(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 372 315**

(51) Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07757088 .5**
(96) Fecha de presentación: **16.02.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1989207**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2008**

(54) Título: **FORMAS CRISTALINAS DE (3R,4R)-4-AMINO-1-[[4-[(3-METOXIFENIL)AMINO]PIRROLO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-5-IL]METIL]PIPERIDIN-3-OL.**

(30) Prioridad:
16.02.2006 US 773923 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.01.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.01.2012

(73) Titular/es:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD P.O. BOX 4000
PRINCETON NJ 08543-4000, US

(72) Inventor/es:
WEI, Chenkou y
NORRIS, Derek, J.

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 372 315 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de (3R,4R)–4–amino–1–[[4–[(3–metoxifenil)amino]pirrolo[2,1–f][1,2,4]triazin–5–il]metil]piperidin–3–ol

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a formas cristalinas de (3R,4R)–4–amino–1–[[4–[(3–metoxifenil)amino] pirrolo[2,1–f][1,2,4]triazin–5–il]metil]piperidin–3–ol. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de (3R,4R)–4–amino–1–[[4–[(3–metoxifenil)amino]pirrolo[2,1–f][1,2,4]triazin–5–il]metil]piperidin–3–ol, así como a un procedimiento de uso de una forma cristalina de (3R,4R)–4–amino–1–[[4–[(3–metoxifenil)amino]pirrolo[2,1–f][1,2,4]triazin–5–il]metil]piperidin–3–ol en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades proliferativas.

Antecedentes de la invención

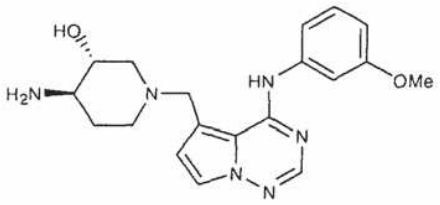
Los receptores tirosina quinasa (RTK) son importantes en la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de las células. Estas moléculas transmembrana consisten de forma característica en un dominio de unión a ligando extracelular conectado a través de un segmento en la membrana plasmática a un dominio tirosina quinasa intracelular.

La familia de receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) consiste en diferentes polipéptidos, cada con una secuencia citoplasmática homóloga a otras proteínas tirosina quinasa. Investigaciones han mostrado que HER1 y HER2 aparecen sobreexpresados en muchos tipos de tumor. Se ha mostrado que HER1 se encuentra sobreexpresado en la mayoría de tumores sólidos, y puede activarse o bien mediante expresión autocrina de el/los ligando(s) o bien mediante expresión de ligandos paracrina mediante elementos del estroma. Se ha mostrado que la expresión de HER1 en tanto como de un 80 a un 90 % de cáncer de colon y de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Se ha mostrado que la amplificación del gen HER2 y la sobreexpresión de la proteína se producen en aproximadamente un 30 % de la totalidad de cáncer de mama. Se ha mostrado mediante estudios clínicos de forma inequívoca que la amplificación del gen HER2 es un indicador de pronóstico para malos resultados en cáncer de mama. Además del cáncer de mama, hay una buena correlación entre la amplificación del gen HER2 y la sobreexpresión en cáncer gástrico, de glándulas salivares y de vejiga. Se ha mostrado una coexpresión de HER1 y HER2 en tumores de mama, de ovario, de vejiga, y gástrico, así como en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN). Debido a que HER1 y HER2 forman heterodímeros que se activan mediante EGF y ligandos relacionados, se cree que la señalización de heterodímeros juega un papel significativo en la biopatología de estos tumores así como en su resistencia a los agentes que seleccionan como diana sólo uno de los receptores. La coexpresión de receptores en células tumorales sugiere que seleccionar como diana tanto HER1 como HER2 será más eficaz en la modulación de la proliferación que inhibir uno u otro receptor solo. Herceptin®, que selecciona como diana células que sobreexpresan HER2, no tiene efecto sobre la heterodímerización de HER2/HER1.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es un factor de crecimiento mitogénico que se requiere para la angiogénesis tumoral y las señales a través del receptor 2 de VEGF (VEGFR2) en las células endoteliales. Se ha mostrado que la inhibición de la señalización de VEGF es un enfoque clínicamente probado para el tratamiento de tumores sólidos, en especial de colon y NSCLC. La epidemiología de la expresión de HER1 y HER2 en tumores (tanto homodímeros como heterodímeros), junto con la expresión de VEGFR2 en la vasculatura que soporta el crecimiento tumoral, sugieren que una molécula que seleccione como diana estas tres rutas de transducción de señales tanto en células tumorales como endoteliales dará como resultado una eficacia mayor que inhibir rutas individuales sólo.

(3R,4R)–4–Amino–1–[[4–[(3–metoxifenil)amino]pirrolo[2,1–f][1,2,4]triazin–5–il]metil]piperidin–3–ol es un inhibidor potente de HER1, HER2, HER4, y VEGFR2, que ha mostrado amplia actividad antiproliferativa en varias líneas de células tumorales y una excelente eficacia antitumoral en modelos de xenoinjerto de tumor controlado por HER2 y HER1.

(3R,4R)–4–Amino–1–[[4–[(3–metoxifenil)amino]pirrolo[2,1–f][1,2,4]triazin–5–il]metil]piperidin–3–ol, tiene la estructura de formula I:



(I)

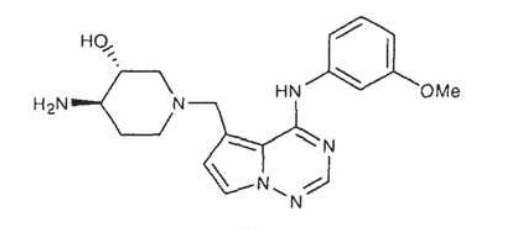
y en el presente documento se denomina como “Compuesto I”. El compuesto I inhibe la actividad tirosina quinasa de los receptores de factor de crecimiento tales como HER1, HER2, y HER4 haciéndolo de ese modo útil como agente anticancerígeno. El compuesto I se da a conocer en el documento 20050182058A1, publicado el 18 de agosto de 2005, transferido al presente cesionario.

Normalmente, en la preparación de una composición farmacéutica, se busca una forma del principio activo que tenga un equilibrio de las propiedades deseadas tal como la velocidad de disolución, la solubilidad, la biodisponibilidad, y/o la estabilidad de almacenamiento. Por ejemplo, se desea que una forma del principio activo, que tiene la solubilidad y la biodisponibilidad requeridas, también tenga suficiente estabilidad como para que no se convierta durante la fabricación o el almacenamiento de la composición farmacéutica en una forma diferente, que tenga una solubilidad y/o biodisponibilidad diferentes. Se desea una o más formas de Compuesto I que tengan propiedades y estabilidad que permitan la preparación de unas composiciones farmacéuticas adecuadas para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer. Además, se desean una o más formas de Compuesto I que permitan el aislamiento y/o la purificación del Compuesto I, por ejemplo, durante un procedimiento de preparación.

Se ha determinado a través de pruebas exhaustivas de las varias formas aisladas que la forma N–2 es más termodinámicamente estable que la forma N–1 a unas temperaturas desde la temperatura ambiente hasta 50 ℃. La forma N–1 se funde a aproximadamente 137 ℃ y vuelv e a cristalizarse como la forma N–2, que a continuación se funde a aproximadamente 150 ℃. Adicionalmente, mezc las suspendidas de N–1 y N–2 se convierten en la forma N–2 lo que indica que ésta es monotrópicamente más estable.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una forma cristalina de Compuesto I:



(I)

que comprende la forma N–2, tal como se define en la reivindicación 1 adjunta.

Un segundo aspecto de la presente divulgación se refiere a una forma cristalina de Compuesto I que comprende la forma N–1.

Un tercer aspecto de la presente divulgación se refiere a una forma cristalina de la sal del ácido clorhídrico de Compuesto I que comprende la forma N–1.

Un aspecto adicional de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma N–2, de Compuesto I, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cáncer, que comprende la administración a una especie mamífera que necesita de la misma, de una cantidad con efecto terapéutico de Compuesto I, en la que el Compuesto I se prevé en una forma cristalina que comprende la forma N–2 en la composición para su administración.

No ha de considerarse que los nombres que se usan en el presente documento para caracterizar una forma específica, por ejemplo “N–1” etc., limitantes con respecto a cualquier otra sustancia que posea unas características físicas y químicas similares o idénticas, sino más bien ha de considerarse que estas denominaciones son meros identificadores que deberían interpretarse de acuerdo con la información de caracterización que también se presenta en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

La invención se ilustra por referencia a los dibujos adjuntos que se describen a continuación.

La figura 1 muestra unos patrones de difracción de rayos X de polvo (CuKα λ = 1,5418 Å) observados (a temperatura ambiente) y simulados (a T = 25°) de la forma cristalina N–2 de (3R,4R)–4–amino–1–[[4–[(3–metoxifenil)amino]pirrolo[2,1–f][1,2,4]triazin–5–il]metil]piperidin–3–ol.

La figura 2 muestra unos patrones de difracción de rayos X de polvo (CuKα λ = 1,5418 Å) observados (a temperatura ambiente) y simulados (a T = 25°) de la forma cristalina N–1 de (3R,4R)–4–amino–1–[[4–[(3–metoxifenil)amino]pirrolo[2,1–f][1,2;4]triazin–5–il]metil]piperidin–3–ol.

La figura 3 muestra unos patrones de difracción de rayos X de polvo (CuKα λ = 1,5418 Å) observados (a temperatura ambiente) y simulados (a T = 25°) de la sal del ácido clorhídrico de la forma cristalina N–1 de (3R,4R)–4–amino–1–[[4–[(3–metoxifenil)amino] pirrolo[2,1–f][1,2,4]triazin–5–il]metil]piperidin–3–ol.

La figura 4 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina N–2 de (3R,4R)–4–amino–1–[[4–[(3–metoxifenil)amino]pirrolo[2,1–f][1,2,4]triazin–5–il]metil]piperidin–3–ol.

La figura 5 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina N–1 de (3R,4R)–4–amino–1–[[4–[(3–metoxifenil)amino]pirrolo[2,1–f][1,2,4]triazin–5–il]metil]piperidin–3–ol.

La figura 6 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido de la sal del ácido clorhídrico de la forma cristalina N–1 de (3R,4R)–4–amino–1–[[4–[(3–metoxifenil)amino]pirrolo[2,1–f][1,2,4]triazin–5–il]metil]piperidin–3–ol.

La figura 7 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina N–2 de (3R,4R)–4–amino–1–[[4–[(3–metoxifenil)amino]pirrolo[2,1–f][1,2,4]triazin–5–il]metil]piperidin–3–ol.

La figura 8 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina N–1 de (3R,4R)–4–amino–1–[[4–[(3–metoxifenil)amino]pirrolo[2,1–f][1,2,4]triazin–5–il]metil]piperidin–3–ol.

La figura 9 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de la sal del ácido clorhídrico de la forma cristalina N–1 de (3R,4R)–4–amino–1–[[4–[(3–metoxifenil)amino]pirrolo[2,1–f][1,2,4]triazin–5–il]metil]piperidin–3–ol.

Descripción detallada de la invención

Tal como se usa en el presente documento, “polimorfos” se refiere a formas cristalinas que tienen las mismas composiciones químicas pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas y/o iones que forman los cristales.

Tal como se usa en el presente documento, “amorfo” se refiere a una forma sólida de una molécula y/o iones que no es cristalina. Un sólido amorfo no muestra un patrón de difracción de rayos X definitivo con una nitidez máxima.

