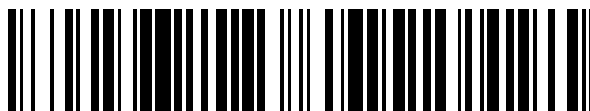


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 640**

51 Int. Cl.:  
**C07D 213/30** (2006.01)  
**A61K 31/4406** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09778301 .3**  
96 Fecha de presentación: **27.08.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2350005**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2011**

54 Título: **Polimorfo B de N-(2-aminofenil)-4-[N-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida (MS-275)**

30 Prioridad:  
**29.08.2008 EP 08163274**  
**29.08.2008 US 93046 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2012**

73 Titular/es:  
**Bayer Pharma Aktiengesellschaft**  
**Müllerstrasse 178**  
**13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:  
**SCHNEIDER, Matthias;**  
**GOTTFRIED, Michael;**  
**GEISLER, Jens y**  
**WINTER, Gabriele**

74 Agente/Representante:  
**Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 378 640 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

Polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida (MS-275).

5 La invención se refiere al polimorfo B cristalino de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida (MS-275), el proceso para su producción y el uso de dicho compuesto como un medicamento para tratar una selección de enfermedades.

10 En EP 0 847 992 A1 (tramitada junto con la patente US 6.794.392) se describen derivados de benzamida como medicamentos para el tratamiento de tumores malignos, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades dermatológicas y parasitismo. En particular, estos derivados son muy eficaces como fármacos contra el cáncer y se prefieren para tratar neoplasias hematológicas y tumores sólidos. La preparación de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida se describe en el Ejemplo 48 de la página 57. El compuesto no se purifica mediante cromatografía ni mediante tratamiento con carbón. El paso final del proceso comprende la recristalización en etanol.

Dicho compuesto tiene un punto de fusión (pf) de 159-160 °C.

El espectro de IR muestra las siguientes bandas: IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3295, 1648, 1541, 1508, 1457, 1309, 1183, 742.

15 Los datos indican la forma de polimorfo A.

En EP 0 974 576 B1 se describe un método para producir derivados monoacilados de fenilenodiamina. La preparación de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida se describe en el Ejemplo 6 de las páginas 12 a 13. El paso final del proceso comprende la purificación del compuesto mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

20 Dicho compuesto tiene un punto de fusión (pf) de 159-160 °C.

El espectro de IR muestra las siguientes bandas: IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3295, 1648, 1541, 1508, 1457, 1309, 1183, 742.

Los datos indican la forma de polimorfo A.

25 En J. Med. Chem., 1999, 42, 3001-3003, se describen la síntesis de nuevos derivados de benzamida y la inhibición de la histona deacetilasa (HDAC). Se describe el proceso para producir *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida. El paso final del proceso comprende la purificación del compuesto mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo).

Dicho compuesto tiene un punto de fusión (pf) de 159-160 °C.

El espectro de IR muestra las siguientes bandas: IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3295, 1648, 1541, 1508, 1457, 1309, 1183, 742.

Los datos indican la forma de polimorfo A.

30 En WO 01/12193 A1 se describe una formulación farmacéutica que comprende *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida.

En WO 01/16106 se describe una formulación que comprende *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida, con una mayor solubilidad y una mejor absorción oral para los derivados de benzamida, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 En WO 2004/103369 se describe una composición farmacéutica que comprende inhibidores de la histona deacetilasa. La solicitud se refiere a el uso combinado de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida junto con diferentes compuestos activos contra el cáncer. De hecho, dicha solicitud es una solicitud posterior que está basada en la cuestión mencionada anteriormente y, por lo tanto, está relacionada con la forma de polimorfo A.

40 Por último, JP 2001-131130 (11-317580) describe un proceso para purificar derivados de monoacilfenilenodiamina. En el Ejemplo de referencia 2 se describe el proceso para producir *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida cruda.

Dicho compuesto tiene un punto de fusión (pf) de 159-160 °C.

El espectro de IR muestra las siguientes bandas: IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3295, 1648, 1541, 1508, 1457, 1309, 1183, 742.

45 Los datos indican la forma de polimorfo A.

Es más, el Ejemplo práctico 1 describe la purificación de la *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-

il)metoxicarbonilaminometil]benzamida cruda en un medio ácido acuoso junto con carbón. La cristalización final se lleva a cabo en condiciones acuosas a 40-50 °C.

5 Después de la descripción de este ejemplo, se puede observar en los Ejemplos de comparación 1-3 que la *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida cruda no se purifica por disolución en condiciones de reflujo en etanol, metanol o acetonitrilo seguida de una recrystalización a 2 °C. En consecuencia, estas recrystalizaciones no proporcionan compuesto puro.

10 Además, se describe una "purificación" de la *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida cruda en etanol en condiciones de reflujo junto con carbón. Tras filtrar el carbón, el compuesto se recrystaliza a 2 °C. El efecto de purificación de este método es muy limitado. Se conserva un 1.1% de una impureza en la *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida. En consecuencia, este procedimiento no proporciona compuesto puro.

Ninguno de los documentos sobre el estado de la técnica se refiere a un polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida ni menciona las propiedades fisicoquímicas de dicho compuesto.

15 Se han llevado a cabo varios estudios biológicos y clínicos con la *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida. Por ejemplo, Kummar *et al.*, Clin. Cancer Res. 13 (18), 2007, págs. 5411-5417 describe un ensayo en fase I de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida en tumores sólidos refractarios. El compuesto se administró por vía oral.

Ryan *et al.*, J. Clin. Oncol., Vol. 23, 17, 2005, págs. 3912-3922, y Gore *et al.*, Clin. Cancer Res., Vol. 14, 2008, págs. 4517-4525, publicaron otro estudio en linfoma o tumores sólidos refractarios avanzados.

20 Gojo *et al.*, Blood, Vol. 109, 2007, págs. 2781-2790, publicaron otro estudio sobre la actividad en adultos con leucemias agudas refractarias y recidivas de estas.

25 Durante el curso del desarrollo del proceso (proceso de incremento de escala y de purificación modificada), sorprendentemente, se acaba de descubrir que la forma conocida de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida que se describe en el estado de la técnica mencionado anteriormente, no es el polimorfo termodinámicamente estable de dicho compuesto, al menos no en el rango de temperatura relevante inferior a 60 °C, sino que se trata del polimorfo A de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida.

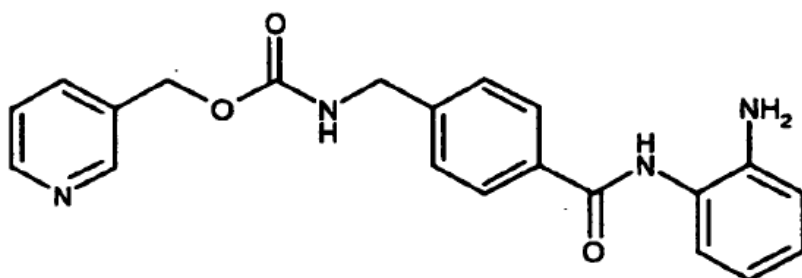
30 Esto genera problemas ya que no se utiliza el polimorfo termodinámicamente estable de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida para el desarrollo de fármacos cuando se utiliza el polimorfo A. Esto entraña el riesgo de que, por ejemplo, la forma de polimorfo A de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida se transforme completa o parcialmente en otras formas polimórficas de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida (p. ej., durante el almacenamiento como principio activo así como también como medicamento). Sin embargo, una forma estable en estado sólido es un prerrequisito para el desarrollo de un producto medicinal ya que la conversión de la forma sólida se asocia con cambios en las propiedades.

35 Además, no fue posible establecer un proceso de producción fiable para el polimorfo A como una fase polimórfica pura a gran escala.

Un problema adicional es la producción fiable del polimorfo A con una pureza química elevada.

40 Estos problemas se han resuelto con el polimorfo termodinámicamente más estable de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida, polimorfo B, descrito en la presente.

El polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida de fórmula I de la invención



(I).

se puede obtener mediante un proceso, que comprende los siguientes pasos de proceso:

- 5 a) la *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida cruda se suspende en agua y se añade ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción a una temperatura interna del recipiente de reacción constante e inferior a 5 °C, y
- b) se añade carbón a dicha mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agita posteriormente durante 1-20 horas a una temperatura constante e inferior a 5 °C, y
- c) se filtra para eliminar el carbón de la solución y se lava con agua, y
- 10 d) mientras se mantiene la temperatura interna del recipiente por debajo de 5 °C, el pH de la mezcla de reacción se ajusta a  $\geq 8$  con una solución diluida de hidróxido de sodio, y
- e) la *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida resultante que precipita se lava con agua y etanol, y se seca, y
- f) el precipitado se suspende en una mezcla de etanol y agua, y se calienta hasta una temperatura de 40-90 °C durante 1-10 horas, y
- 15 g) tras enfriar la mezcla, el precipitado resultante se lava con agua y etanol para obtener el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida puro que se seca a continuación a una temperatura de 30-60 °C.

El proceso de la invención también es un objeto de la presente invención.

20 La *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida cruda del paso a) se puede producir de acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6 de EP 0974 576 B1.

El polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida de la invención, producido de acuerdo con el presente proceso, puede tener una pureza química de al menos un 94%, preferentemente de al menos un 96%, más preferentemente de al menos un 98%, aún más preferentemente de al menos un 99% y de la forma más preferente de al menos un 99.5%.

25 Cabe destacar que el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida de la invención está exento de la forma de polimorfo A.

Por ejemplo, se puede conseguir una mayor pureza repitiendo el paso b) y el paso c) del proceso mencionado anteriormente si después del paso c), se determina que la *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida no es lo suficientemente pura.

30 Una realización proporciona el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida sustancialmente exento de cualquier otra forma en estado sólido (p. ej., otro polimorfo).

Otra realización proporciona el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida sustancialmente exento del polimorfo A de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida.

35 Tal como se hace referencia en la presente, el término "sustancialmente exento" incluye una composición en estado sólido completamente exenta de otras formas en estado sólido de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida. El término "sustancialmente exento" también incluye composiciones

5 en estado sólido del polimorfo B que contienen menos de un 10%, menos de un 5%, menos de un 2%, menos de un 1% o menos de un 0.5% de otras formas en estado sólido u otros polimorfos; donde el contenido de otra forma de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida se determina mediante varios métodos analíticos, p. ej., difracción de rayos X en polvo, espectroscopía FT-Raman, espectroscopía IR, calorimetría diferencial de barrido, microcalorimetría y RMN en estado sólido.

Además del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida, se descubrieron una tercera forma anhidra, el polimorfo C de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida, y una fase amorfa.

10 El polimorfo C y la fase amorfa de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida, por lo tanto, también son un objeto de la invención.

El polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida es una forma anhidra y tiene un punto de fusión (pf) de 156-158 °C (remítase al Ejemplo 2).

15 El polimorfo C de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida se caracteriza por un punto de fusión de 152-155 °C. La fase amorfa se caracteriza por una temperatura de transición vítrea de entre 30 °C y 50 °C. Dependiendo de la velocidad de calentamiento, la fase amorfa recristaliza durante el calentamiento en forma de uno de los polimorfos.

20 A parte de los puntos de fusión, el polimorfo A, el polimorfo B y el polimorfo C también se pueden distinguir por las posiciones de las reflexiones en el patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) (remítase al Ejemplo 3). La fase amorfa se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que muestra solamente uno o dos máximos difusos y amplios, pero ninguna reflexión de DRXP definida.

Los tres polimorfos diferentes, así como también la fase amorfa, también se pueden distinguir por sus bandas características en los espectros de FT-Raman (remítase al Ejemplo 4).

25 También es posible diferenciar entre el presente estado de la técnica, el polimorfo A y el nuevo polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida mediante espectroscopía IR (remítase a Ejemplo 5).

El polimorfo B es el polimorfo termodinámicamente estable de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida, al menos en el rango de temperatura relevante inferior a 60°, siendo, por lo tanto, la forma preferida para utilizar como medicamento.

30 Así pues, el polimorfo B cristalino de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida se caracteriza por que su difractograma de rayos X presenta una reflexión a  $2\theta = 21.1^\circ$ .

Además, el polimorfo B cristalino de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida se caracteriza por que su difractograma de rayos X presenta reflexiones a  $2\theta = 21.1^\circ$ ,  $20.4^\circ$  y  $27.4^\circ$ .

