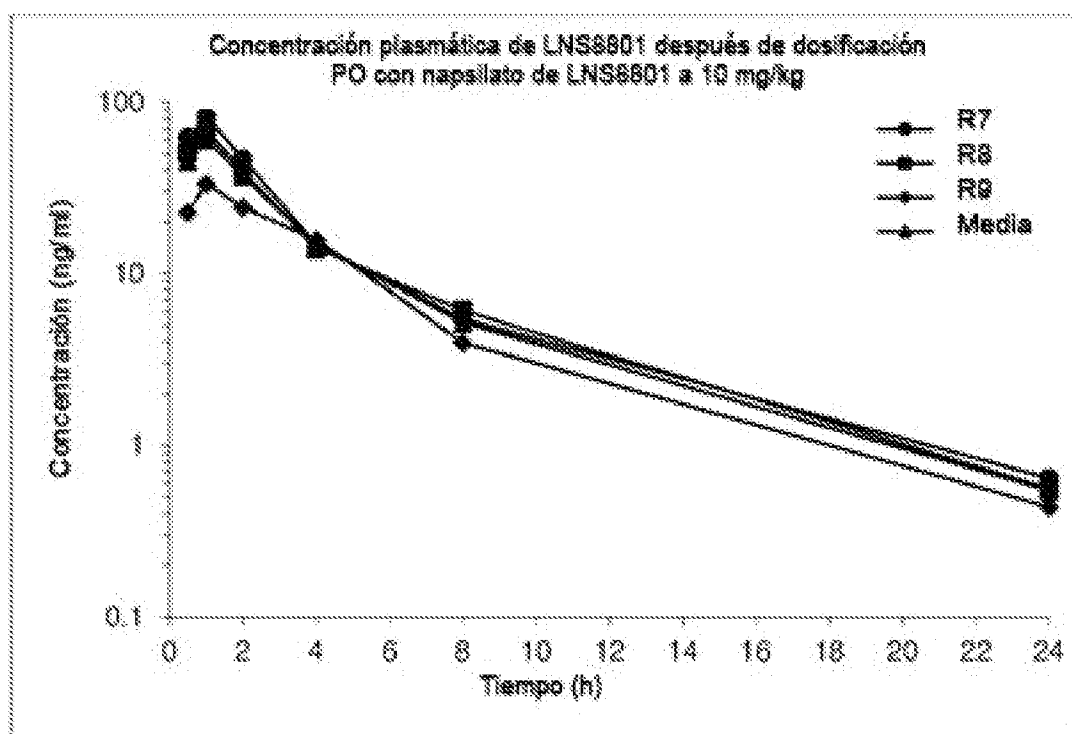


FIG. 37

Comparación de las concentraciones plasmáticas de SRR G-1 en la rata dosificada con base libre de SRR G-1, besilato de SRR G-1 y napsilato de SRR G-1

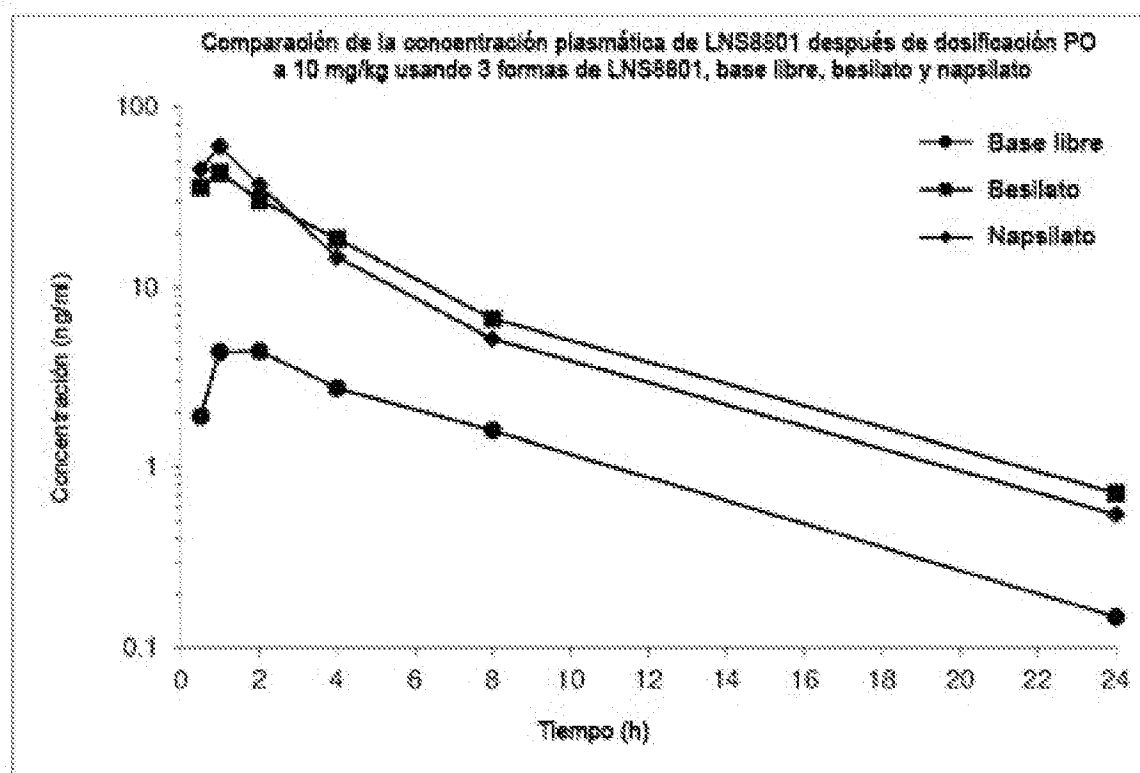


FIG. 38