Tal como se usa en el presente documento, “sustancialmente puro/a(s)”, cuando se usa en referencia a una forma cristalina, significa una muestra de la forma cristalina del compuesto que tiene una pureza mayor que un 90 % en peso, lo que incluye mayor que un 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, y 99 % en peso, y lo que también incluye igual a aproximadamente un 100 % en peso del compuesto, en base al peso del compuesto. El material restante comprende otra(s) forma(s) del compuesto, y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento que surgen a partir de su preparación. Por ejemplo, una forma cristalina de Compuesto I puede considerarse sustancialmente pura cuando ésta tiene una pureza mayor que un 90 % en peso de la forma cristalina de Compuesto I, tal como se mide mediante unos medios que se conocen en el momento presente y que se aceptan en general en la técnica, en la que el menos de un 10 % en peso de material restante comprende otra(s) forma(s) de Compuesto I y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento. La presencia de impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento puede determinarse mediante técnicas analíticas que se conocen en la técnica, tal como, por ejemplo, cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas o espectroscopía por infrarrojos.

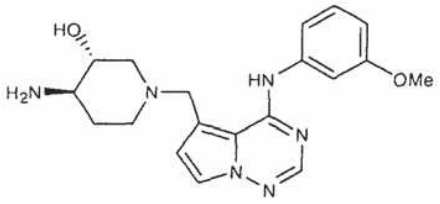
Tal como se usa en el presente documento, el parámetro “moléculas / unidad asimétrica” se refiere al número de moléculas de Compuesto I en la unidad asimétrica.

Tal como se usa en el presente documento, el parámetro de celda unitaria “moléculas/celda unitaria” se refiere al número de moléculas de Compuesto I en la celda unitaria.

Cuando se disuelve, la forma cristalina de Compuesto I pierde su estructura cristalina, y por lo tanto se hace referencia a la misma como una disolución de Compuesto 1. Una o más de las formas cristalinas de Compuesto I que se dan a conocer en el presente documento, pueden usarse para la preparación de formulaciones líquidas en las que el compuesto se disuelve o suspende.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina N–2, la forma N–1, y/o la sal del ácido clorhídrico de la forma cristalina N–1 de Compuesto I puede combinarse con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable para proporcionar composiciones farmacéuticas. Por “cantidad terapéuticamente efectiva”, se pretende indicar una cantidad que, cuando se administra sola o una cantidad que cuando se administra con un agente terapéutico adicional, es efectiva para prevenir, suprimir o mejorar una enfermedad o afección o la progresión de una enfermedad o afección.

La presente invención proporciona formas cristalinas de Compuesto I,



(I)

La invención proporciona una forma cristalina pura de Compuesto I y en el presente documento se denomina como la “forma N–2”.

En una realización, la forma N–2 de Compuesto I está caracterizada por unos parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a lo siguiente:

Dimensiones de celda:

a = 6,72 Å
b = 10,93 Å
c = 26,12 Å
α = 90,0°
β = 90,0°
γ = 90,0°

Grupo espacial: $P2_12_12_1$
Moléculas de Compuesto I/ unidad asimétrica: 1
Volumen = 1917,7 $Å^3$
Densidad (calculada) = 1,276 g/cm^3

en la que la medición de la forma cristalina se realiza a una temperatura de aproximadamente 25 ℃.

En una realización diferente, la forma N–2 de Compuesto I está caracterizada por el patrón de difracción de rayos X de polvo simulado sustancialmente de acuerdo con lo que se muestra en la figura 1 y/o por el patrón de difracción de rayos X de polvo observado sustancialmente de acuerdo con lo que se muestra en la figura 1.

La forma N–2 de Compuesto I está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo (CuKα λ = 1,5418 Å a una temperatura de aproximadamente 25 ℃) que comprende cuatro o más valores de 2θ, comprendiendo preferentemente cinco o más valores de 2θ, que se seleccionan de: 10,5 ± 0,1, 13,0 ± 0,1, 13,6 ± 0,1, 15,8 ± 0,1, 16,2 ± 0,1, 16,9 ± 0,1, 20, 6 ± 0,1, 21,2 ± 0,1, 21,5 ± 0,1, 24,4. ± 0,1, 28,6 ± 0,1, en la que la medición de la forma cristalina se realiza a una temperatura de aproximadamente 25 ℃. Las posiciones de los picos de difracción característicos (grados 2θ ± 0,1) por medio de RT son en base a un patrón de alta calidad que se recogen con un difractómetro (CuKα) con un capilar de rotación y 2θ que se calibra con una norma de NIST (Instituto Nacional de Normas y Tecnología) u otra norma adecuada.

En una realización adicional, la forma N–2 de Compuesto I está caracterizada por unas Coordenadas atómicas fraccionarias sustancialmente tal como se enumeran en la tabla 1.

Tabla 1: Coordenadas atómicas fraccionarias para la forma N–2 a T = 25 ℃

Átomo	**X**	**Y**	**Z**	**Átomo**	**X**	**Y**	**Z**
O1	-0,2270	0,7789	0,0491	H28	-0,1718	0,8496	0,0227
C2	0,3033	0,3612	0,1113	H29	0,1482	0,5009	0,1533
03	0,4931	0,0950	0,0465	H30	0,4288	0,5419	0,1158
N4	-0,0440	0,2203	0,1493	H31	0,0195	0,6642	0,0581
N5	0,1430	0,4019	0,1422	H32	0,2785	0,9486	0,0318
Átomo	**X**	**Y**	**Z**	**Átomo**	**X**	**Y**	**Z**
C6	0,4478	0,4483	0,1008	H33	0,2049	0,8053	0,0072
C7	-0,0544	0,7407	0,0766	H34	0,7190	0,4890	0,0629
N8	0,0484	0,6586	0,1605	H35	0,7621	0,2765	0,0273
N9	-0,3212	0,3379	0,2065	H36	-0,1941	0,7804	0,1493
N10	0,1537	0,8851	0,0298	H37	-0,2354	0,6305	0,1267
C11	-0,0155	0,3380	0,1602	H38	0,1392	0,8325	0,1861
C12	0,4885	0,2151	0,0631	H39	0,3285	0,7208	0,1871
N13	-0,3579	0,2183	0,1940	H40	0,0207	0,9203	0,1012
C14	-0,1501	0,4018	0,1924	H41	0,2100	0,1687	0,1024

(continuación)

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
C15	0,6100	0,4177	0,0707	H42	0,1131	0,5960	0,2353
C16	-0,1659	0,5185	0,2129	H43	-0,0823	0,7033	0,2311
C17	0,6313	0,3002	0,0514	H44	-0,2318	0,0705	0,1591
C18	-0,1232	0,7025	0,1304	H45	0,3803	0,8729	0,1177
C19	0,2003	0,7546	0,1655	H46	0,3452	0,7241	0,0932
C20	0,0950	0,8440	0,0812	H47	-0,5838	0,3822	0,2539
C21	0,3216	0,2420	0,0929	H48	-0,4147	0,6070	0,2592
C22	-0,0166	0,6209	0,2128	H49	0,6475	-0,0392	0,0068
C23	-0,2138	0,1694	0,1674	H50	0,6820	0,1114	-0,0158
C24	0,2709	0,7985	0,1127	H51	0,7958	0,0644	0,0418
C25	-0,4411	0,4123	0,2352	-	-	-	-
C26	-0,3517	0,5241	0,2397	-	-	-	-
C27	0,6581	0,0566	0,0176	-	-	-	-

En una realización adicional más, la forma N–2 de Compuesto I está caracterizada por un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con lo que se muestra en la figura 4. La forma N–2 puede estar caracterizada por un punto de fusión en el intervalo desde aproximadamente 145 ℃ hasta aproximadamente 149 ℃.

En otra realización, la forma N–2 de Compuesto I está caracterizada por un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) que tiene una pérdida de peso despreciable tras su calentamiento hasta una temperatura de aproximadamente 150 ℃. La invención también pro porciona la forma N–2 de Compuesto I que exhibe un termograma de TGA que es sustancialmente el mismo que el que se muestra en la figura 7.

En otra realización más, la forma N–2 se prevé en una forma sustancialmente pura. Esta forma N–2 de Compuesto I en una forma sustancialmente pura puede emplearse en unas composiciones farmacéuticas que pueden incluir opcionalmente otros uno o más componentes que se seleccionan, por ejemplo, de excipientes y vehículos; y opcionalmente, de uno o más principios activos farmacéuticos distintos que tienen unas entidades químicas activas de unas diferentes estructuras moleculares.

Preferentemente, la forma N–2 tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura tal como se indica por menos de un 10 %, preferentemente de menos de un 5 %, y más preferentemente de menos de un 2 % del área de pico total en el patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) medido de forma experimental que surge a partir de los picos adicionales que no aparecen en el patrón PXRD simulado. Lo más preferido es una forma cristalina que tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura con menos de un 1 % del área de pico total en el patrón PXRD medido de forma experimental que surge a partir de los picos adicionales que no aparecen en el patrón PXRD simulado.

Por ejemplo, la forma N–2 puede preverse en una forma sustancialmente pura, en la que sustancialmente pura es mayor que un 90 % de pureza en peso, preferentemente mayor que un 95 % de pureza en peso, y más preferentemente mayor que un 99 % de pureza en peso.

En una realización diferente, se prevé una composición que consiste esencialmente en la forma N–2 de Compuesto I. La composición de la presente realización puede comprender al menos un 90 % en peso, preferentemente al menos un 95 % en peso, y más preferentemente al menos un 99 % en peso de la forma N–2 de Compuesto I, en base al peso del Compuesto I en la composición.

El segundo aspecto de la presente divulgación se refiere a una forma cristalina pura de Compuesto I y se hace referencia a la misma en el presente documento como la “forma N–1”.

En una realización, la forma N–1 de Compuesto I está caracterizada por unos parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a lo siguiente:

Dimensiones de celda:

a = 6,72 Å
b = 14,06 Å
c = 19,93 Å
α = 90,0°
β = 90,0°
γ = 90,0°

Grupo espacial: $P2_12_12_1$

Moléculas de Compuesto I/ unidad asimétrica: 1
Volumen = 1882,1 $Å^3$
Densidad (calculada) = 1,300 g/cm^3

en la que la medición de dicha forma cristalina se realiza a una temperatura de aproximadamente 25 ℃.

En una realización diferente, la forma N–1 de Compuesto I está caracterizada por el patrón de difracción de rayos X de polvo simulado sustancialmente de acuerdo con lo que se muestra en la figura 2 y/o por el patrón de difracción de rayos X de polvo observado sustancialmente de acuerdo con lo que se muestra en la figura 2.

En otra realización, la forma N–1 de Compuesto I está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo (CuKα λ = 1,5418 Å a una temperatura de aproximadamente 25 ℃) que comprende cuatro o más valores de 2 θ, comprendiendo preferentemente cinco o más valores de 2θ, (CuKα λ = 1,5418 Å) que se seleccionan de: 7,7 ± 0,1, 13,4 ± 0,1, 14,6 ± 0,1, 19,5 ± 0,1 19,8 ± 0,1 20,3 ± 0,1 20,9 ± 0,1, 22,7 ± 0,1, 26,9 ± 0,1, en la que la medición de la forma cristalina se realiza a una temperatura de aproximadamente 25 ℃. Las posiciones de los picos de difracción característicos (grados 2θ ± 0,1) por medio de RT son en base a un patrón de alta calidad que se recogen con un difractómetro (CuKα) con un capilar de rotación y 2θ que se calibra con una norma NIST u otra norma adecuada.

En una realización adicional, la forma N–1 de Compuesto I está caracterizada por unas Coordenadas atómicas fraccionarias sustancialmente tal como se enumeran en la tabla 2.