Se puede caracterizar además por el espectro de Raman, donde el polimorfo B cristalino de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida presenta bandas a  $902\text{ cm}^{-1}$ ,  $3063\text{ cm}^{-1}$ ,  $1639\text{ cm}^{-1}$  y  $916\text{ cm}^{-1}$ .

35 El espectro de IR del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida muestra las siguientes bandas características: IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3349, 3311, 1705, 1641, 1262 y 751, e IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3349, 3309, 1702, 1638, 1260 y 749.

40 Así pues, las características del polimorfo B cristalino puro de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida son su difractograma de rayos X que presenta una reflexión a  $2\theta = 21.1^\circ$ ,  $20.4^\circ$  y  $27.4^\circ$ ; y su espectro de FT-Raman que presenta bandas a  $902\text{ cm}^{-1}$ ,  $3063\text{ cm}^{-1}$ ,  $1639\text{ cm}^{-1}$  y  $916\text{ cm}^{-1}$ ; y su espectro de IR (KBr) con bandas a  $1705\text{ cm}^{-1}$ ,  $1641\text{ cm}^{-1}$ ,  $1262\text{ cm}^{-1}$  y  $751\text{ cm}^{-1}$ ; y su espectro de IR (ATR) con bandas a  $1702\text{ cm}^{-1}$ ,  $1638\text{ cm}^{-1}$ ,  $1260\text{ cm}^{-1}$  y  $749\text{ cm}^{-1}$ .

45 Debido al hecho de que el polimorfo B es el polimorfo termodinámicamente estable de MS-275, al menos en el rango de temperatura relevante inferior a 60°, su producción a gran escala con una pureza elevada es más fácil que la producción del polimorfo A de MS-275.

El polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida se puede utilizar para producir un medicamento para el tratamiento de diferentes enfermedades, así como también en sistemas de prueba establecidos.

50 Por ejemplo, el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida se puede utilizar como medicamento para tratar tumores malignos, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades

dermatológicas y parasitismo.

5 El término "tumores malignos" comprende neoplasias hematológicas tales como la leucemia aguda, linfoma maligno, mieloma múltiple y macroglobulinemia así como también tumores tales como el cáncer de colon, tumor cerebral, tumor de cabeza y cuello, carcinoma de mama, cáncer pulmonar, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer hepático, cáncer de vesícula biliar, colangiocarcinoma, cáncer pancreático, nesidioblastoma, carcinoma de células renales, cáncer adrenocortical, carcinoma de vejiga urinaria, cáncer de próstata, cáncer testicular, carcinoma ovárico, cáncer de útero, carcinoma coriónico, cáncer de tiroides, tumores carcinoide maligno, cáncer de piel, melanoma maligno, sarcoma osteogénico, sarcoma de tejido blando, neuroblastoma, tumor de Wilms y retinoblastoma.

10 El término "enfermedades autoinmunitarias" comprende reumatismo, diabetes, lupus eritematoso sistémico, linfadenopatía linfocítica autoinmunitaria, linfadenopatía inmunoblástica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

El término "enfermedades dermatológicas" comprende psoriasis, acné, eczema y dermatitis atópica.

El término "parasitismo" incluye enfermedades, tales como malaria, provocadas por infestaciones de plagas.

15 Por lo tanto, la invención comprende además el uso del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida para tratar dichas enfermedades, así como también el uso del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida para producir un medicamento para tratar dichas enfermedades.

Se prefiere el uso del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida como medicamento para tratar tumores malignos.

20 La producción de los medicamentos/formulaciones se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Se pueden emplear adyuvantes conocidos y de uso común, así como también otros portadores o diluyentes adecuados.

25 Los portadores y adyuvantes adecuados pueden ser como los recomendados para el sector farmacéutico, cosmético y relacionados en: Ullmann's Encyclopedia of Technical Chemistry, Vol. 4, (1953), págs. 1-39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 52, (1963), pág. 918 y sucesivas; H.v.Czetsch-Lindenwald, "Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete"; Pharm. Ind. 2, 1961, pág. 72 y sucesivas; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg, 1971.

Dichos medicamentos y formulaciones también son un objeto de la presente invención.

30 Para un efecto terapéutico, la dosis razonable es diferente y depende de la concentración en la composición farmacéutica, el huésped, la forma de aplicación y la intensidad de la enfermedad que se esté tratando.

La invención también comprende composiciones farmacéuticas que se pueden preparar mediante métodos conocidos para la preparación de formas galénicas para la aplicación oral, entérica, parenteral, p. ej., intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea o precutánea. La combinación de la invención también se puede implantar en tejido.

35 Así pues, la invención comprende el uso de la composición de polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida para la administración entérica, tal como nasal, bucal, rectal o, especialmente, oral, y para la administración parenteral, tal como intravenosa, intramuscular o subcutánea, a animales de sangre caliente tales como los seres humanos, se prefieren especialmente. Las composiciones comprenden el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida solo o, preferentemente, junto con un diluyente y/o portador farmacéuticamente aceptable. La dosis del principio activo depende de la enfermedad que se deba de tratar y de la especie, el sexo, la edad, el peso, el estado de salud individual, los datos farmacocinéticos individuales y el modo de administración.

45 Las cantidades preferidas de polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida están comprendidas en el rango de 0.0001 a 100 mg/kg al día, preferentemente de 0.001 a 10 mg/kg al día, más preferentemente de 0.01 a 1 mg/kg al día y aún más preferentemente de 0.05 a 0.5 mg/kg al día.

Dependiendo de la cantidad necesaria para el tratamiento de un paciente, puede ser útil aplicar una cantidad definida de compuesto activo uno o varios días en una dosis diferente o idéntica.

50 El polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida también se puede utilizar con fines profilácticos o especialmente terapéuticos en un proceso para preparar una composición (especialmente en forma de composiciones para el tratamiento de tumores) y en un método para tratar varias enfermedades, especialmente enfermedades tumorales, más especialmente las mencionadas anteriormente en la presente.

- 5 En la realización preferida, el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida es adecuado para ser administrado a un animal de sangre caliente, especialmente seres humanos o mamíferos útiles desde un punto de vista comercial, que padece una enfermedad especialmente una enfermedad neoplásica, y comprende una cantidad eficaz de dicho compuesto para tratar la enfermedad, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 El polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida también se puede administrar en forma de comprimidos, comprimidos con recubrimiento pelicular, obleas, supositorios, pastillas, grageas, cápsulas de gel, gránulos, supositorios, implantes, soluciones acuosas u oleosas estériles inyectables, suspensiones o emulsiones, pomadas, cremas, geles, parches para la administración transdérmica, formulaciones adecuadas para la administración por inhalación, por ejemplo, espráis nasales.
- 15 Como combinación con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, dicha combinación comprende de aproximadamente un 0.1% a aproximadamente un 95% del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida, comprendiendo las formas de administración en monodosis de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 20% de principio activo en la realización preferida. Las formas farmacéuticas unitarias son, por ejemplo, comprimidos recubiertos y no recubiertos, ampollas, viales, supositorios o cápsulas. Otras formas farmacéuticas son, por ejemplo, pomadas, cremas, pastas, espumas, tintes, barras de labios, gotas, espráis, dispersiones, etc. Los ejemplos de cápsulas que contiene de aproximadamente un 0.05 mg a aproximadamente 1.0 g de principios activos.
- 20 Para preparar las composiciones farmacéuticas para la administración oral, los principios activos adecuados para los fines de la presente invención definidos anteriormente se pueden mezclar con adyuvantes y portadores de uso común, tales como, por ejemplo, goma arábiga, talco, almidón, azúcares como, por ejemplo, manitosa, metilcelulosa, lactosa, gelatina, tensioactivos, estearato de magnesio, excipientes acuosos y no acuosos, derivados de la parafina, agentes reticulantes, dispersantes, emulsionantes, lubricantes, conservantes y saborizantes (p. ej., aceites etéreos).
- 25 En la composición farmacéutica, el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida se puede dispersar en una composición de micropartículas, p. ej., nanopartículas.
- 30 Por lo tanto, el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida se puede combinar con uno o más de estos adyuvantes y portadores farmacéuticos fisiológicamente aceptables para obtener una formulación aceptable como medicamento.
- Otros adyuvantes y portadores farmacológicamente eficaces se describen, por ejemplo, en Reminton's Pharmaceutical Science, 15.<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania (1980).
- 35 Para incrementar la biodisponibilidad del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida, el compuesto adecuado para los fines de la presente invención definidos anteriormente también se puede formular como clatratos de ciclodextrina haciéndolos reaccionar con  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus derivados de acuerdo con el método descrito en WO 96/02277.
- 40 Para la administración parenteral, el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida adecuado para los fines de la presente invención definidos anteriormente se puede disolver o suspender en un diluyente fisiológicamente aceptable, tal como, p. ej., aceites con o sin solubilizantes, tensioactivos, dispersantes o emulsionantes. Como aceites se pueden utilizar, por ejemplo, sin limitación, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de soja, aceite de ricino y aceite de sésamo.
- 45 El polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida de acuerdo con la presente invención también se puede administrar mediante una inyección de liberación lenta o un preparado en forma de implante, opcionalmente para la administración sostenida del principio o principios activos.
- Los implantes pueden comprender como materiales inertes, p. ej., polímeros biológicamente degradables o siliconas sintéticas tales como, p. ej., goma de silicona.
- Para aplicaciones percutáneas, el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida también se puede formular en adhesivos.
- El modo de administración preferido es la administración oral.
- 50 Las formulaciones que comprenden el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida se pueden preparar de una manera conocida *per se*, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización.
- Se da preferencia al uso de soluciones del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-

il)metoxicarbonilaminometil]benzamida y también suspensiones o dispersiones, especialmente soluciones, dispersiones o suspensiones acuosas isotónicas que, por ejemplo, en el caso de composiciones liofilizadas que comprenden los principios activos solos o junto con un portador, por ejemplo, manitol, se pueden preparar antes de su uso. Las composiciones farmacéuticas pueden estar esterilizadas y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o tampones, y se preparan de una forma conocida *per se*, por ejemplo, mediante procesos convencionales de disolución y liofilización. Dichas soluciones o suspensiones pueden comprender agentes espesantes, normalmente carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa, dextrano, polivinilpirrolidona o gelatinas, o también solubilizantes, por ejemplo, Tween 80 [monooleato de sorbitán polioxietileno(20); marca registrada (RTM) de ICI Americas, Inc., EE. UU.].

Las suspensiones oleosas comprenden como componente oleoso los aceites vegetales, sintéticos o semisintéticos habituales para inyecciones. A este respecto, se puede hacer mención especial a ésteres de ácidos grasos líquidos que contienen como componente ácido un ácido graso de cadena larga compuesta por 8-22 átomos de carbono, especialmente por 12-22 átomos de carbono, por ejemplo, ácido láurico, ácido tripalmitico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquidónico, ácido behénico o los ácidos insaturados correspondientes, por ejemplo, ácido oleico, ácido eláidico, ácido erucico, ácido brasídico o ácido linoleico; si se desea con la adición de antioxidantes, por ejemplo, vitamina E,  $\beta$ -caroteno o 3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxitolueno. El componente de tipo alcohol de estos ésteres de ácidos grasos tiene un máximo de 6 átomos de carbono y es un alcohol mono- o polivalente, por ejemplo, un alcohol mono-, di- o trivalente, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol, o sus isómeros, pero especialmente glicol o glicerol. Por lo tanto, como ésteres de ácidos grasos se mencionan los siguientes: oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, "Labrafil M 2375"<sup>RTM</sup> (triolato de glicerol polioxietileno de Gattefossé, París), "Labrafil M 1944 CS"<sup>RTM</sup> (glicéridos poliglicolizados insaturados preparados por alcoholólisis de aceite de semilla de albaricoque y que consisten en glicéridos y éster de polietilenglicol; Gattefossé, Francia), "Labrasol"<sup>RTM</sup> (glicéridos poliglicolizados saturados preparados por alcoholólisis de TCM y que consisten en glicéridos y éster de polietilenglicol; Gattefossé, Francia) y/o "Miglyol 812"<sup>RTM</sup> (triglicérido de ácidos grasos saturados con una cadena con una longitud de C<sub>8</sub> a C<sub>12</sub> de Hüls AG, Alemania), pero especialmente aceites vegetales tales como aceite de semilla de algodón, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de soja y más especialmente aceite de cacahuete.

La producción de preparados inyectables se suele llevar a cabo en condiciones estériles, como es el llenado, por ejemplo, de ampollas o viales, y el sellado de los recipientes.

Se pueden obtener composiciones farmacéuticas para la administración oral, por ejemplo, combinando el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida con uno o más portadores sólidos, si desea, granulando la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, si se desea o fuese necesario, incluyendo excipientes adicionales para formar comprimidos o núcleos de comprimidos.

Los portadores adecuados son especialmente rellenos tales como azúcares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparados de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato de tricalcio o hidrogenofosfato de calcio; y también aglutinantes tales como almidones, por ejemplo, almidón de maíz, trigo, arroz o patata, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona, y/o, si se desea, desintegrantes, tales como los almidones mencionados anteriormente, también carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, ácido algínico o una de sus sales, tales como alginato de sodio. Algunos excipientes adicionales son especialmente acondicionadores del flujo y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico o sus sales, tales como estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol o sus derivados.

Se pueden proporcionar núcleos de comprimidos con recubrimientos adecuados, opcionalmente entéricos, empleando, *inter alia*, soluciones concentradas de azúcares, que pueden comprender goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en disolventes o una mezcla de disolventes orgánicos adecuados o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparados de celulosa adecuados tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden añadir tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimidos, por ejemplo, con fines identificativos o para indicar diferentes dosis del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral también incluyen cápsulas duras, que consisten en gelatina, y también cápsulas blandas selladas que consisten en gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida en forma de gránulos, por ejemplo, mezclados con rellenos tales como almidón de maíz, aglutinantes y/o deslizantes tales como talco o estearato de magnesio, y opcionalmente estabilizadores. En las cápsulas blandas, el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida preferentemente se disuelve o suspende en excipientes líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, o ésteres de ácidos grasos de etilen- o propilenglicol, a los cuales también se pueden añadir estabilizantes y detergentes, por ejemplo, del tipo éster de



sorbitán polietoxietilenado de ácidos grasos.

Otras formas farmacéuticas orales son, por ejemplo, jarabes preparados de una forma habitual que comprenden el principio activo, por ejemplo, suspendido y en una concentración de aproximadamente un 5% a un 20%, preferentemente de aproximadamente un 10%, o en una concentración similar que proporciona una única dosis adecuada, por ejemplo, cuando se administran en medidas de 5 o 10 mL. También son adecuados, por ejemplo, concentrados líquidos o en polvo para preparar batidos, por ejemplo, en leche. Estos concentrados también se pueden envasar en unidades monodosis.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal son, por ejemplo, supositorios que consisten en una combinación del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida y una base para supositorios. Las bases para supositorios adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos de parafina, polietilenglicoles o alcanoles superiores.

Para la administración parenteral, son especialmente adecuadas soluciones acuosas del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida en una forma hidrosoluble, por ejemplo, una sal hidrosoluble, o suspensiones para inyecciones acuosas que contiene sustancias espesantes, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, y, si se desea, estabilizantes. El polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida, opcionalmente junto con los excipientes, también puede estar en forma de un liofilato y se puede transformar en una solución antes de la administración parenteral añadiendo disolventes adecuados.

También se pueden emplear soluciones como las que se emplean, por ejemplo, para la administración parenteral como soluciones para infusiones.

Los conservantes preferidos son, por ejemplo, antioxidantes, tales como el ácido ascórbico, o microbicidas tales como el ácido sórbico o el ácido benzoico.

La presente invención también se refiere especialmente al uso de una combinación, como tal o en forma de una formulación farmacéutica, con al menos un portador farmacéuticamente aceptable para el control terapéutico y también profiláctico de una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente, especialmente una enfermedad neoplásica.

Opcionalmente, el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida se puede combinar con uno o más agentes farmacológicamente activos.

Por ejemplo, los compuestos de esta invención se pueden combinar con agentes antihiperproliferativos, antiinflamatorios, analgésicos, inmunomoduladores, diuréticos, antiarrítmicos, antihipercolesterolemiantes, antidiabéticos, antivirales conocidos, y similares, así como también con mezclas y combinaciones de estos.

Se prefiere una combinación del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida junto con agentes citotóxicos.

El agente farmacéutico adicional puede ser aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol,

aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasín (exemestano), 5-azacitidina, azatioprina, BCG o BCG dos veces, bestatina, acetato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfano, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatino, casodex, cefasona, celmoleucina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, 2-cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadrón, fosfato de decadrón, delestrogeno, denileucina difitox, depo-medrol, deslorelina, dexrazoxano, dietilestilbestrol, diflucán, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epogen, eptaplatino, ergamisol, erlotinib (Tarceva), estrace, estradiol, fosfato sódico de estramustina, etinilestradiol, etiol, ácido etidrónico, etopofos, etopósido, fadrozol, farstón,

filgrastim, finasterida, fliqastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetron.HCl, histrelina, hicamtina, hidrocortona, eirtrohidroxinoniladenina, hidroxiiurea, ibritumomab tiuxetano, idarubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón alfa-2, interferón alfa-2A, interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta, interferón gamma-1a, interleucina-2, intrón A, iressa, irinotecán, kytril, sulfato de lentinán, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal de calcio del ácido levofolínico, levothroid, levoxyl, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, acetato de medroxioprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, menest, 6-mercaptopurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Myocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43,

5 octreotida, ondansetrón.HCl, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargasa, Pegasys, pentostatina, picibanil, pilocarpina.HCl, pirarubicina, plicamiciri, porfimer sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarin, procarbazona, procrit, raltitrexed, rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferón-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofirano, sobuzoxano, solu-medrol, ácido esparfósico, terapia con células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, sintroid, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermina, testolactona, taxotere, teceleucina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tiotropina, ácido tiludrónico, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trexall, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zincard, zinostatina estimalamero, zofrán, ABI-007, acolbifeno, actimmune, affinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentán, BAY 43-9006 (sorafenib), avastina, CCI-779, CDC-501, celebex, cetuximab, crinatonol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecano, fenretinida, diclorhidrato de histamina, implante de hidrogel que contiene histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferón gamma, intrón-PEG, ixabepilona, hemocianina extraída de lapa californiana, L-651582, lanreotida, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, liposomal MTP-PE, MX-6, nafarelina, nemorrubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersenol, onco-TCS, osidem, paclitaxel poliglutamato, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpimasa, ácido 13-*cis*-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexin, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valsopodar, vaporetído, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico o combinaciones de estos.

20 El agente farmacéutico adicional también puede ser gemcitabina, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, butirato sódico, 5-FU, doxirubicina, tamoxifeno, etopósido, trastumazab, gefitinib, intrón A, rapamicina, 17-AAG, U0126, insulina, un derivado de la insulina, un ligado de PPAR, un fármaco de la familia de las sulfonilureas, un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa, un biguanida, un inhibidor de PTP-1B, un inhibidor de DPP-IV, un inhibidor de 11-beta-HSD, GLP-1, un derivado de GLP-1, GIP, un derivado de GIP, PACAP, un derivado de PACAP, secretina o un derivado de secretina.

25 Los agentes antihiperproliferativos opcionales que se pueden añadir a la composición incluyen, pero no se limitan a, los compuestos enumerados en los regímenes de tratamiento quimioterápico contra el cáncer de la 11.<sup>a</sup> edición del Índice Merck, (1996), tales como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiourea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina y vindesina.

35 Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para utilizar con la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a, aquellos compuestos cuyo uso se reconoce para tratar enfermedades neoplásicas en *The Pharmacological Basis of Therapeutics* de Goodman y Gilman (novena edición), editor Molinoff *et al.*, publ. por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), tales como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfano, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

40 Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para utilizar con la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a, otros agentes para el tratamiento contra el cáncer tales como epotilona y sus derivados, irinotecán, raloxifeno y topotecán.

45 Cabe destacar que algunos de los compuestos mencionados anteriormente son marcas registradas (RTM).

En general, emplear agentes citotóxicos y/o citostáticos combinados con el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxycarbonilaminometil]benzamida de la presente invención servirá para:

- i) proporcionar una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración individual de cualquiera de los agentes,
- 50 ii) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterápicos administrados,
- iii) proporcionar un tratamiento quimioterápico que el paciente tolere mejor con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias con un solo agente y con ciertas terapias combinadas diferentes,
- 55 iv) proporcionar un tratamiento con un espectro más amplio para diferentes tipos de cánceres en mamíferos,

especialmente los seres humanos,

v) proporcionar una tasa de respuesta mayor entre los pacientes tratados,

vi) proporcionar una prolongación del tiempo de supervivencia entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos quimioterápicos estándares,

- 5 vii) proporcionar una prolongación del tiempo hasta el avance del tumor, y/o conseguir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos equiparables a los de los agentes utilizados solos, en comparación con los casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes para tratar el cáncer producen efectos antagónicos.

La presente invención comprende además la combinación del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida con uno o más regímenes de agentes citotóxicos, por ejemplo, Folfox4 (fluorouracilo/leucovorina/oxaliplatino); Folfiri (leucovorina, 5-fluorouracilo, irinotecán); DHAP (cisplatino/citarabina/dexametasona), CEOP (ciclofosfamida/epirrubicina/vincristina/prednisona), CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), FLAG (fludarabina/citarabina/filgrastim), M & P (mitoxantrona + prednisona; o melfalán + prednisona), ABMC (doxorubicina/carmustina/melfalán/ciclofosfamida), ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido), DVP (daunorrubicina, vincristina y prednisona), ATRA (holo-*trans*-retinoico), ABVD (bleomicina, dacarbazina, doxorubicina y vincristina), COP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), VAD (vincristina, adriamicina y dexametasona) y MOPP (mecloretamina, prednisona, procabazina y vincristina).

Los agentes citotóxicos solos o de los regímenes se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante procedimientos bibliográficos estándares.

- 20 El polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida se puede aplicar en una cantidad farmacéuticamente eficaz junto con uno o más de estos agentes citotóxicos de forma simultánea, secuencial o por separado.

Las cantidades (una "cantidad farmacéuticamente aceptable") de agentes activos combinados que se han de administrar varían dentro de un rango amplio, y dependen de la afección que se esté tratando y del modo de administración. Pueden cubrir cualquier cantidad eficiente para el tratamiento deseado. Determinar una "cantidad farmacéuticamente eficaz" de los agentes activos combinados entra dentro de las competencias de un experto en la técnica.

Las combinaciones que comprenden el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida junto con agentes citotóxicos y/o citostáticos también son cuestiones que incuben a la presente invención.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

#### Proceso para producir la forma de polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida

35 Se introdujeron 30 kg de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida cruda (MS-275, crudo) en un recipiente de reacción y se añadieron aproximadamente 300 kg de agua (en suspensión). A esta mezcla de reacción, se añadieron aproximadamente 18 kg de ácido clorhídrico al 36% (p/p) diluido en aproximadamente 66 kg de agua, mientras se mantenía la temperatura interna constantemente por debajo de 5 °C. Estando la temperatura interna controlada, se añadieron 15 kg de carbón y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 10 horas.

Una vez transcurrido este tiempo de reacción, la solución de reacción se filtró para eliminar el carbón de la solución y posteriormente se lavó con aproximadamente 90 kg de agua.

45 Se determinó la pureza de la *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida. Si no era lo suficientemente pura, se añadían 15 kg más de carbón al filtrado, se agitaba durante 10 horas más, se filtraba otra vez la solución de reacción para eliminar el carbón de la solución y posteriormente se lavaba con aproximadamente 90 kg de agua.

50 Mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a  $\geq 8$  utilizando una solución diluida de hidróxido de sodio. Después de este tratamiento, el producto de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida, que había precipitado, se lavó con aproximadamente 120 kg de agua y con aproximadamente 68 kg de etanol.

5 A continuación, el precipitado se secó a una temperatura de 30-60 °C. Después de secar el precipitado, se suspendió en una mezcla de 5 partes de etanol (p. ej., aproximadamente 63 kg) y de 7 partes de agua (aproximadamente 111 Kg) y se calentó hasta 40-90 °C durante 5 horas. Una vez transcurrido este tiempo de reacción, se enfrió la mezcla de reacción. El precipitado se lavó con aproximadamente 120 kg de agua y con aproximadamente 52 kg de etanol.

El producto de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida se secó a una temperatura de 30-60 °C.