Tabla 2: Coordenadas atómicas fraccionarias para la forma N–1 a T = 25 ℃

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
O1	-0,0268	0,2930	0,0722	H28	-0,0948	0,2318	0,0478
02	0,1229	-0,0389	0,0070	H29	0,2541	0,4237	0,0902
C3	0:3013	0,3551	0,0667	H30	0,0992	0,2017	0,1823
C4	0,1942	0,2586	0,1646	H31	0,1391	0,3253	0,1889
C5	0,3091	-0,0527	0,0329	H32	0,1440	0,3847	-0,0231
N6	0,2952	0,3654	-0,0072	H33	0,3946	0,4222	-0,0240
C7	0,5395	-0,0066	0,1207	H34	0,4622	0,1121	0,1804
N8	0,4026	0,2426	0,1847	H35	0,4799	0,3885	0,1875
N9	0,9054	0,1352	0,3045	H36	0,6838	0,3107	0,1779
N10.	0,5736	0,0560	0,1736	H37	0,5678	0,2712	0,0638
C11	0,5297	0,3234	0,1633	H38	0,6147	0,3940	0,0725
C12	0,6166	0,2086	0,2844	H39	0,2452	0,0552	0,1081
C13	0,7337	0,1309	0,2662	H40	0,2207	0,2075	0,0610
C14	0,5192	0,3358	0,0893	H41	0,4000	-0,1604	-0,0390
C15	0,3529	0,0021	0,0893	H42	0,3606	0,2991	0,2825
C16	0,1735	0,2720	0,0885	H43	0,3050	0,1770	0,2747
C17	0,7284	0,0557	0,2174	H44	0,8272	-0,0810	0,1203
C18	0,4429	-0,1182	0,0066	H45	0,6750	0,3267	0,3575
N19	1,0548	0,0674	0,3037	H46	0,7367	-0,1749	0,0185
N20	0,8695	-0,0112	0,2175	H47	-0,0759	-0,0701	-0,0708
C21	0,4096	0,2332	0,2600	H48	0,1762	-0,0671	-0,0954
Átomo	**X**	**Y**	**Z**	**Átomo**	**X**	**Y**	**Z**
C22	0,6801	-0,0728	0,0963	H49	0,0850	-0,1640	-0,0484
C23	0,7229	0,2601	0,3325	H50	1,0161	0,2346	0,3791
C24	0,6268	-0,1259	0,0391	H51	1,1282	-0,0612	0,2610
C25	0,0753	-0,0886	-0,0553	-	-	-	-
C26	0,9009	0,2137	0,3442	-	-	-	-
C27	1,0199	-0,0010	0,2612	-	-	-	-

En una realización adicional más, la forma N–1 de Compuesto I está caracterizada por un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con lo que se muestra en la figura 5. La forma N–1 puede estar caracterizada por un punto de fusión en el intervalo desde aproximadamente 134 ℃ hasta aproximadamente 140 ℃.

En otra realización, la forma N–1 de Compuesto I está caracterizada por un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) que tiene una mínima pérdida de peso tras su calentamiento hasta una temperatura de aproximadamente 150 ℃. La invención también propor ciona la forma N–1 de Compuesto I que exhibe un termograma de TGA que es sustancialmente el mismo que el que se muestra en la figura 8.

En otra realización más, la forma N–1 se prevé en una forma sustancialmente pura. Esta forma N–1 de Compuesto I en una forma sustancialmente pura puede emplearse en unas composiciones farmacéuticas que pueden incluir

opcionalmente otros uno o más componentes que se seleccionan, por ejemplo, de excipientes y vehículos; y opcionalmente, de otros uno o más principios activos farmacéuticos que tienen unas entidades químicas activas de unas diferentes estructuras moleculares.

Preferentemente, la forma N–1 tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura tal como se indica por menos de un 10 %, preferentemente de menos de un 5 %, y más preferentemente de menos de un 2 % del área de pico total en el patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) medido de forma experimental que surge a partir de los picos adicionales que no aparecen en el patrón PXRD simulado. Lo más preferido es una forma cristalina que tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura con menos de un 1 % del área de pico total en el patrón PXRD medido de forma experimental que surge a partir de los picos adicionales que no aparecen en el patrón PXRD simulado.

Por ejemplo, la forma N–1 puede preverse en una forma sustancialmente pura, en la que sustancialmente pura es mayor que un 90 % de pureza en peso, preferentemente mayor que un 95 % de pureza en peso, y más preferentemente mayor que un 99 % de pureza en peso.

En una realización diferente, se prevé una composición que consiste esencialmente en la forma N–1 de Compuesto I. La composición de la presente realización puede comprender al menos un 90 % en peso, preferentemente al menos un 95 % en peso, y más preferentemente al menos un 99 % en peso de la forma N–1 de Compuesto I, en base al peso del Compuesto I en la composición.

El tercer aspecto de la presente divulgación se refiere a una forma cristalina de sal del ácido clorhídrico de Compuesto I y se hace referencia a la misma en el presente documento como la “sal del HCl de la forma N–1” o “sal del HCl de forma N–1”.

En una realización, la sal del HCl de la forma N–1 de Compuesto I está caracterizada por unos parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a lo siguiente:

Dimensiones de celda:

a = 33,67 Å
b = 7,18 Å
c = 23,51 Å
α = 90,0°
β = 132,4°
γ = 90,0°

Grupo espacial: C2
Moléculas de Compuesto I/ unidad asimétrica: 2
Volumen = 4199,4 $Å^3$
Densidad (calculada) = 1,281 g/cm^3

en la que la medición de dicha forma cristalina se realiza a una temperatura de aproximadamente 25 ℃.

En una realización diferente, la sal del HCl de la forma N–1 de Compuesto I está caracterizada por el patrón de difracción de rayos X de polvo simulado sustancialmente de acuerdo con lo que se muestra en la figura 3 y/o por el patrón de difracción de rayos X de polvo observado sustancialmente de acuerdo con lo que se muestra en la figura 3.

En otra realización, la sal del HCl de la forma N–1 de Compuesto I está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo (CuKα λ = 1,5418 Å a una temperatura de aproximadamente 25 ℃) que comprende cuatro o más valores de 2θ, comprendiendo preferentemente cinco o más valores de 2θ, (CuKα λ = 1,5418 Å) que se seleccionan de: 5,2 ± 0,1, 11,2 ± 0,1, 16,3 ± 0,1, 16,7 ± 0,1, 19,1 ± 0,1, 22,1 ± 0,1, 23,5 ± 0,1, 27,5 ± 0,1, en la que la medición de dicha forma cristalina se realiza a una temperatura de aproximadamente 25 ℃. Las posiciones de los picos de difracción característicos (grados 2θ ± 0,1) por medio de RT son en base a un patrón de alta calidad que se recogen con un difractómetro (CuKα) con un capilar de rotación y 2θ que se calibra con una norma NIST u otra norma adecuada.

En una realización adicional, la sal del HCl de la forma N–1 de Compuesto I está caracterizada por unas Coordenadas atómicas fraccionarias sustancialmente tal como se enumeran en la tabla 3.

Tabla 3: Coordenadas atómicas fraccionarias para la sal del HCl de la forma N–1 a T = 25 ℃

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
O1	0,3861	0,5122	0,2579	H57	0,3996	0,6348	0,2932
O2	0,3479	-0,1270	0,1436	H58	0,2268	0,2018	0,1433
N3	0,2004	0,0860	0,1084	H59	0,4516	0,3640	0,3861
C4	0,2178	-0,0356	0,0811	H60	0,4437	0,3063	0,4509

(continuación)

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
N5	0,4247	0,2998	0,3904	H61	0,4198	0,1538	0,3747
N6	0,2573	0,4067	0,2082	H62	0,3272	0,1474	0,3165
C7	0,3320	0,2857	0,3382	H63	0,3475	0,2743	0,3966
C8	0,3499	0,4140	0,2588	H64	0,3444	0,2748	0,2357
N9	0,1240	-0,0781	0,0642	H65	0,3766	0,5340	0,3628
C10	0,1432	0,2252	0,1216	H66	0,2786	0,5231	0,1505
C11	0,1551	0,0722	0,0973	H67	0,3010	0,6497	0,2319
N12	0,0998	0,1951	0,1166	H68	0,2758	-0,3345	0,0139
C13	0,1623	0,4015	0,1501	H69	0,2999	0,0455	0,1765
C14	0,3714	0,3956	0,3397	H70	0,2111	0,6401	0,1844
C15	0,2954	0,5108	0,2090	H71	0,1921	0,5238	0,1031
C16	0,2597	-0,2473	0,0322	H72	0,1410	-0,1402	-0,0171
C17	0,2728	-0,0366	0,1236	H73	0,2833	0,5224	0,3111
C18	0,2928	-0,1410	0,0981	H74	0,2497	0,3071	0,2844
N19	0,0676	0,0410	0,0855	H75	0,0615	0,3699	0,1439
C20	0,2050	0,5056	0,1591	H76	0,4149	-0,2209	0,1650
C21	0,1833	-0,1407	0,0146	H77	0,3650	-0,3898	0,1303.
C22	0,2784	0,3876	0,2866	H78	0,3545	-0,2188	0,0675
C23	0,0928	0,3505	0,1421	H79	0,1767	-0,3217	-0,0625
C24	0,3721	-0,2414	0,1250	H80	0,1377	0,6218	0,1878
C25	0,2044	-0,2440	-0,0088	H81	0,0536	-0,2003	0,0289
C26	0,1309	0,4803	0,1634	H82	0,4976	0,8286	0,5688
C27	0,0810	-0,0796	0,0601	H83	0,4526	0,6396	0,5309
N28	0,4557	0,7890	0,5290	H84	0,4372	0,8292	0,4712
C29	0,3177	0,6885	0,6550	H85	0,3091	0,8393	0,4147
N30	0,2658	0,6501	0,6252	H86	0,4089	0,6940	0,7007
031	0,3430	0,7486	0,4408	H87	0,3172	0,7861	0,5262
N32	0,4039	0,5646	0,7197	H88	0,3390	1,0035	0,5210
C33	0,3559	0,5405	0,6990	H89	0,4133	1,0196	0,5229
034	0,5110	0,0845	0,9064	H90	0,1908	0,8022	0,5509
N35	0,3439	0,3877	0,7167	H91	0,4318	0,3025	0,8253
C36	0,3525	0,8636	0,5470	H92	0,3904	1,0075	0,7122
N37	0,3898	0,8832	0,6308	H93	0,3459	1,1107	0,6201
C38	0,4279	0,8856	0,5514	H94	0,2828	0,2488	0,7015
N39	0,2524	0,4902	0,6409	H95	0,4748	0,5525	0,7053
C40	0,2327	0,7954	0,5822	H96	0,3936	0,6312	0,5498
C41	0,5050	0,2052	0,8566	H97	0,4827	0,7755	0,6663
C42	0,4595	0,3167	0,8160	H98	0,5000	0,9983	0,6573
C43	0,3628	0,9771	0,6529	H99	0,4216	1,1360	0,6320
C44	0,3163	0,8647	0,6308	H100	0,4627	1,0154	0,7205
C45	0,2924	0,3750	0,6860	H101	0,5568	0,3548	0,7831
C46	0,4491	0,4404	0,7636	H102	0,2473	1,0633	0,5539
C47	0,4839	0,4565	0,7503	H103	0,5774	0,1306	0,8796
C48	0,3793	0,7706	0,5224	H104	0,5545	-0,1290	0,9855
C49	0,4665	0,9113	0,6377	H105	0,5528	-0,1311	0,9089
C50	0,4364	0,9974	0,6587	H106	0,5929	0,0335	0,9837
C51	0,5292	0,3455	0,7923	-	-	-	-
C52	0,2629	0,9286	0,5845	-	-	-	-
C53	0,5409	0,2186	0,8461	-	-	-	-
C54	0,5548	-0,0422	0,9492	-	-	-	-
CL55	0,5807	0,8702	0,6336	-	-	-	-
CL56	0,4603	0,3593	0,5517	-	-	-	-

En una realización adicional más, la sal del HCl de la forma N–1 de Compuesto I está caracterizada por un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con lo que se muestra en la figura 6. La sal del HCl de la forma N–1 puede estar caracterizada por un punto de fusión en el intervalo desde aproximadamente 230 ℃ hasta aproximadamente 245 ℃ .