Rendimiento: 9 kg-24 kg (30%-80% del teórico)

Punto de fusión: 156-158 °C

## 10 **Ejemplo 2**

### **Análisis de los polimorfos de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida y de la fase amorfa mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB)**

Las curvas de CDB se registraron con una velocidad de calentamiento de 5 K/min en cápsulas de aluminio en atmósfera de nitrógeno.

15 Las temperaturas de fusión determinadas para los tres polimorfos se presentan a continuación en la Tabla 1.

**Tabla 1**

<b><u>Polimorfo A</u></b>	<b><u>Polimorfo B</u></b>	<b><u>Polimorfo C</u></b>
160 °C ± 1 K	157 °C ± 1 K	152 °C – 155 °C

20 De acuerdo con el experto en la técnica, la temperatura de fusión determinada depende de las condiciones experimentales, especialmente de la velocidad de calentamiento empleada. Además, la pureza química del material afecta a la temperatura de fusión. Las temperaturas de fusión indicadas se determinaron en lotes con una pureza de al menos un 98.5%.

## **Ejemplo 3**

### **Análisis de los polimorfos de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida y de la fase amorfa mediante difracción de rayos X en polvo**

25 Los datos de difracción de rayos X en polvo se registraron a temperatura ambiente utilizando radiación CuK $\alpha$ 1 monocromatizada con un monocromador de germanio ( $\lambda = 1.5406$  Å). Los barridos de 2Theta se llevaron a cabo utilizando el detector sensible a la posición lineal pequeño con una resolución angular de 0.08° entre 3 $\theta$  ≤ 35° (incrementos de 0.5°) a temperatura ambiente.

30 Los valores de 2Theta de las reflexiones más fuertes de los tres polimorfos en el patrón de rayos X en polvo se presentan a continuación en la Tabla 2.

**Tabla 2**

<b><u>Polimorfo A</u></b>	<b><u>Polimorfo B</u></b>	<b><u>Polimorfo C</u></b>
18.4	9.2	17.7
18.8	18.1	18.4
19.1	19.4	18.8
20.9	20.0	19.2
22.6	20.4	20.0
26.4	21.1	22.0
26.7	22.1	22.3
27.2	25.8	23.2
	27.4	23.4

5 Un experto en la técnica apreciará que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X con un error de medida que es dependiente de las condiciones de medida. En particular, se sabe que, por lo general, en un patrón de difracción de rayos X las intensidades pueden fluctuar dependiendo del hábito cristalino del material y de las condiciones de medida empleadas. Además, el error de medida del ángulo de difracción Theta para un patrón de difracción de rayos X convencional a una temperatura dada es normalmente aproximadamente  $\pm 0.1^\circ$  y un error de medida de tal grado se debe tener en cuenta en lo que atañe a los ángulos de difracción. En consecuencia, toda forma cristalina que proporcione patrones de difracción de rayos X que sean sustancialmente idénticos a los descritos en las figuras adjuntas queda contemplada por el alcance de la presente invención.

10 **Ejemplo 4**

**Análisis de los polimorfos de N-(2-aminofenil)-4-[N-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida y de la fase amorfa mediante espectroscopía FT-Raman**

Los espectros de FT-Raman se recogieron con una resolución de 2 y 64 barridos, y con una potencia de láser de 250 mW.

15 Los resultados del análisis de Raman se muestran en la Tabla 3. Los datos muestran los números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de las bandas características en los espectros de FT-Raman del polimorfo A, polimorfo B y polimorfo C y la fase amorfa.

**Tabla 3**

<b><u>Número de onda de las bandas de FT-Raman características (<math>\text{cm}^{-1}</math>)</u></b>			
<b><u>Polimorfo A</u></b>	<b><u>Polimorfo B</u></b>	<b><u>Polimorfo C</u></b>	<b><u>Fase amorfa</u></b>
3061	3075	3076	3062
3048	3063	3050	1649
1613	1639	1629	1613
1262	1613	1613	1598
1041	1328	1329	1322
1034	1299	1311	1256
936	1293	1297	1041
908	1040	1040	907
893	1033	908	776
776	916	783	
	902	775	
	778		

20 De acuerdo con el experto en la técnica, la tolerancia aceptable para el desplazamiento del número de onda es  $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$  dependiendo del equipo y de las condiciones de medida utilizados. En consecuencia, toda forma en estado sólido que proporcione un espectro de FT-Raman que sea sustancialmente idéntico a los descritos en las figuras adjuntas queda contemplada por el alcance de la presente invención.

**Ejemplo 5**

25 **Análisis del polimorfo B de N-(2-aminofenil)-4-[N-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida mediante espectroscopía IR**

Los espectros de IR del polimorfo B se registraron utilizando reflexión difusa (KBr) y ATR. Las bandas principales de infrarrojo y sus asignaciones se resumen a continuación en la Tabla 4.

**Tabla 4**

<b>Número de onda de las bandas de IR características del polimorfo B (cm<sup>-1</sup>)</b>	
KBr	ATR
3349, 3311, 3216	3349, 3309
1705	1702
1641	1638
1262	1260
751	749

De acuerdo con el experto en la técnica, la tolerancia aceptable para el desplazamiento del número de onda es  $\pm 2$  cm<sup>-1</sup> dependiendo del equipo y de las condiciones de medida utilizados. En consecuencia, toda forma en estado sólido que proporcione un espectro de FT-Raman que sea sustancialmente idéntico a los descritos en las figuras adjuntas queda contemplada por el alcance de la presente invención.

**Ejemplo 6**

**Actividad biológica del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida en el modelo de carcinoma de próstata humano DU-145 en ratones inmunodeprimidos**

Se trataron ratones inmunodeprimidos por vía oral, después de trasplantar un tumor, con 10, 20 o 30 mg/kg del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida. El compuesto activo se aplicó en HP $\beta$ CD al 30%. Como control, se utilizó un vehículo 1:1 de DMSO/etanol en Myrj al 0.085%/NaCl/HP $\beta$ CD al 30%. Se determinó el crecimiento del tumor de 27 a 56 días después de trasplantar el tumor.

Los resultados de este experimento se muestran en la Fig. 8.

De acuerdo con los resultados, se puede observar que existe una clara inhibición con respecto al crecimiento del tumor si se aplica el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida.

**Descripción de las figuras**

La Fig. 1 muestra una curva de CDB del polimorfo A y el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida (MS-275).

La Fig. 2 muestra una curva de CDB del polimorfo C de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida (MS-275).

La Fig. 3 muestra una curva de CDB de la fase amorfa de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida (MS-275).

La Fig. 4 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo del polimorfo A de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida (MS-275).

La Fig. 5 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida (MS-275).

La Fig. 6 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo del polimorfo C de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida (MS-275).

La Fig. 7 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la fase amorfa de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida (MS-275).

La Fig. 8 muestra el espectro de FT-Raman del polimorfo A de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida (MS-275).

La Fig. 9 muestra el espectro de FT-Raman del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida (MS-275).

La Fig. 10 muestra el espectro de FT-Raman del polimorfo C de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida (MS-275).

La Fig. 11 muestra el espectro de FT-Raman de la fase amorfa de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida (MS-275).

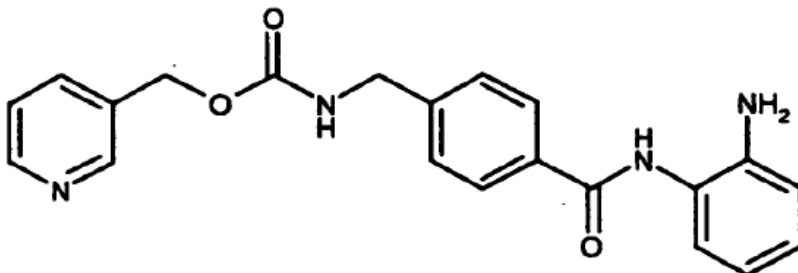
- 5 La Fig. 12 muestra el espectro de IR (KBr) del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida (MS-275), y las bandas principales de IR y sus asignaciones.

La Fig. 13 muestra el espectro de IR (ATR) del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida (MS-275), y las bandas principales de IR y sus asignaciones.

- 10 La Fig. 14 muestra la actividad biológica del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida (MS-275) (ZK 244894) de la invención, aplicado en concentraciones diferentes frente a un control (vehículo-DMSO).

## REIVINDICACIONES

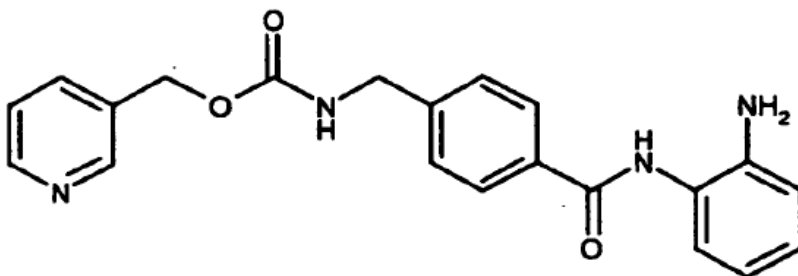
1. El polimorfo B cristalino de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida de fórmula I



5 (I),

**caracterizado por que** su difractograma de rayos X tiene una reflexión a  $2\theta = 21.1^\circ$ ,  $20.4^\circ$  y  $27.4^\circ$ , y el espectro de Raman presenta bandas a  $902\text{ cm}^{-1}$ ,  $3063\text{ cm}^{-1}$ ,  $1639\text{ cm}^{-1}$  y  $916\text{ cm}^{-1}$ , y el espectro de IR (ATR) presenta bandas a  $3309\text{ cm}^{-1}$ ,  $1702\text{ cm}^{-1}$ ,  $1638\text{ cm}^{-1}$ ,  $1260\text{ cm}^{-1}$  y  $749\text{ cm}^{-1}$ , y el espectro de IR (KBr) presenta bandas a  $3311\text{ cm}^{-1}$ ,  $1705\text{ cm}^{-1}$ ,  $1641\text{ cm}^{-1}$ ,  $1262\text{ cm}^{-1}$  y  $751\text{ cm}^{-1}$ .

- 10 2. El proceso de producción del compuesto polimorfo B cristalino de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida de fórmula I



(I),

**caracterizado por que**

- 15 a) se suspende *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida cruda en agua y se añade ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción a una temperatura interna del recipiente de reacción constante e inferior a  $5^\circ\text{C}$ , y
- b) se añade carbón a dicha mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agita posteriormente durante 1-20 horas a una temperatura inferior a  $5^\circ\text{C}$ , y
- 20 c) se filtra para eliminar el carbón de la solución y se lava con agua,
- d) mientras se mantiene la temperatura interna del recipiente por debajo de  $5^\circ\text{C}$ , el pH de la mezcla de reacción se ajusta a  $\geq 8$  con una solución diluida de hidróxido sódico, y
- e) la *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida resultante que precipita se lava con agua y etanol, y se seca, y
- 25 f) el precipitado se suspende en una mezcla de etanol y agua, y se calienta hasta una temperatura de  $40\text{--}90^\circ\text{C}$  durante 1-10 horas, y
- g) tras enfriar la mezcla, el precipitado resultante se lava con agua y etanol para obtener el polimorfo B de



*N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida puro que se seca posteriormente a una temperatura de 30-60 °C.

- 5 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por que** el paso b) y el paso c) se repiten si la *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida no es lo suficientemente pura después del paso c).
4. El uso del polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida para la producción de un medicamento para tratar tumores malignos, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades dermatológicas y parasitismo.
- 10 5. Una composición que comprende el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida solo o combinado con un diluyente y/o portador farmacéuticamente aceptable.
6. Una combinación que comprende el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida junto con uno o más agentes citotóxicos o citolíticos.
- 15 7. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada por que** el polimorfo B de *N*-(2-aminofenil)-4-[*N*-(piridin-3-il)metoxicarbonilaminometil]benzamida es para la administración individual, simultánea o secuencial junto con los agentes citotóxicos o citolíticos.