En otra realización, la sal del HCl de la forma N–1 de Compuesto I está caracterizada por un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) que tiene una pérdida de peso despreciable tras su calentamiento hasta una temperatura

de aproximadamente 150 ℃. La invención también pro porciona la sal del HCl de la forma N–1 de Compuesto I que exhibe un termograma de TGA que es sustancialmente el mismo que el que se muestra en la figura 9.

En otra realización más, la sal del HCl de la forma N–1 se prevé en una forma sustancialmente pura. Esta sal del HCl de la forma N–1 de Compuesto I en una forma sustancialmente pura puede emplearse en unas composiciones farmacéuticas que pueden incluir opcionalmente otros uno o más componentes que se seleccionan, por ejemplo, de excipientes y vehículos; y opcionalmente, de otros uno o más principios activos farmacéuticos que tienen unas entidades químicas activas de unas diferentes estructuras moleculares.

Preferentemente, la sal del HCl de la forma N–1 tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura tal como se indica por menos de un 10 %, preferentemente de menos de un 5 %, y más preferentemente de menos de un 2 % del área de pico total en el patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) medido de forma experimental que surge a partir de los picos adicionales que no aparecen en el patrón PXRD simulado. Lo más preferido es una forma cristalina que tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura con menos de un 1 % del área de pico total en el patrón PXRD medido de forma experimental que surge a partir de los picos adicionales que no aparecen en el patrón PXRD simulado.

Por ejemplo, la sal del HCl de la forma N–1 puede preverse en una forma sustancialmente pura, en la que sustancialmente pura es mayor que un 90 % de pureza en peso, preferentemente mayor que un 95 % de pureza en peso, y más preferentemente mayor que un 99 % de pureza en peso.

En una realización diferente, se prevé una composición que consiste esencialmente en la sal del HCl de la forma N–1 de Compuesto I. La composición de la presente realización puede comprender al menos un 90 % en peso, preferentemente al menos un 95 % en peso, y más preferentemente al menos un 99 % en peso de la sal del HCl de la forma N–1 de Compuesto I, en base al peso del Compuesto I en la composición.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de Compuesto I, en la que el Compuesto I se encuentra en la forma N–2; y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender la forma N–2 en una forma sustancialmente pura.

La presente invención proporciona además una composición para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, que comprende la administración a una especie mamífera que necesita de la misma, una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto I, en la que el Compuesto I se prevé en una forma cristalina que comprende la forma N–2. Preferentemente, la especie mamífera es el ser humano. El procedimiento puede comprender la administración del Compuesto I, en la que el Compuesto I consiste esencialmente en la forma N–2.

Uso y utilidad

La presente invención se basa en el descubrimiento de que ciertas pirrolotriazinas son inhibidores de proteínas quinasa. Más específicamente, las pirrolotriazinas tal como las que se describen en la presente invención inhiben la actividad de la proteína tirosina quinasa de los miembros de la familia de receptores HER. Estos inhibidores serán útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas que dependen de su señalización por uno o más de estos receptores. Tales enfermedades incluyen psoriasis, artritis reumatoide, y tumores sólidos de pulmón, de cabeza y cuello, de mama, del colon, de ovario, y de próstata. La invención se refiere a una composición farmacéutica de compuesto de formula I o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente farmacéuticamente aceptable en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero. En particular, se espera que dicha composición farmacéutica inhiba el crecimiento de estos tumores sólidos primarios y recurrentes que se asocian con HER1 (receptor de EGF) y HER2, especialmente los tumores que dependen significativamente de HER1 o de HER2 para su crecimiento y propagación, lo que incluye por ejemplo, cánceres de vejiga, de células escamosas, de cabeza, colorrectal, esofágico, ginecológico (tal como de ovarios), de páncreas, de mama, de próstata, de vulva, de piel, de cerebro, del tracto genitourinario, del sistema linfático (tal como de tiroides), de estómago, de laringe y de pulmón. En otra realización, los compuestos de la presente invención son también útiles en el tratamiento de trastornos no cancerosos tal como la psoriasis y la artritis reumatoide.

Por lo tanto de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se prevé el uso de un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se prevé una composición para su uso en un procedimiento para la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesita de tal tratamiento que comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de formula I o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tal como se define anteriormente en el presente documento.

En virtud de su capacidad para inhibir las quinasas de HER1, HER2, y HER4, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades proliferativas, lo que incluye psoriasis y cáncer. La quinasa de receptor HER1 ha mostrado estar expresada y activada en muchos tumores sólidos incluyendo de cabeza y de cuello, de próstata, de pulmón de células no pequeñas, colorrectal, y de cáncer de mama. De forma

similar, la quinasa de receptor HER2 ha mostrado que se encuentra sobreexpresada en el cáncer de mama, de ovario, de pulmón y gástrico. Los anticuerpos monoclonales que regulan por disminución la abundancia del receptor HER2 o inhiben la señalización por el receptor HER1 han mostrado una eficacia antitumoral en estudios preclínicos y clínicos. Se espera por lo tanto que los inhibidores de las quinasas de HER1 y HER2 tengan eficacia en el tratamiento de tumores que dependen de la señalización a partir de ambos de los dos receptores. Además, estos compuestos tendrán eficacia en la inhibición de tumores que dependen de la señalización de heterodímeros de receptor HER. Se espera que estos compuestos tengan eficacia o bien como único agente o en combinación (simultánea o secuencialmente) con otros agentes quimioterapéuticos tales como Taxol®, adriamicina, y cisplatino. Debido a que la señalización de HER1 y HER2 ha mostrado que regula la expresión de factores angiogénicos tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e interleucina 8 (IL8), se espera que estos compuestos tengan una eficacia antitumoral que resulta de la inhibición de la angiogénesis además de la inhibición de la proliferación y supervivencia de células tumorales. El receptor HER2 ha mostrado que está implicado en la hiperproliferación de células sinoviales en la artritis reumatoide, y puede contribuir a la componente angiogénica de ese estado de enfermedad inflamatoria. Se espera por lo tanto que los inhibidores que se describen en la presente invención tengan eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide. La capacidad de estos compuestos para inhibir HER1 se añade adicionalmente a su uso como agentes antiangiogénicos. Véanse los siguientes documentos y referencias que se citan en los mismos: Schlessinger J., "*Cell Signalling by receptor tirosine kinases*", Cell 103(2), págs. 211 a 225 (2000); Cobleigh, M. A., Vogel, C. L., Tripathy, D., Robert, N. J., Scholl, S., Fehrenbacher, L., Wolter, J. M., Paton, V., Shak, S., Lieberman, G., y Slamon, D. J., "*Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti–HER2 monoclonal antibody in women who have HER2 - overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metaestatic disease*", J. of Clin. Oncol. 17(9), págs. 2639 a 2648 (1999); Baselga, J., Pfister, D., Cooper, M. R., Cohen, R., Burtness, B., Bos, M., D'Andrea, G., Seidman, A., Norton, L., Gunnett, K., Falcey, J., Anderson, V., Waksal, H., y Mendelsohn, J., "*Phase I Studies of anti–epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combinación with cisplatin*", J. Clin. Oncol. 18(4), págs. 904 a 914 (2000); Satoh, K., Kikuchi, S., Sekimata, M., Kabuyama, Y., Homma, M. K., y Homma Y., "*Involvement of ErbB–2 in rheumatoid synovial cell growth*", Arthritis Rheum. 44(2), págs. 260 a 265 (2001).

El tratamiento antiproliferativo que se define anteriormente en el presente documento puede aplicarse como una única terapia o puede implicar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos distintos. Tal tratamiento conjunto puede conseguirse por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los compuestos de la presente invención pueden también ser útiles en combinación con agentes y tratamientos contra el cáncer y citotóxicos conocidos, lo que incluye la radiación. Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación que se describen a continuación y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado. Los compuestos de formula I pueden usarse secuencialmente con agentes y tratamiento contra el cáncer o citotóxico conocidos, lo que incluye la radiación cuando una formulación en combinación es inapropiada.

En el campo de la oncología médica es una práctica normal el uso de una combinación de formas diferentes de tratamiento para tratar a cada paciente con cáncer. En oncología médica, el/los otro(s) componente(s) de tal tratamiento conjunto además del tratamiento de reducción de permeabilidad vascular, antiproliferativa, y/o antiangiogénica que se define anteriormente en el presente documento puede ser: cirugía, radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede cubrir tres principales categorías de agente terapéutico:

(i) agentes antiangiogénicos que funcionan mediante mecanismos diferentes de los que se definen anteriormente en el presente documento (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina αvβ3, angiostatina, y razoxano);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, y yodoxifeno), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, borazol, y exemestano), antihormonas, antiprogestógenos, antiandrógenos (por ejemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, y acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo acetato de goserelina y leuprolida), inhibidores de la testosterona 5α–dihidroreductasa (por ejemplo finasterida), inhibidores de la farnesiltransferasa, agentes antiinvasión (por ejemplo inhibidores de la metaloproteinasa como marimastat e inhibidores de la función de receptor de activador de plasminógeno uroquinasa) e inhibidores de la función del factor de crecimiento, (tales factores de crecimiento incluyen por ejemplo EGF, FGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos tal como anticuerpos frente a factor de crecimiento, anticuerpos frente a receptor de factor de crecimiento tal como Avastin® (bevacizumab) y Erbitux® (cetuximab); inhibidores de la tirosina quinasa, e inhibidores de la serina/treonina quinasa); y

(iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tal como se usan en oncología médica, tal como antimetabolitos (por ejemplo antifolatos como metotrexato, fluoropirimidinas como análogos de adenosina, 5–fluorouracilo y purina, citosina arabinosida); antibióticos antitumor de intercalación (por ejemplo antraciclinas como doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina–C, dactinomicina, y mitramicina); derivados de platino (por ejemplo cisplatino y carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo mostaza nitrogenada, melfalan, clorambucilo, busulfan, ciclofosfamida, nitrosoureas de ifosfamida, tiotepa; agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca como

vincristina y taxoides como Taxol® (paclitaxel), Taxotere® (docetaxel) y agentes de microtúbulo recientes tales como análogos de epotilona, análogos de discodermolida, y análogos de eleuterobina; inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofillotoxinas como etopósido, tenipósido, amsacrina, y topotecan); inhibidores del ciclo celular (por ejemplo flavopiridoles); modificadores de la respuesta biológica, e inhibidores del proteasoma tal como Velcade® (bortezomib).

Tal como se expone anteriormente, el Compuesto I es de interés para sus efectos de reducción de permeabilidad vascular y/o antiangiogénica. Se espera que este compuesto sea útil en un amplio intervalo de estados patológicos que incluyen cáncer, diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, obesidad, nefropatías aguda y crónica, ateroma, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda y enfermedades oculares asociadas con proliferación de los vasos de la retina tal como retinopatía diabética.

Más específicamente, el Compuesto I es útil en el tratamiento de una variedad de cánceres, lo que incluye (si bien no se limita a) lo siguiente:

- carcinoma, lo que incluye el de vejiga, de mama, de colon, de riñón, de hígado, de pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, de esófago, de vejiga biliar, de ovario, de páncreas, de estómago, de cuello uterino, de tiroides, de próstata, y de piel, incluyendo carcinoma de células escamosas;
- tumores hematopoyéticos de estirpe linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfomas que no son de Hodgkins, linfoma de células pilosas, y linfoma de Burkett;
- tumores hematopoyéticos de estirpe mieloide, incluyendo leucemias mielógenas crónicas y agudas, síndrome mielodisplásico, y leucemia promielocítica;
- tumores de origen mesenquimatoso, incluyendo fibrosarcoma y rabdomiosarcoma;
- tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma, y schwannomas; y
- otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentaria, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides, y sarcoma de Kaposi.

Debido al papel clave de las quinasas en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores pueden actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso patológico que presente una proliferación celular anómala, por ejemplo, hiperplasia benigna de próstata, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, reestenosis a continuación de cirugía vascular o angioplastia, formación de cicatrices hipertróficas y enfermedad inflamatoria del intestino.

Los compuestos de formula I son especialmente útiles en el tratamiento de tumores que tienen una alta incidencia de actividad de la tirosina quinasa, tales como tumores de colon, de pulmón, y pancreáticos. Mediante la administración de una composición (o una combinación) de los compuestos de la presente invención, se reduce el desarrollo de tumores en un huésped mamífero.

Los compuestos de formula I pueden también ser útiles en el tratamiento de enfermedades que no sean el cáncer que pueden estar asociadas con las rutas de transducción de señales que funcionan a través de receptores de factor de crecimiento tal como HER1 (receptor de EGF), HER2 o HER4.

El compuesto I en una de las formas que se dan a conocer en el presente documento puede formularse con un diluyente o vehículo farmacéutico para administración oral, intravenosa o subcutánea. La composición farmacéutica puede formularse de una forma clásica usando diluyentes, aditivos y/o vehículos sólidos o líquidos adecuados para el modo deseado de administración. En forma oral, una de las formas que se dan a conocer, tal como la forma N–2, la forma N–1, y/o la sal del HCl de la forma N–1 de Compuesto I puede administrarse en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, y similares. Una o más de las formas cristalinas de Compuesto I, tal como la forma N–2, la forma N–1, y/o la sal del HCl de la forma N–1, puede también administrarse como una suspensión usando vehículos adecuados para este modo de administración.

La cantidad efectiva de Compuesto I puede determinarse por un experto en la técnica, e incluye unas cantidades de dosificación a modo de ejemplo para un mamífero de desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 300 mg/kg/día, preferentemente de menos de aproximadamente 200 mg/kg/día, en una dosis única o en de 2 a 4 dosis divididas. Se entenderá que el nivel y la frecuencia de dosificación de dosis específica para cualquier sujeto particular puede variarse y dependerá de una variedad de factores, de la biodisponibilidad de Compuesto I en la forma administrada, la estabilidad metabólica y la duración de la acción del Compuesto I, la especie, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, y la dieta del sujeto, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, lo más preferentemente de especie mamífera tal como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos, y similares. Las formas preferidas para la administración del Compuesto I incluyen la forma N–2, la forma N–1, y la sal de HCl de la forma N–1; y más preferentemente, la forma N–2.

Las composiciones a modo de ejemplo para la administración oral incluyen suspensiones que comprenden

partículas de Compuesto I en una o más de las formas que se dan a conocer en el presente documento dispersadas en un medio líquido. Preferentemente, la suspensión comprende Compuesto I en la forma N–2, la forma N–1, y la sal del HCl de la forma N–1; y más preferentemente, en la forma N–2. La suspensión puede comprender adicionalmente, por ejemplo, celulosa microcristalina para afectar al volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y agentes edulcorantes o saborizantes tales como los que se conocen en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio, y/o lactosa y/o otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes, y lubricantes tales como los que se conocen en la técnica. El compuesto I en la forma N–2, la forma N–1, y/o la sal del HCl de la forma N–1 también puede administrarse mediante una administración sublingual y/o bucal, por ejemplo con comprimidos moldeados, comprimidos o liofilizados. Las composiciones a modo de ejemplo pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa, y/o ciclodextrinas. También, pueden estar incluidos en tales formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión de la mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (SCMC), y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (CARBOPOL 934®). Lubricantes, deslizantes, sabores, agentes colorantes, y estabilizadores pueden añadirse también para facilidad de fabricación y uso.

Normalmente, la forma sólida de un material farmacéuticamente activo es importante en la preparación de una forma de dosificación sólida, tal como comprimidos o cápsulas como la fabricación, estabilidad, y/o el comportamiento del material farmacéuticamente activo puede depender de la forma sólida. En general, una forma cristalina dota al material farmacéuticamente activo de unas propiedades uniformes, tales como solubilidad, densidad, velocidad de disolución, y estabilidad. En la presente invención, el Compuesto I en la forma N–2, tiene unas propiedades adecuadas para la fabricación de comprimidos o cápsulas, para proporcionar una forma de dosificación oral estable, y/o para la administración del Compuesto I a un paciente que necesita de la misma.

Procedimientos de preparación y caracterización

Pueden prepararse formas cristalinas mediante una variedad de procedimientos, incluyendo por ejemplo, cristalización o recristalización en un disolvente adecuado, sublimación, crecimiento a partir de una masa fundida, transformación de estado sólido a partir de otra fase, cristalización en un fluido supercrítico, y pulverización a chorro. Las técnicas para la cristalización o recristalización de formas cristalinas en una mezcla de disolvente incluyen, por ejemplo, la evaporación del disolvente, la disminución la temperatura de la mezcla de disolvente, la adición de semilla de cristal a una mezcla supersaturada de disolvente de la molécula y/o de la sal, la liofilización de la mezcla de disolvente, y la adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolvente. Pueden emplearse técnicas de cristalización de alto rendimiento para preparar formas cristalinas que incluyen formas polimórficas.

Los cristales de fármacos, incluyendo formas polimórficas, procedimientos de preparación, y caracterización de cristales de fármacos se discuten en el documento *Solid–State Chemistry of Drugs*, S. R. Byrn, R. R. Pfeiffer, y J. G. Stowell, 2ª Edición, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

Para las técnicas de cristalización con empleo de disolvente, la elección de disolvente o disolventes depende normalmente de uno o más factores, tal como la solubilidad del compuesto, la técnica de cristalización, y la presión de vapor del disolvente. Pueden emplearse combinaciones de disolventes, por ejemplo, el compuesto puede disolverse en un primer disolvente para permitir una disolución, seguido de la adición de un antidisolvente para disminuir la solubilidad del compuesto en la disolución y para permitir la formación de cristales. Un antidisolvente es un disolvente en el que el compuesto tiene una baja solubilidad.

En un procedimiento para preparar cristales, un compuesto se suspende y/o agita en un disolvente adecuado para permitir una suspensión, que puede calentarse para promover la disolución. El término “suspensión”, tal como se usa en el presente documento, significa una disolución saturada del compuesto, que puede también contener una cantidad adicional del compuesto para permitir una mezcla heterogénea del compuesto y un disolvente a una temperatura dada.

Pueden añadirse cristales de semilla a cualquier mezcla de cristalización para promover la cristalización. La adición de semilla puede emplearse para controlar el crecimiento de una forma polimórfica particular o para controlar la distribución de tamaño de partícula del producto cristalino. Por consiguiente, el cálculo de la cantidad de semillas que se necesitan depende del tamaño de la semilla disponible y el tamaño deseado de una partícula de producto promedio tal como se describe, por ejemplo, en el documento “*Programmed Cooling of Batch Cristallizers*”, de J. W. Mullin y J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971, 26, 369 a 377. En general, se necesitan unas semillas de pequeño tamaño para controlar de forma efectiva el crecimiento de cristales en el lote. Puede generarse una semilla de pequeño tamaño por tamizado, molienda o micronización de grandes cristales, o por microcristalización de disoluciones. Ha de tenerse cuidado en que la molienda o la micronización de cristales no dé como resultado ningún cambio en la cristalinidad con respecto a la forma de cristal deseada (es decir, que cambie a amorfa o a otra forma polimórfica).

Una mezcla de cristalización enfriada puede filtrarse en condiciones de vacío, y los sólidos aislados pueden lavarse

con un disolvente adecuado, tal como un disolvente de recristalización en frío, y secado en una purga de nitrógeno para permitir la forma cristalina deseada. Los sólidos aislados pueden analizarse mediante una técnica espectroscópica o analítica adecuada, tal como la resonancia magnética nuclear de estado sólido, la calorimetría diferencial de barrido, la difracción de rayos X de polvo o similares, para garantizar la formación de la forma cristalina preferida del producto. La forma cristalina resultante puede producirse en una cantidad de mayor que aproximadamente un 70 % de rendimiento aislado en peso, preferentemente mayor que un 90 % de rendimiento aislado en peso, en base al peso del compuesto que se empleó originalmente en el procedimiento de cristalización. El producto puede co–molerse o pasarse a través de un tamiz de malla para romper los conglomerados del producto, si es necesario.

Pueden prepararse formas cristalinas directamente a partir del medio de reacción del procedimiento final para preparar el Compuesto I. Esto puede conseguirse, por ejemplo, empleando en la etapa de procedimiento final un disolvente o una mezcla de disolventes a partir de la cual el Compuesto I puede cristalizarse. Alternativamente, pueden obtenerse formas cristalinas mediante técnicas de destilación o de adición de disolvente. Los disolventes adecuados para este fin incluyen, por ejemplo, los disolventes no polares que se mencionan anteriormente y disolventes polares, incluyendo disolventes polares próticos tales como alcoholes, y disolventes polares apróticos tales como cetonas.

La presencia de más de una forma cristalina y/o forma polimórfica en una muestra puede determinarse mediante técnicas tales como la difracción de rayos X de polvo (PXRD) o la espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido. Por ejemplo, la presencia de picos adicionales en la comparación de un patrón de PXRD medido de forma experimental con un patrón de PXRD simulado puede indicar más de una forma cristalina y/o forma polimórfica en la muestra. El PXRD simulado puede calcularse a partir de datos de rayos X de cristal único, véase el documento "*A FORTRAN Program for Calculating X Ray Powder Difraction Patterns*", de Smith, D. K., Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL–7196 (abril de 1963).

Pueden caracterizarse formas cristalinas de Compuesto I de acuerdo con la invención usando varias técnicas, el funcionamiento de las cuales se conoce bien por parte de los expertos en la técnica. Las formas cristalinas de Compuesto I pueden caracterizarse y distinguirse usando difracción de rayos X de cristal único realizada en condiciones y temperaturas de funcionamiento normalizadas, que se basan en unas mediciones de celda unitaria de un cristal único de la forma a una temperatura analítica fija. Pueden medirse las dimensiones de celda unitaria aproximadas en Angstroms (Å), así como el volumen, el grupo espacial, moléculas por celda, y densidad cristalina de la celda cristalina, por ejemplo a una temperatura de muestra de 25 ℃. Una descripción detallada de celdas unitarias se proporciona en el documento de Stout & Jensen, *X Rays Structure Determination: A Practical Guide*, Macmillan Co., Nueva York (1968), capítulo 3, que se incorpora en el presente documento por referencia.