Fig. 1

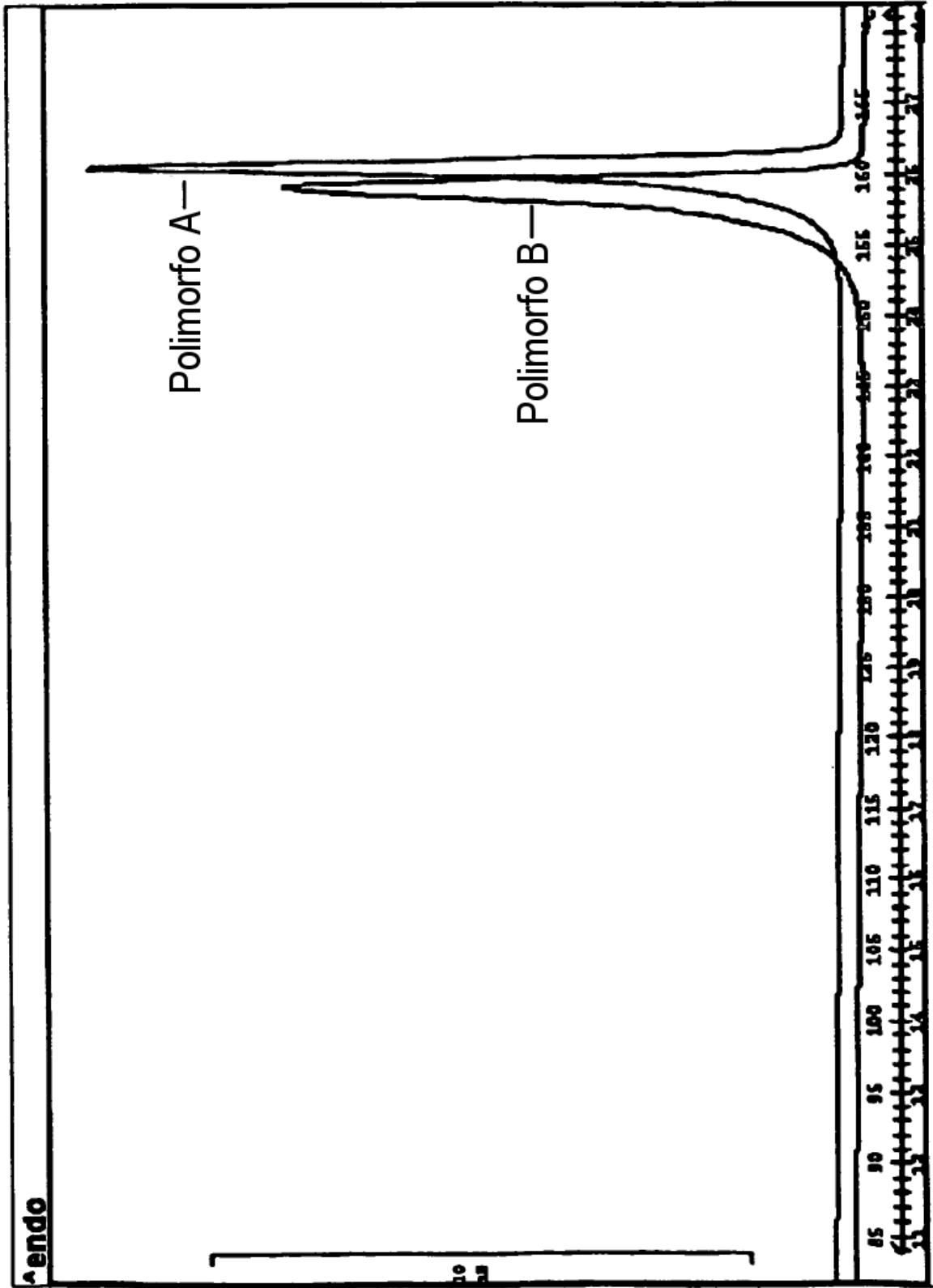


Fig. 2

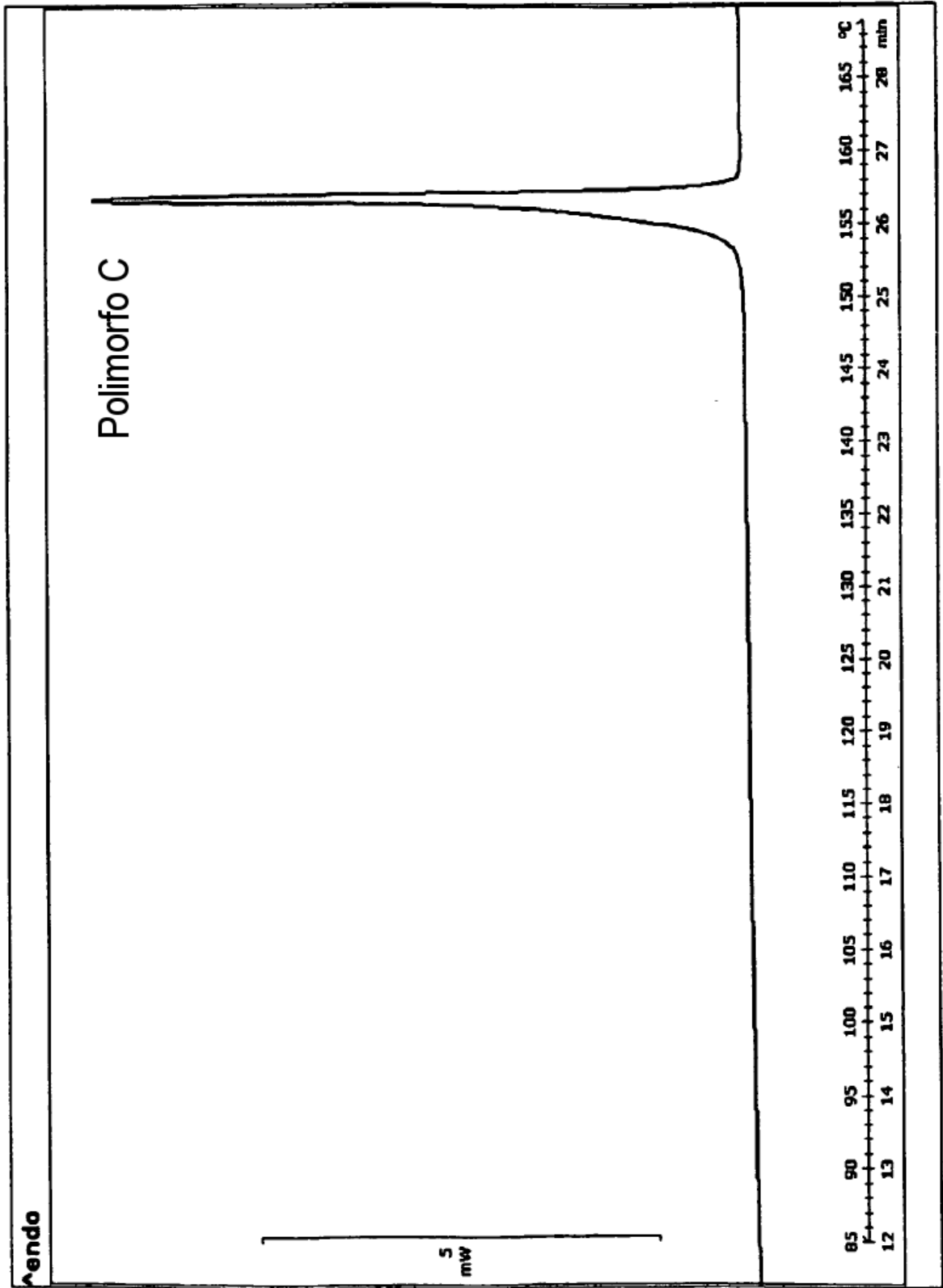
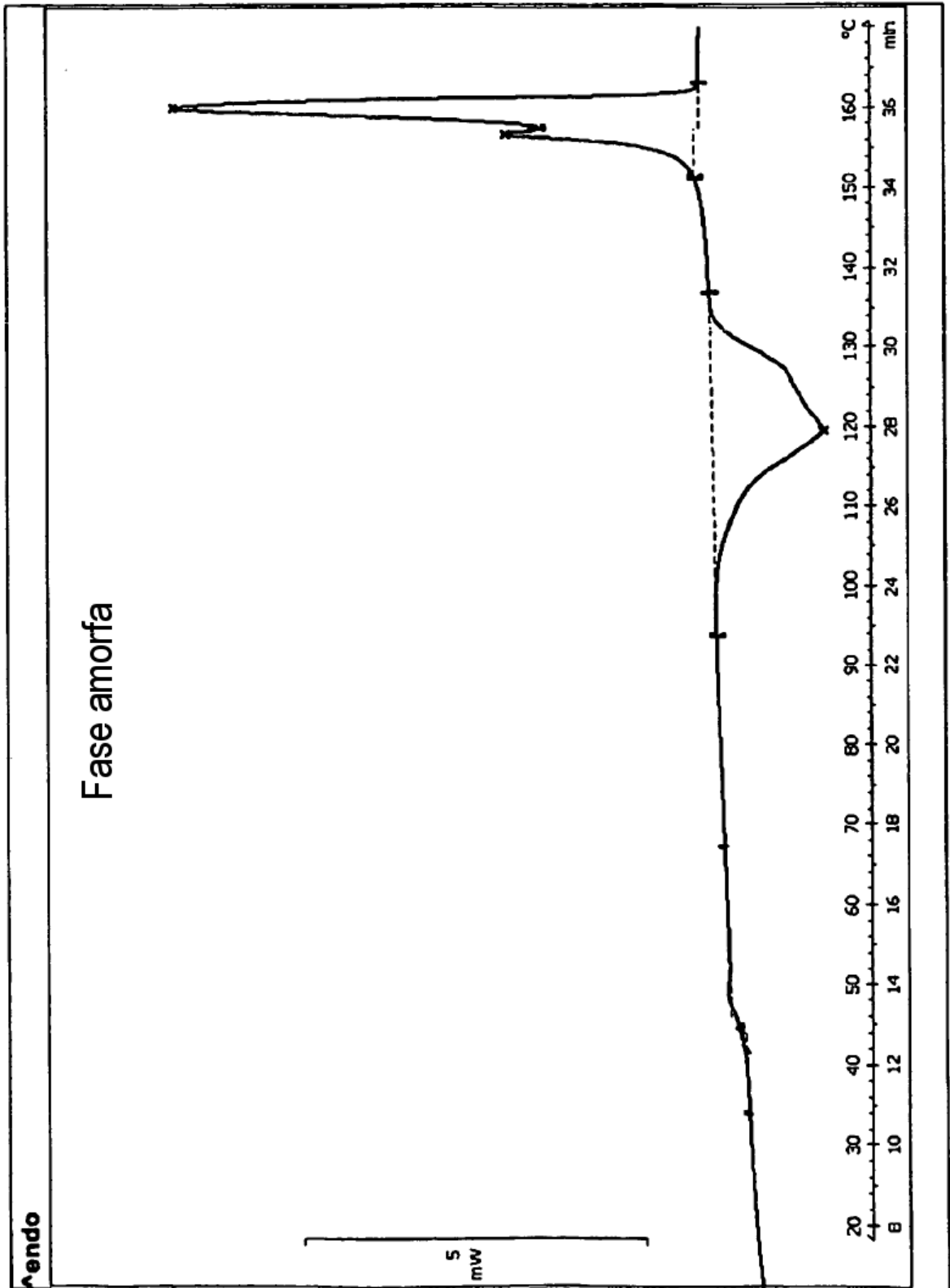