Alternativamente, la única disposición de átomos en relación espacial dentro de la retícula cristalina puede caracterizarse de acuerdo con las coordenadas atómicas fraccionarias observadas. Otros medios de caracterización de la estructura cristalina es el análisis de difracción de rayos X de polvo en el que el perfil de difracción se compara con un perfil simulado que representa un material en polvo puro, que se procesa preferentemente a las mismas tanto temperatura analítica como mediciones para la forma objeto que está caracterizada como una serie de valores de 2θ (normalmente cuatro o más).

Pueden usarse otros medios de caracterización de la forma, tal como la resonancia magnética nuclear de estado sólido (NMR), la calorimetría diferencial de barrido, la termografía, y examen macroscópico de la morfología cristalina o amorfa. Estos parámetros pueden usarse también en combinación para caracterizar la forma objeto.

Las formas cristalinas se analizaron usando uno o más de los procedimientos de pruebas que se describen a continuación.

Mediciones de rayos X de cristal único

Se recogieron datos en un difractómetro de serie CAD4 de Bruker–Nonius (Bruker AXS, Inc. Madison, WI). Se obtuvieron parámetros de celda unitaria a través de un análisis de mínimos cuadrados de la configuración del difractómetro experimental de 25 reflexiones de ángulo elevado. Las intensidades se midieron usando radiación de Cu Kα (λ = 1,5418 Å) a una temperatura constante con la técnica de exploración variable θ–2θ y se corrigieron sólo en cuanto a los factores de polarización de Lorentz. Se recogieron recuentos de radiación de fondo en los extremos de la exploración durante la mitad del tiempo de la exploración. De forma alterna, se recogieron datos de cristal único en un sistema Kappa CCD 2000 de Bruker–Nonius usando radiación de Cu Kα (λ = 1,5418 Å). El indexado y el procesamiento de los datos de intensidad medidos se llevaron a cabo con el paquete de software HKL2000 (Otwinowski, Z. y Minor, W., en *Macromolecular Crystallography*, eds. Carter, W. C. Jr y Sweet, R. M., Academic Press, NY, 1997) en el conjunto de programas Collect (Collect: software de recogida de datos, R. Hooft, Nonius B. V., 1998). En el momento indicado, los cristales se enfriaron en el flujo de frío de un Cryostream Cooler de Oxford Cryosystems (Oxford Cryosystems, Inc., Devens, MA) durante la recogida de datos.

Las estructuras se solucionaron por procedimientos directos y se refinaron en función de reflexiones observadas usando o bien el paquete de software SDP (Paquete de Determinación de Estructura SDP, Enraf–Nonius, Bohemia,

NY) con pequeñas modificaciones locales al paquete cristalográfico, maXus (Conjunto de Software de Disolución y Depuración maXus: S. Mackay, C. J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, y K. Shankland).

Los parámetros atómicos derivados (factores de temperatura y coordenadas) se depuraron a través de mínimos cuadrados de matriz completa. La función minimizada en las depuraciones fue $\Sigma_w (|F_o| - |F_c|)^2$. R se define como $\Sigma |Fo| - |Fc| / \Sigma |F_o|$ mientras que $R_w = [\Sigma_w (|F_o|–|F_c|)^2 / \Sigma_w |Fo|^2]^{1/2}$ en la que w es una función de ponderación adecuada en base a errores en las intensidades observadas. Las asignaciones de diferencias se examinaron en todas las fases de depuración. Se introdujeron átomos de hidrógeno en posiciones idealizadas con factores de temperatura isotrópicos, pero no se variaron parámetros de hidrógeno.

Se generaron unos patrones de difracción de rayos X de polvo simulados a partir de los parámetros atómicos de cristal único a la temperatura de recogida de datos, a menos que se indique otra cosa.

Mediciones de difracción de rayos X de polvo - Procedimiento A

Aproximadamente 200 mg se cargaron por el procedimiento de carga posterior en un portamuestras de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de Philips. La muestra se transfirió a una unidad de MPD de Philips (45 kV, 40 mA, Cu Kα). Se recogieron datos a temperatura ambiente en el intervalo de 2–theta de 2 a 32 (modo de barrido continuo, velocidad de barrido de 0,03 grados/s, ranuras de antidifusión y autodivergencia, ranura de recepción: 0,2 mm, centrifugador de muestras: activado)

Mediciones de difracción de rayos X de polvo - Procedimiento B

Se obtuvieron datos de difracción de polvo de rayos X usando un C2 GADDS de Bruker. La radiación fue Cu Kα (40 KV, 50 mA). La distancia detector - muestra fue de 15 cm. Se colocaron muestras de polvo en capilares de vidrio sellado de 1 mm o menos de diámetro; el capilar se hizo girar durante la recogida de datos. Se recogieron datos para $3 \leq 2\theta \leq 35°$ con un tiempo de exposición de muestras de al menos 2.000 segundos. Los arcos de difracción bidimensional resultantes se integraron para crear un patrón PXRD unidimensional tradicional con un tamaño de paso de 0,02 grados 2θ en el intervalo de 3 a 35 grados 2θ.

Mediciones de difracción de rayos X de polvo - Procedimiento C

Se obtuvieron datos de difracción de polvo de rayos X (PXRD) usando un goniómetro de plataforma chi manual GADDS de Bruker (Sistema de Difracción Detector de Área General). Se colocaron muestras de polvo en capilares de vidrio de pared delgada de 1 mm o menos de diámetro; el capilar se hizo girar durante la recogida de datos. La distancia detector - muestra fue de 17 cm. La radiación fue Cu Kα (λ = 1,5418 Å). Se recogieron datos para $3 < 20 < 35°$ con un tiempo de exposición de muestras de al menos 300 segundos.

DSC (cubeta abierta)

Se realizaron experimentos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) en un modelo Q1000 o 2920 de TA Instruments™. La muestra (de aproximadamente 2 a 6 mg) se pesó en una cubeta de aluminio y se registró con precisión de una centésima de miligramo, y se transfirió al DSC. El instrumento se purgó con gas nitrógeno a 50 ml/min. Se recogieron datos entre la temperatura ambiente y 300 ℃ a una velocidad de calentamiento de 10 ℃/min. El trazado gráfico se realizó con los picos endotérmicos apuntando hacia debajo.

TGA (cubeta abierta)

Se realizaron experimentos de análisis gravimétrico térmico (TGA) en un modelo Q500 o 2950 de TA Instruments™. La muestra (aproximadamente 10 a 30 mg) se colocó en una cubeta de platino, preparada previamente. El peso de la muestra se midió con precisión y se registró a una milésima de miligramo por medio del instrumento. El horno se purgó con gas nitrógeno a 100 ml/min. Se recogieron datos entre temperatura ambiente y 300 ℃ a una velocidad de calentamiento de 10 ℃/min.

Ejemplos

Ejemplo 1

Forma N–2 pura

76 ml de mezcla de reacción de Compuesto I se cargaron en un matraz de tres bocas de 100 ml, equipado con un agitador mecánico. La mezcla de reacción se compone de Compuesto I, tolueno y o bien 1–propanol o iso–butanol. La disolución se destiló hasta 49 ml a presión atmosférica. La temperatura del baño fue de 130 ℃ y la temperatura del lote final fue de 111 ℃. La disolución se enfrió hasta 87 ℃. 36 mg de semillas se cargaron y el lote se enfrió desde 87 ℃ hasta 80 ℃ a lo largo de 2 horas. El lote se enfrió adicionalmente desde 80 ℃ hasta 20 ℃ a lo largo de 2 horas y la agitación se continuó a 20° durante la noche. La suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con 10 ml de tolueno. La torta húmeda se secó a 50 ℃ en un horno de vacío durante la noche. El polvo seco pesó 2,98 g (89,1 M %).

Ejemplo 2

Forma N–1 pura

La forma N–1 puede prepararse a partir de metanol, acetato de etilo, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano o metil tert–butil éter. 287 mg de Compuesto I se disolvieron en 0,4 ml de metanol a 50 ℃. La disolución se calentó hasta 65 ℃ para garantizar u na completa disolución. La disolución se agitó a 65 ℃ durante 30 min., se enfrió hasta 20 ℃ a lo largo de 90 min., y a continuación la agitación continuó durante la noche. La suspensión se filtró y la torta húmeda se secó a 30 ℃ en condiciones de vacío durante la noche.

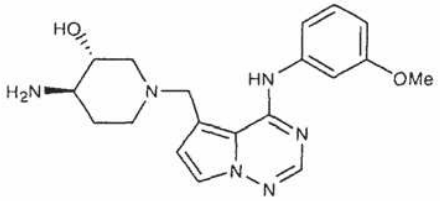
Ejemplo 3

Sal del HCl de forma N–1

600 mg de Compuesto I se disolvieron en 18 ml de IPA a 50 ℃. Por separado, 136,5 ± L de HCl al 37 % se disolvieron en 1 ml de IPA. 0,1 ml de la disolución de HCl se añadieron al lote y se procedió a la adición de semilla con 6 mg de la sal del HCl. La semilla no se disolvió. La disolución de HCl restante se añadió al lote en partes a lo largo de 5 horas. El lote se agitó a 50 ℃ durante 1 hora y se enfrió hasta 20 ℃ a lo largo de 1 hora . La suspensión se agitó durante al menos 2 horas a 20 ℃. La suspe nsión se filtró y la torta húmeda se lavó con 2 ml de IPA. La torta húmeda se secó a 30 ℃ en condiciones de vací o durante la noche. El polvo seco pesó 0,4 g.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de Compuesto I:



(I)

caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cuatro o más valores de 2θ (CuKα λ = 1,5418 Å) que se seleccionan de: 10,5 ± 0,1, 13,0 ± 0,1, 13,6 ± 0,1, 15,8 ± 0,1, 16,2 ± 0,1. 16,9 ± 0,1, 20,6 ± 0,1, 21,2 ± 0,1, 21,5 ± 0,1, 24,4 ± 0,1, 28,6 ± 0,1, en la que la medición de dicha forma cristalina se realiza a una temperatura de aproximadamente 25 ℃.

2. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha forma cristalina está **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más valores de 2θ (CuKα λ = 1,5418 Å) que se seleccionan de: 10,5 ± 0,1, 13,0 ± 0,1, 13,6 ± 0,1, 15,8 ± 0,1, 16,2 ± 0,1, 16,9 ± 0,1, 20,6 ± 0,1, 21 ,2 ± 0,1, 21,5 ± 0,1, 24,4 ± 0,1, 28,6 ± 0,1, en la que la medición de dicha forma cristalina se realiza a una temperatura de aproximadamente 25 ℃.

3. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dicha forma cristalina está **caracterizada por** unos parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a lo siguiente:

Dimensiones de celda:

a = 6,72 Å
b = 10,93 Å
c = 26,12 Å
α = 90,0°
β = 108,5°
γ = 90,0°

Grupo espacial: $P2_12_12_1$
Moléculas de Compuesto I/ unidad asimétrica: I

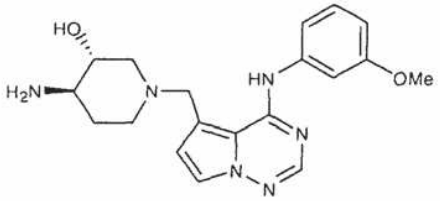
en la que la medición de dicha forma cristalina se realiza a una temperatura de aproximadamente 25 ℃.

4. Una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha forma cristalina está **caracterizada por** mostrar un termograma de análisis termogravimétrico que tiene una pérdida de peso despreciable tras su calentamiento hasta una temperatura de aproximadamente 150 ℃.

5. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicha forma cristalina se encuentra en una forma sustancialmente pura.