Fig. 3



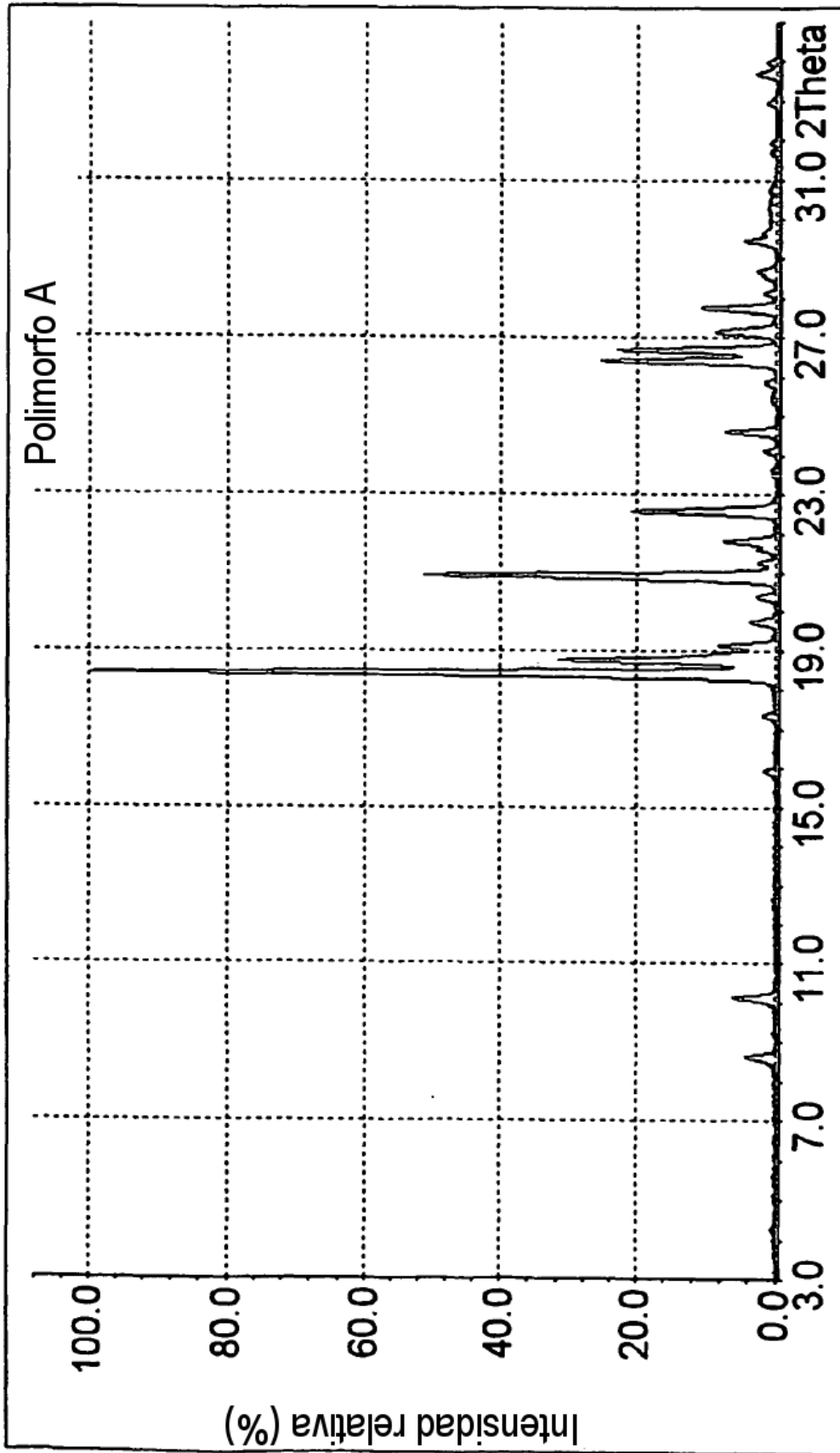


Fig. 4

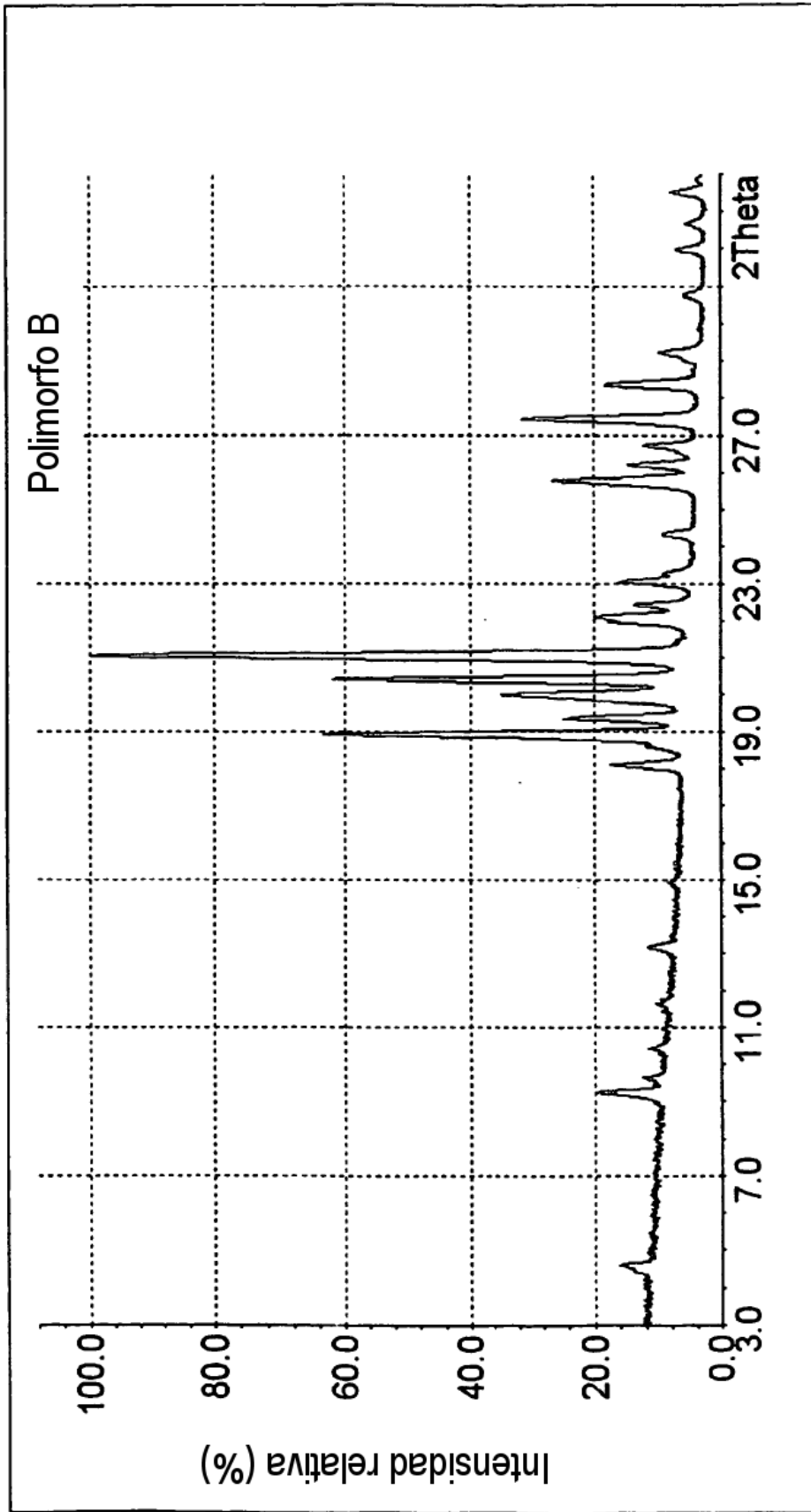


Fig. 5

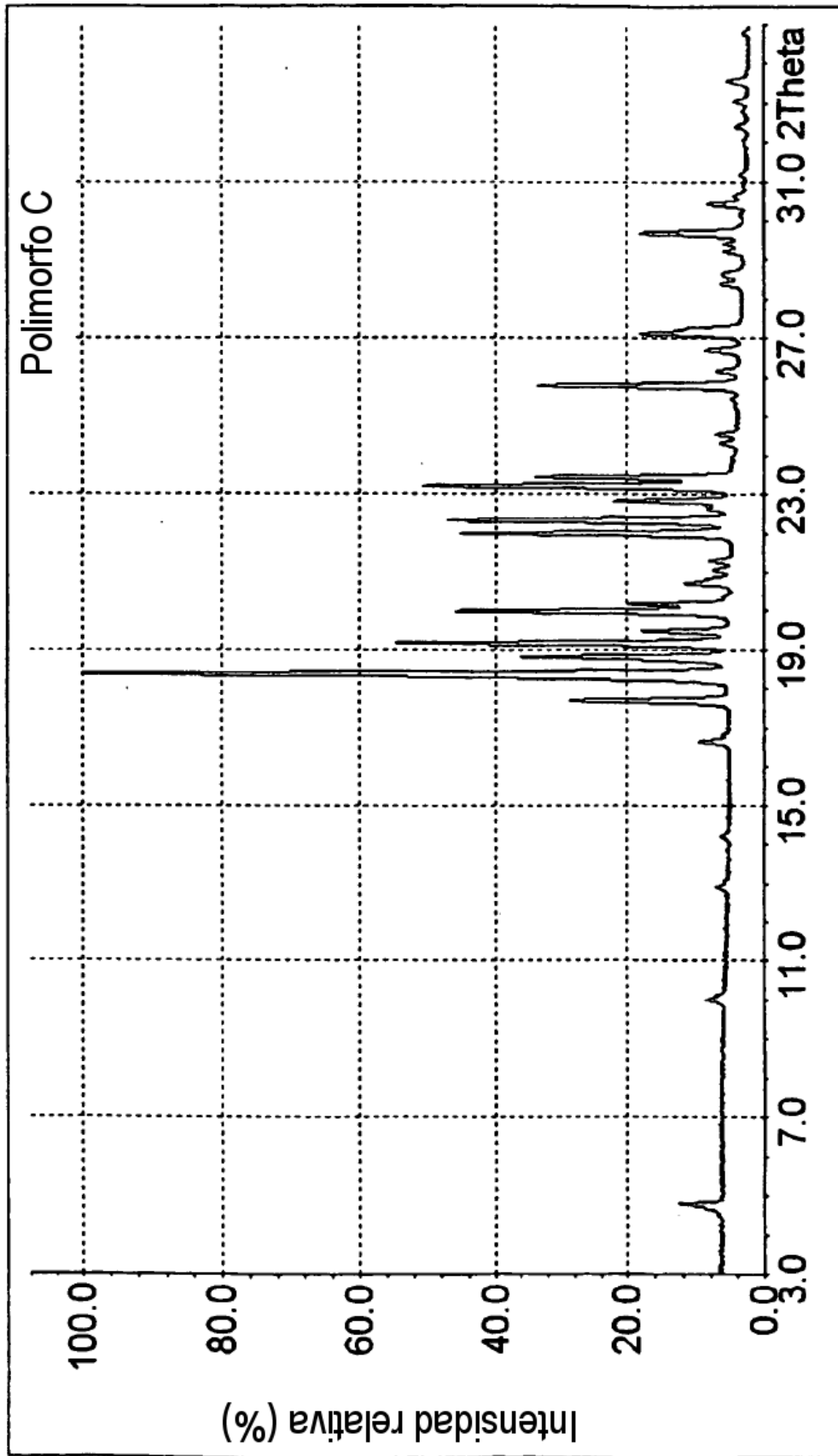


Fig. 6