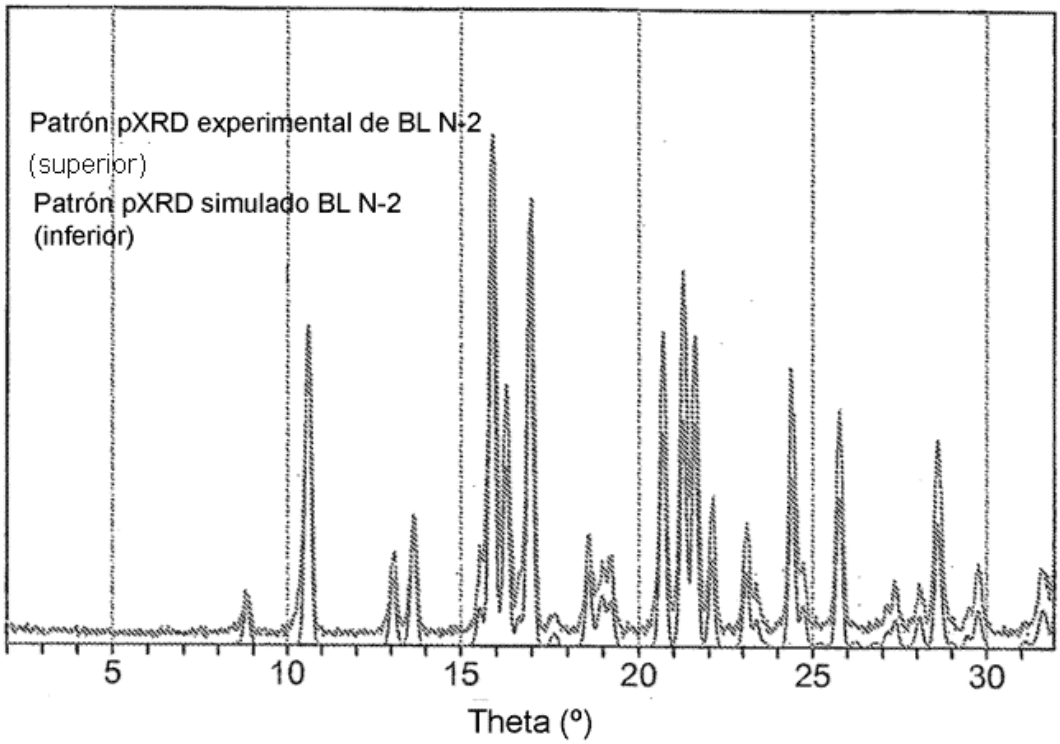
7. Compuesto I de formula (I):



(I)

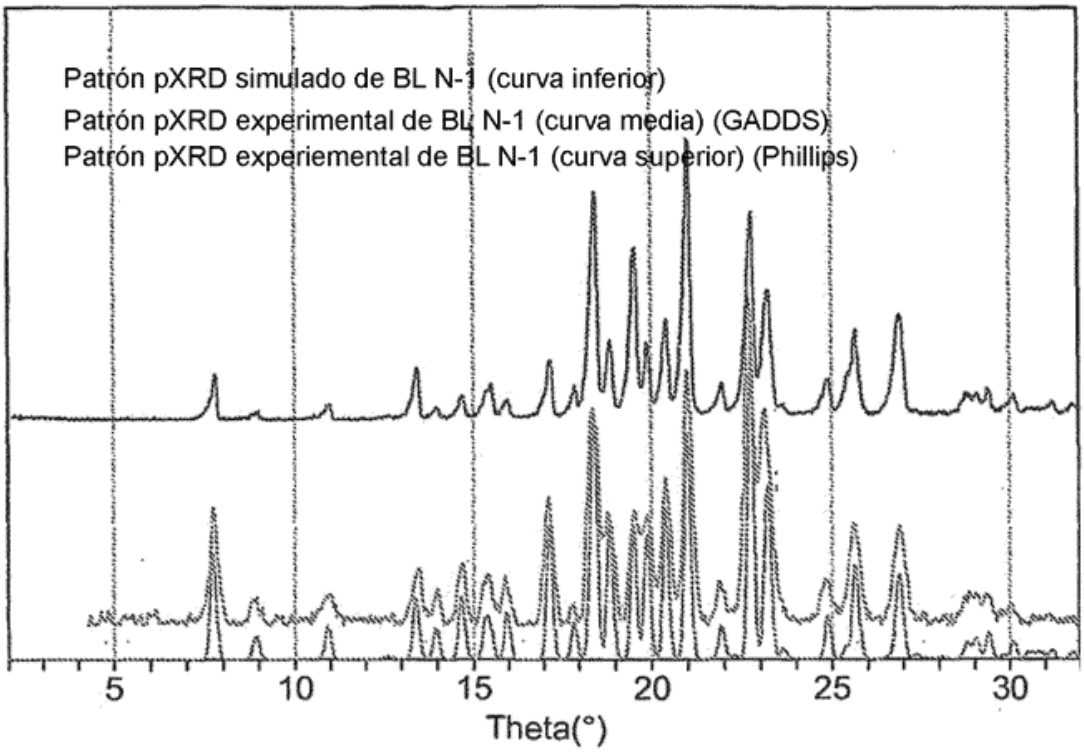
en una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como un agente activo para el tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como el cáncer de páncreas o cáncer de pulmón de células no pequeñas en una especie mamífera.