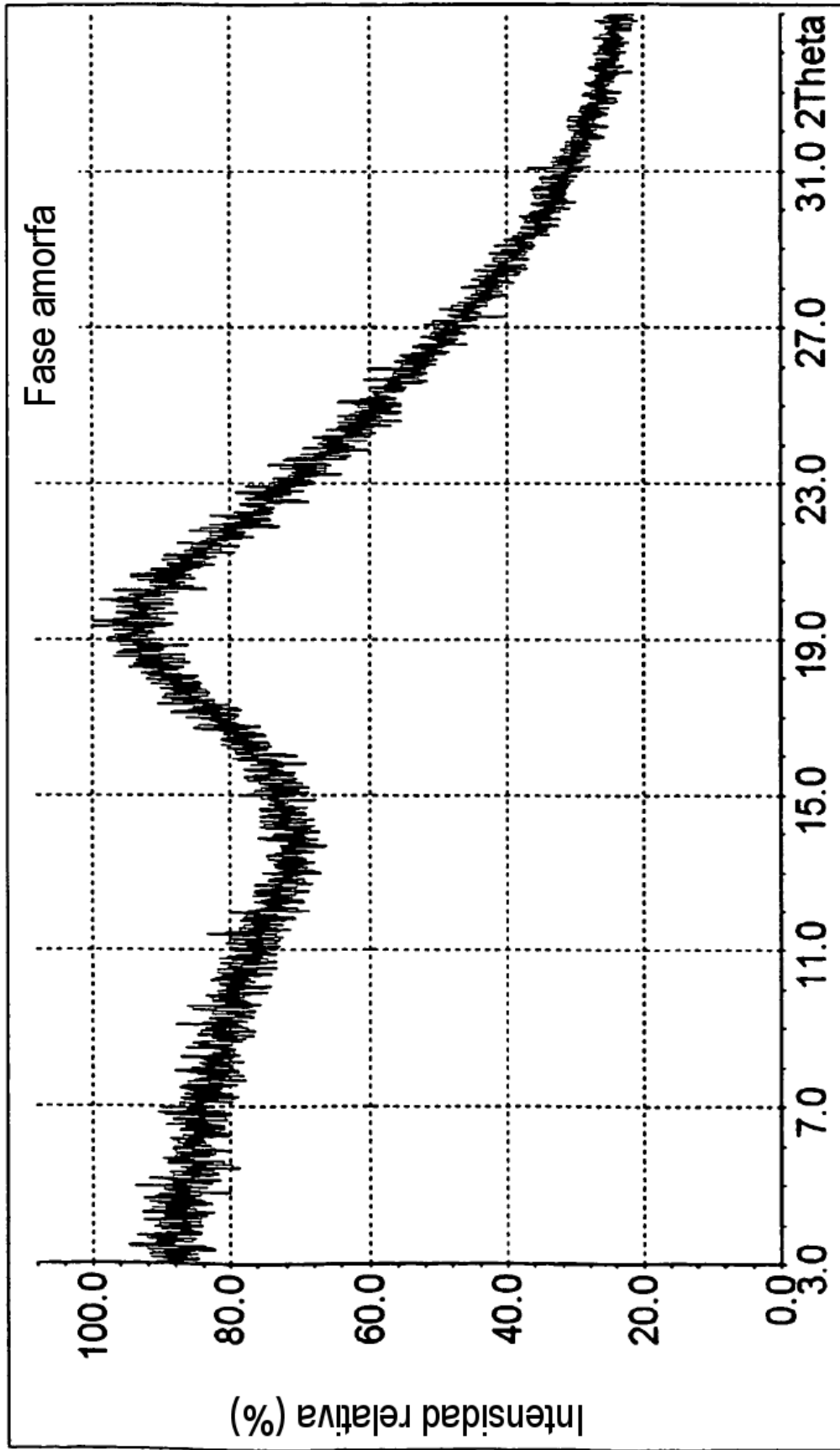


Fig. 7



Fig. 8

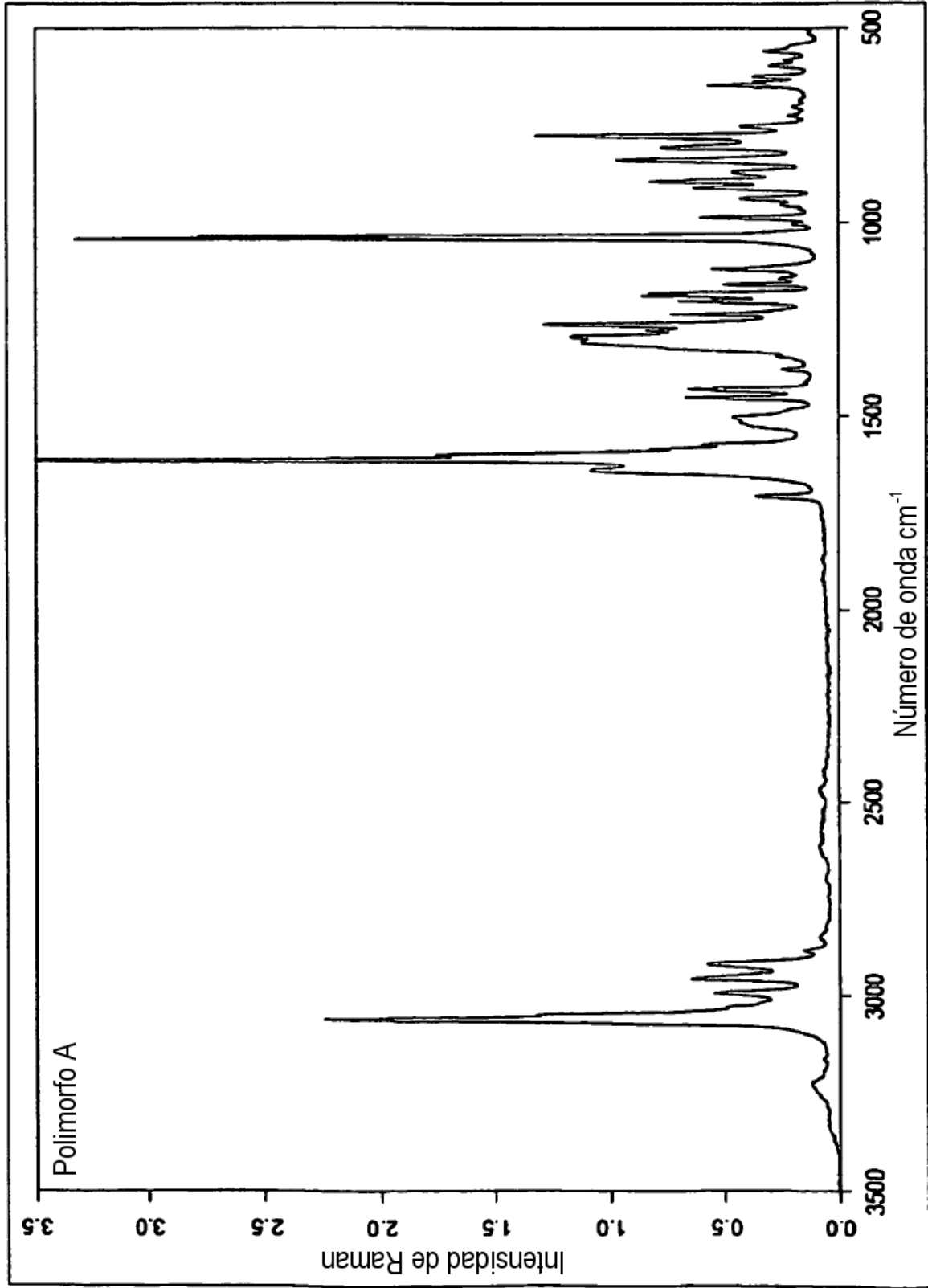
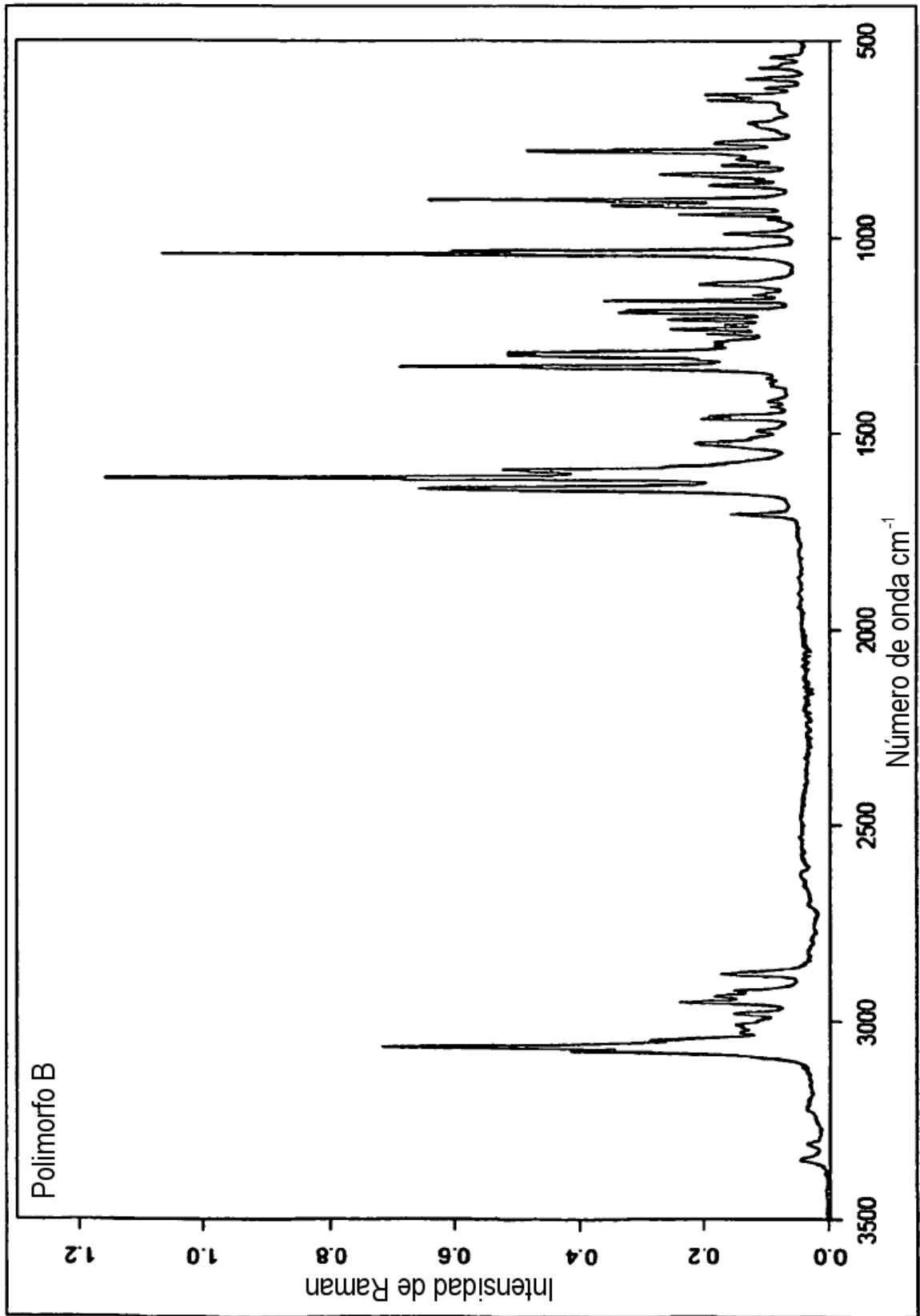
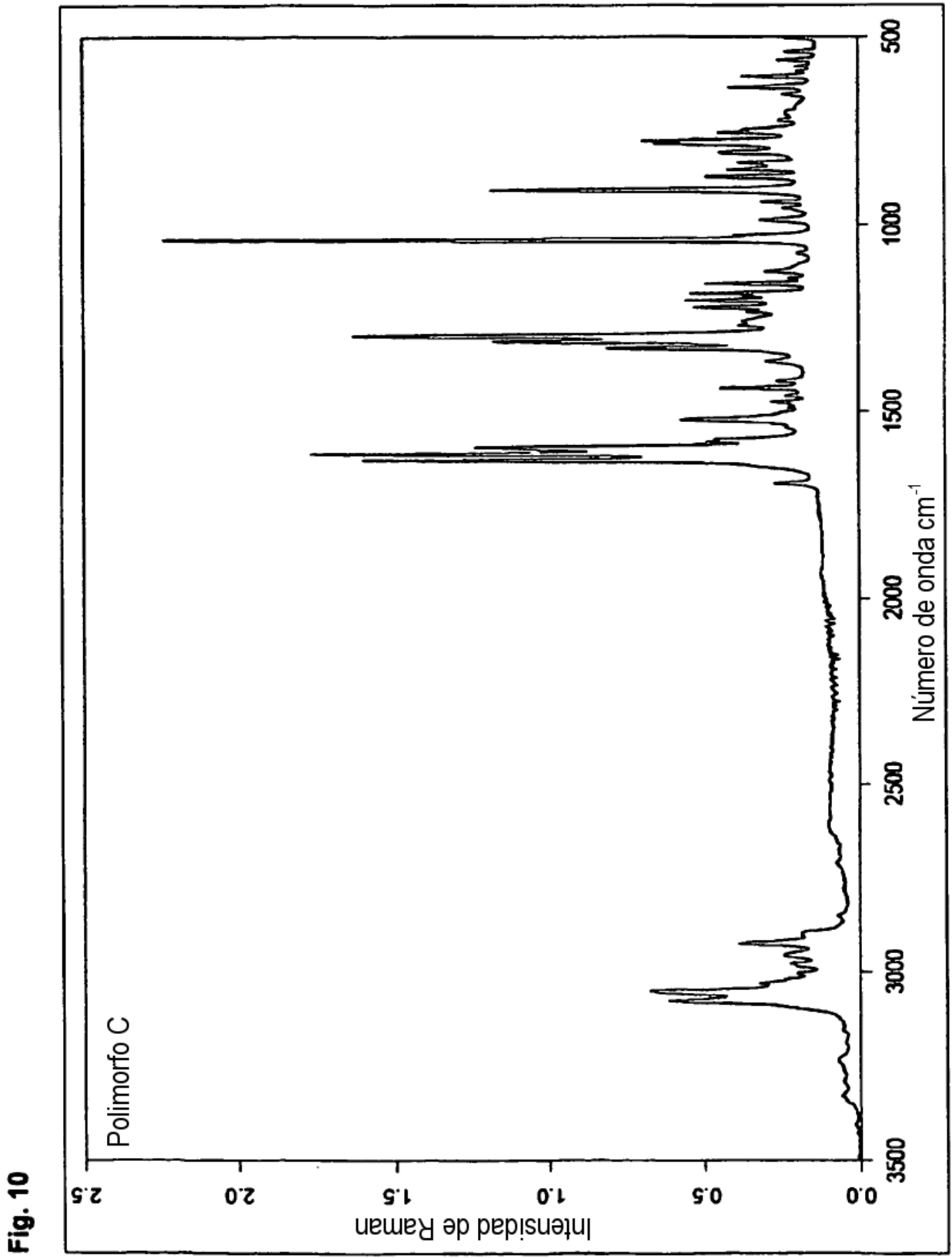