Fig. 1



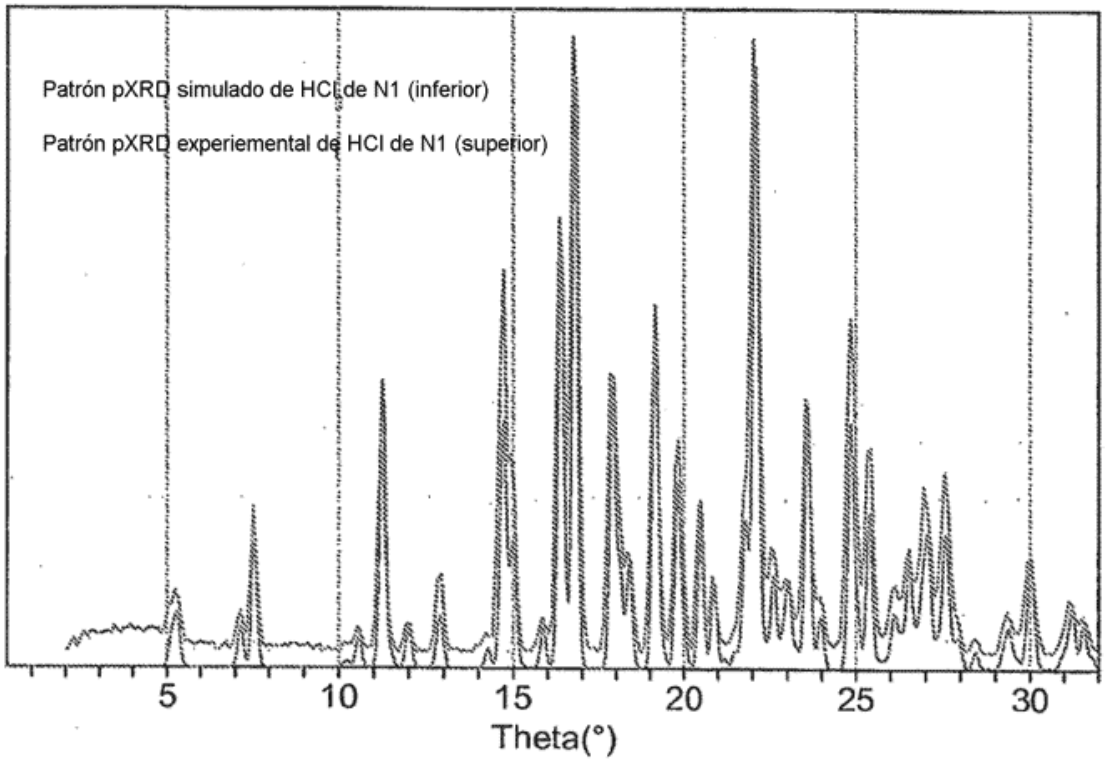
pXRD BL N-2

Fig. 2



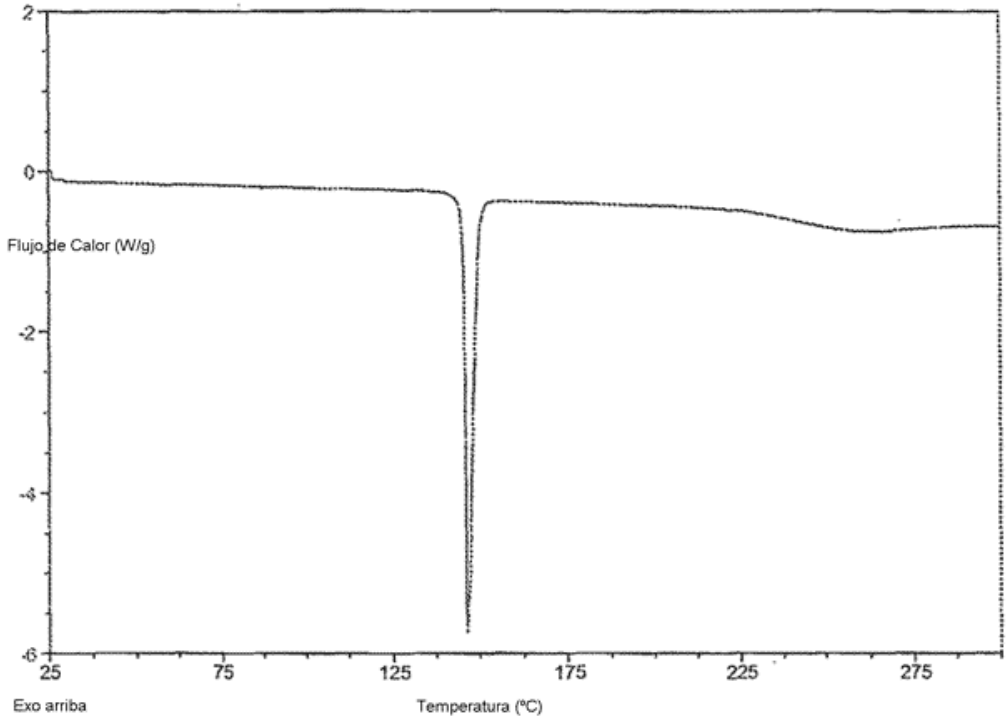
pXRD BL N-1

Fig. 3



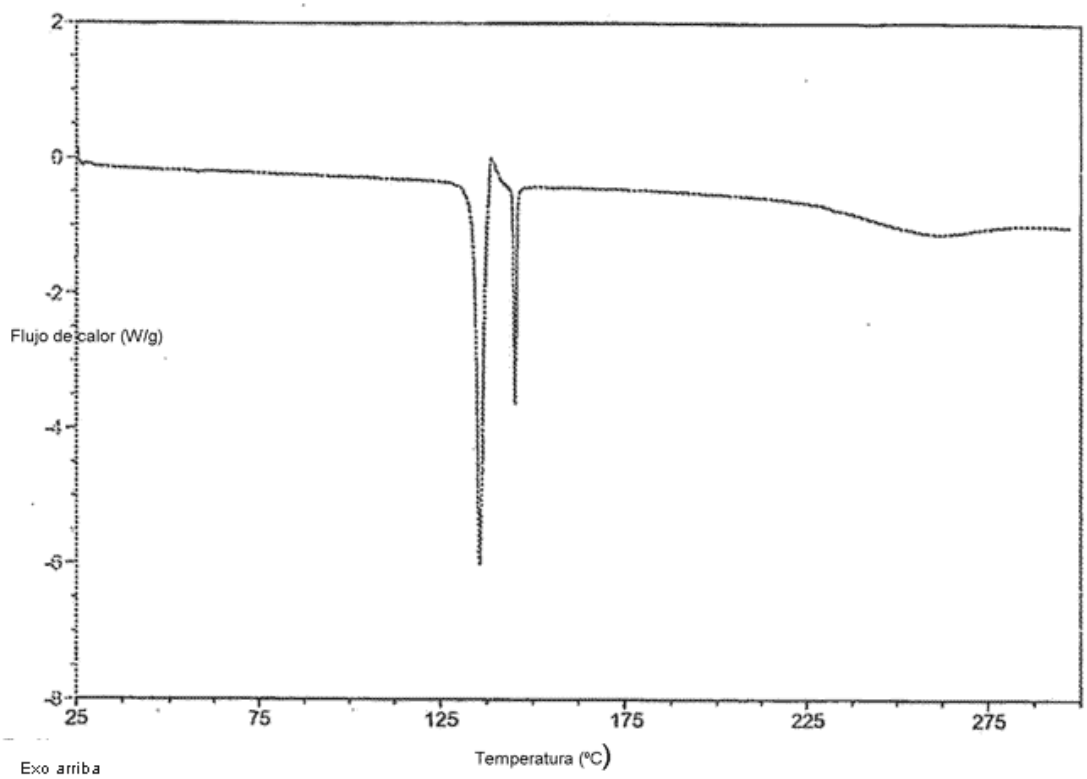
pXRD de HCl de N-1

Fig. 4



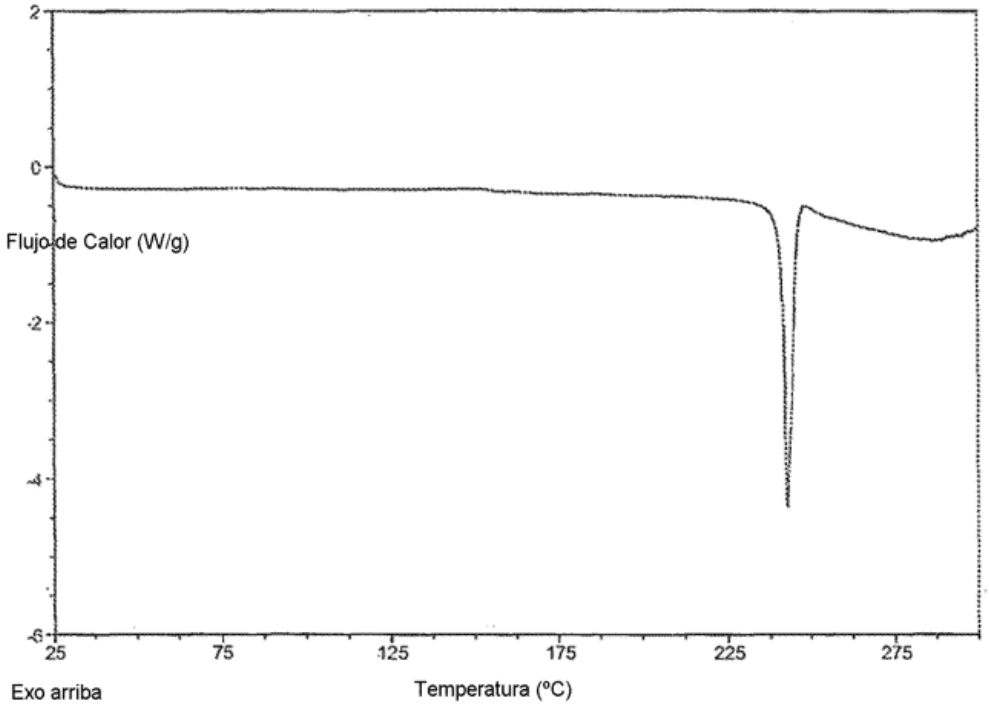
DSC para Base Libre N-2

Fig. 5



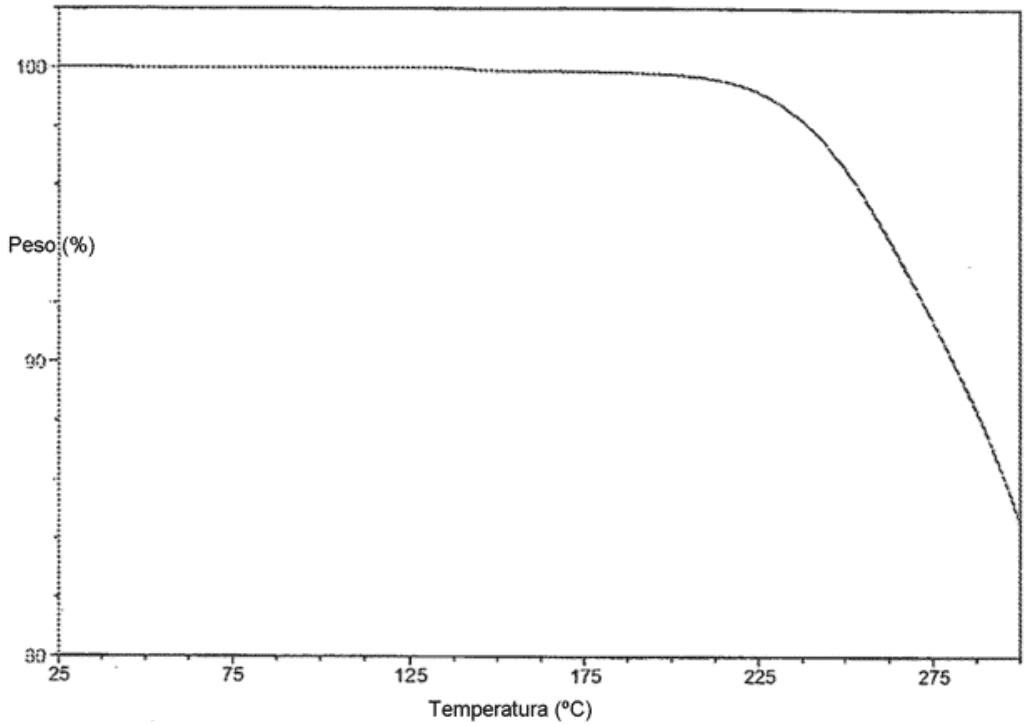
DSC para Base libre N-1

Fig. 6



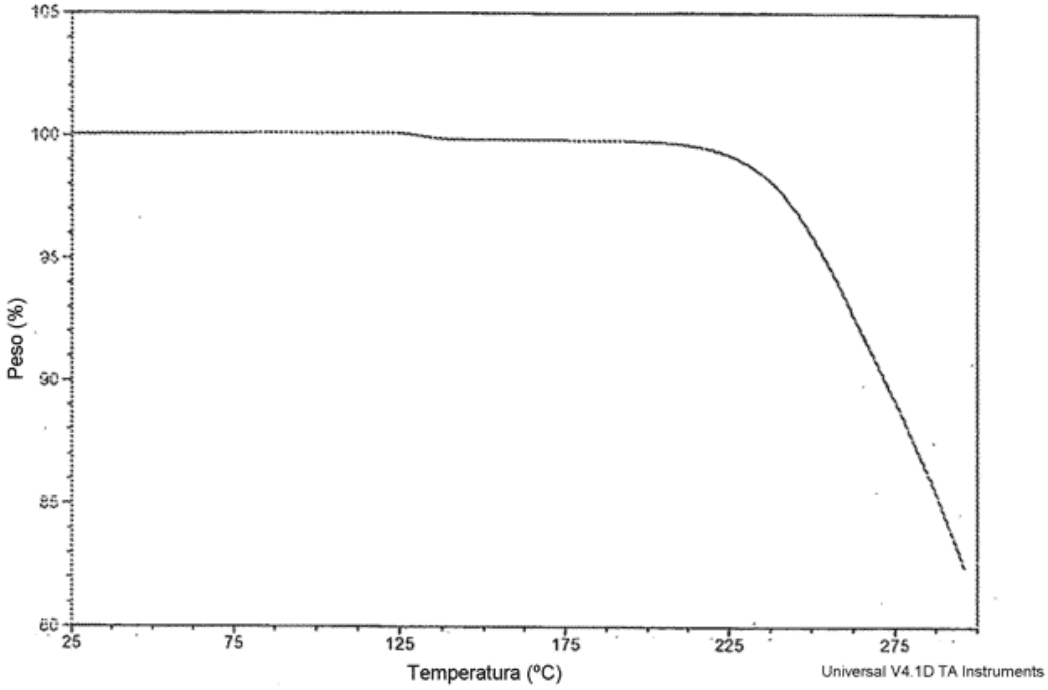
DSC para Sal de HCl de N-1

Fig. 7



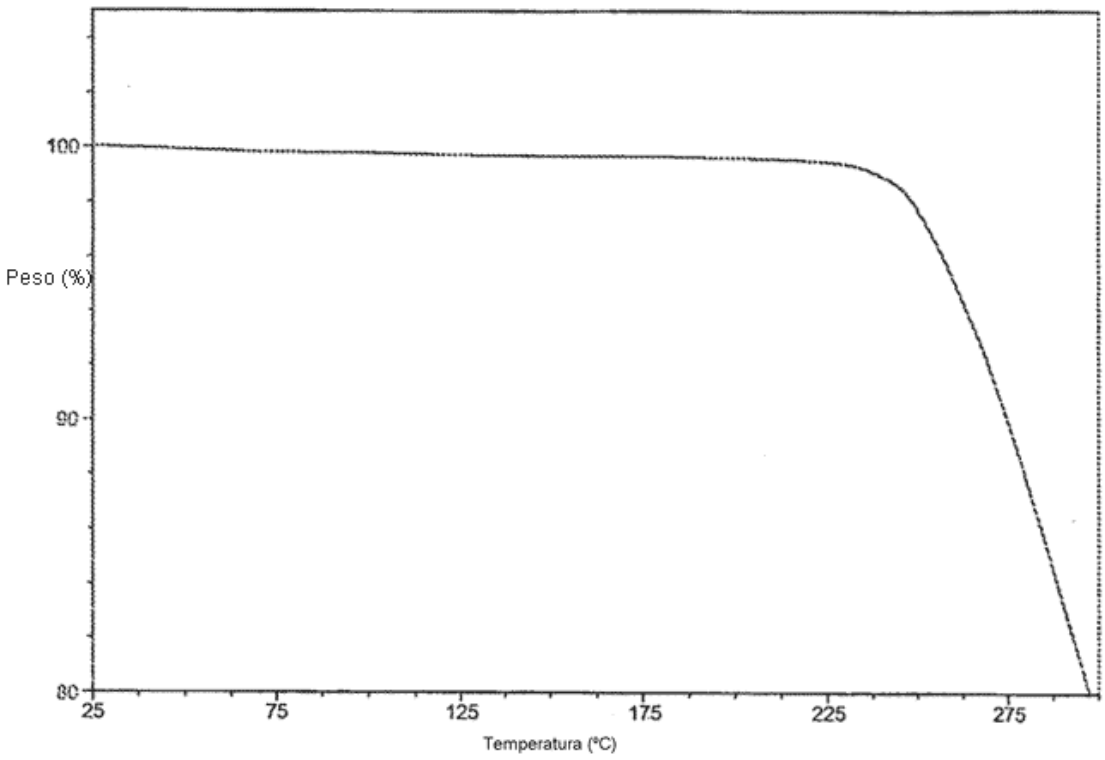
TGA para BL N-2

Fig. 8



TGA para Base Libre N-1

Fig. 9



TGA para sal de HCl de N-1