Fig. 9





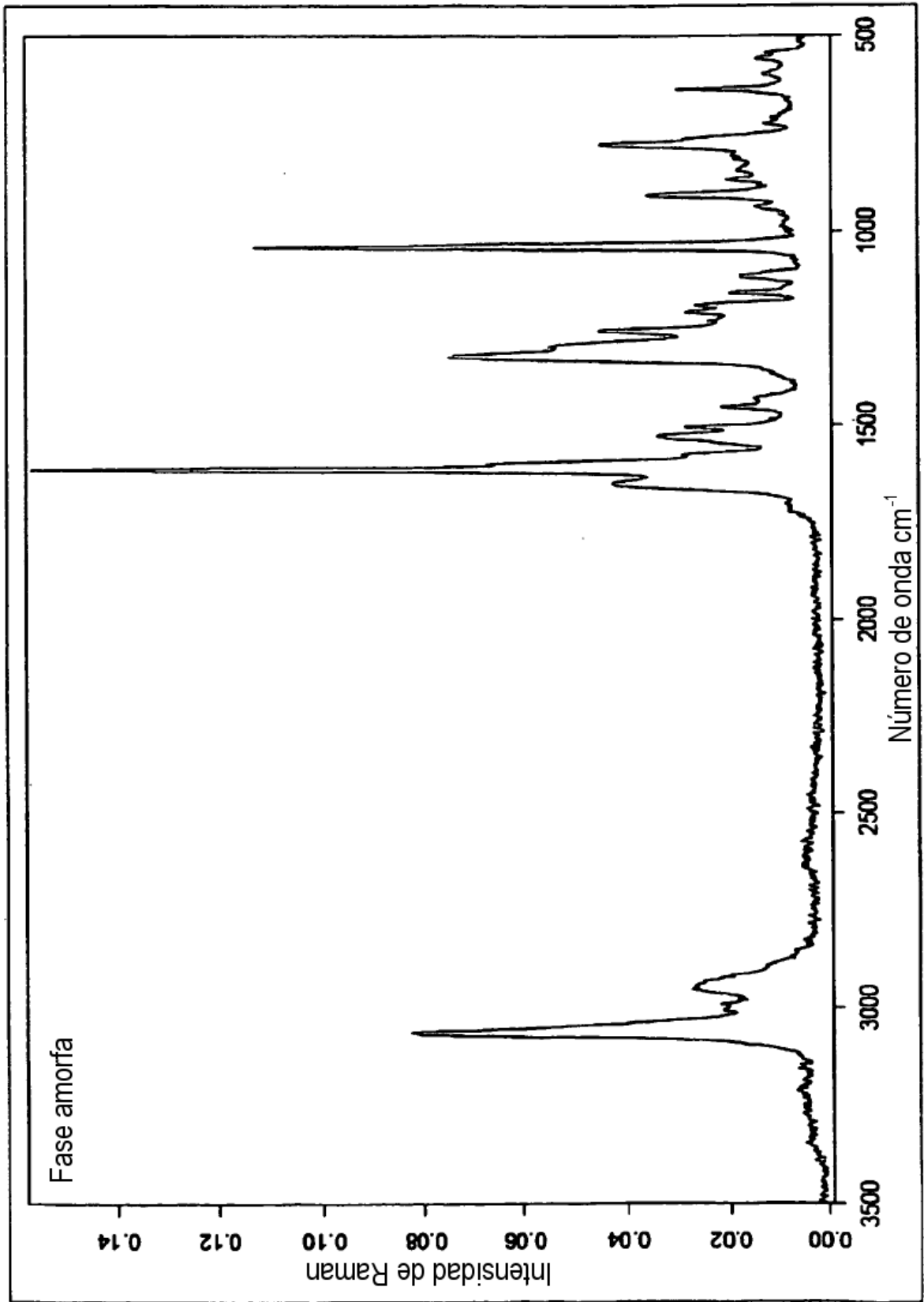


Fig. 11

Fig. 12

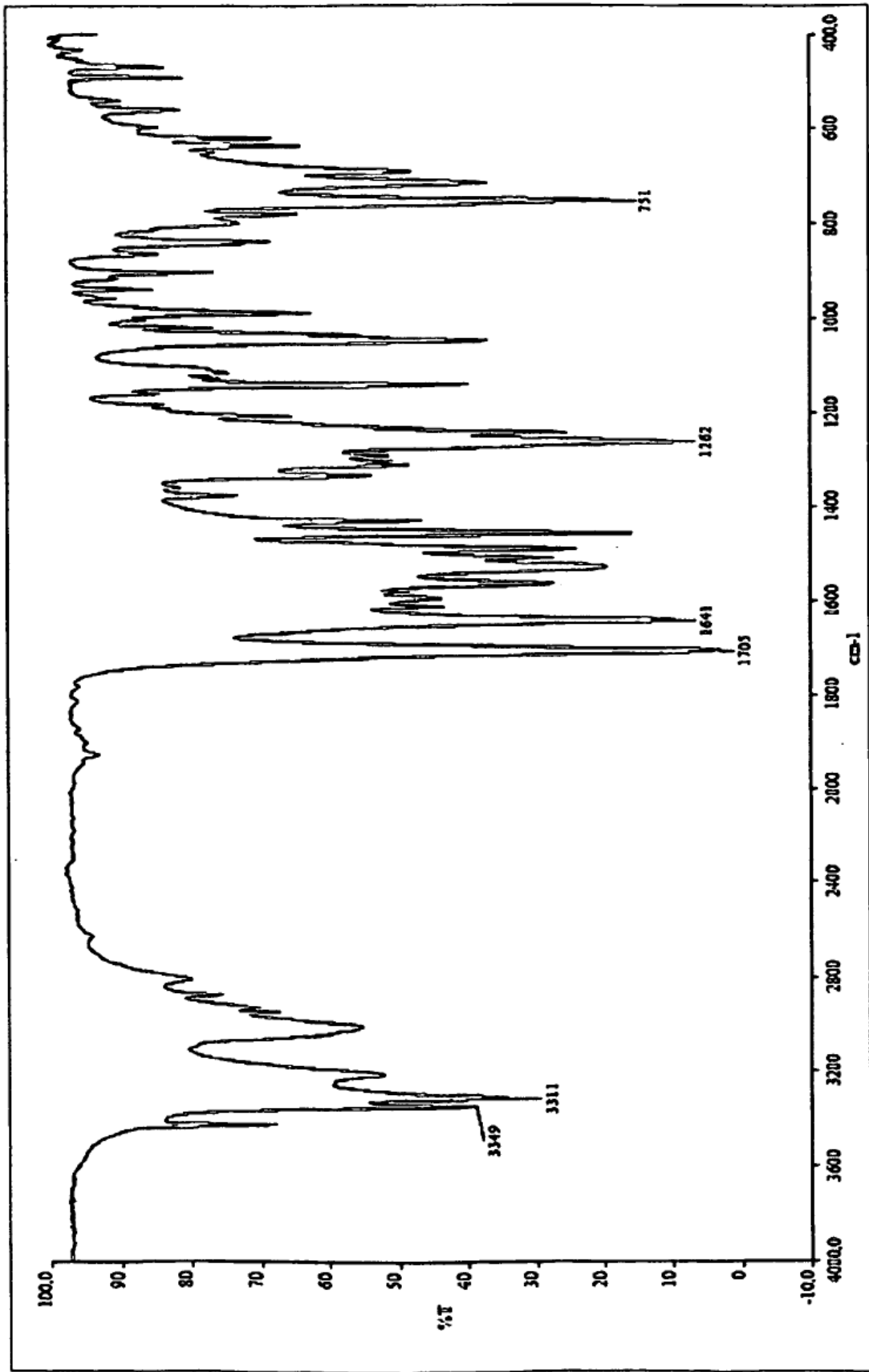


Fig. 13

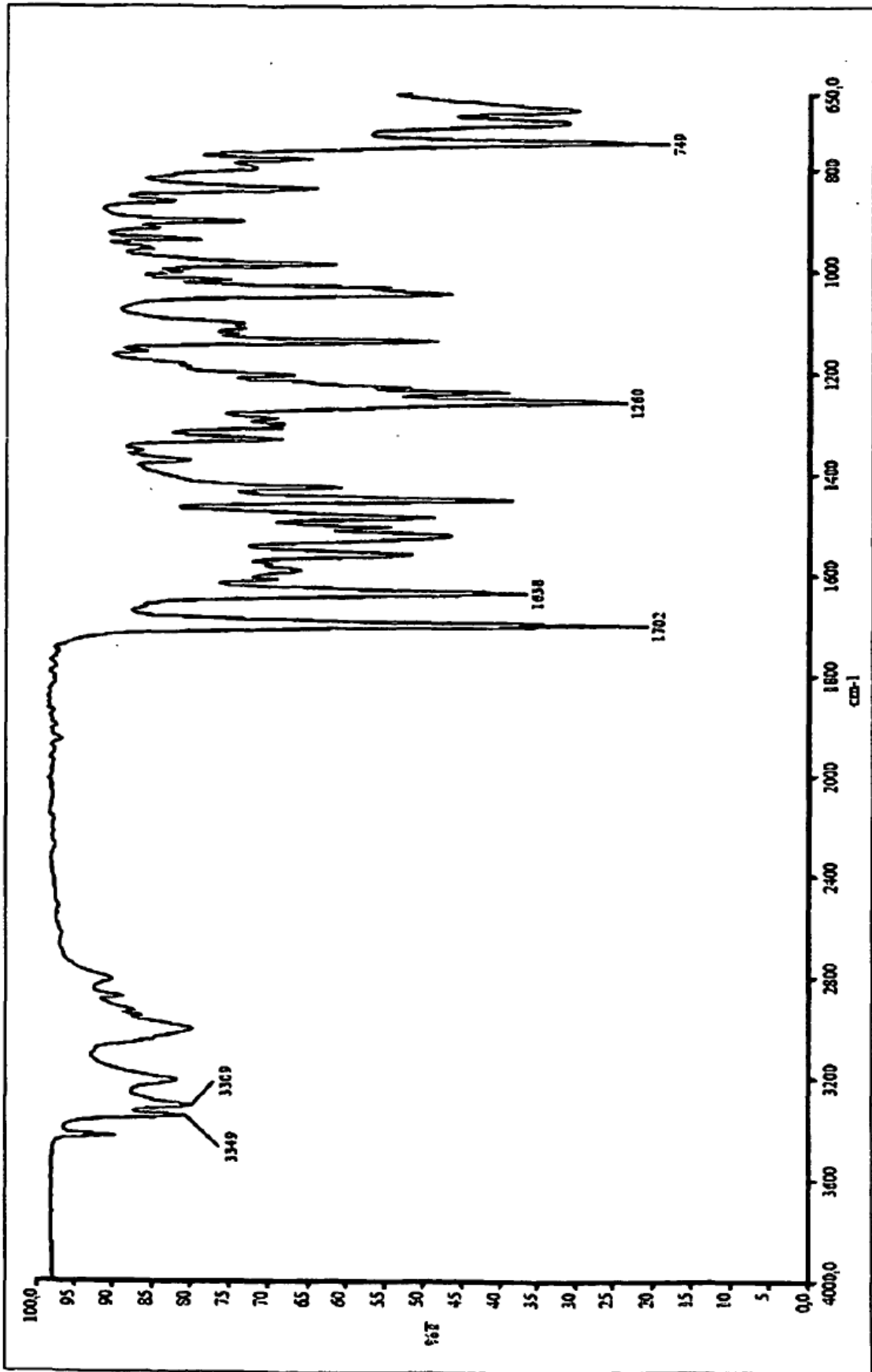


Fig. 14

