

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 524**

51 Int. Cl.:

C07D 215/227 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2010 E 10701175 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2387563**

54 Título: **Sal de malato de la N-(4-{{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida y formas cristalinas de la misma para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

16.01.2009 US 145421 P

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

06.05.2013

73 Titular/es:

**EXELIXIS, INC. (100.0%)
210 East Grand Avenue, P.O. Box 511
South San Francisco, CA 94080-0511, US**

72 Inventor/es:

**BROWN, ADRIAN ST. CLAIR;
LAMB, PETER y
GALLAGHER, WILLIAM P.**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 402 524 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

Sal de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida y formas cristalinas de la misma para el tratamiento del cáncer.

5

Campo técnico

[0001] Esta divulgación se refiere a sales de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida y a formas cristalinas y amorfas de las sales de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida. Las sales de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida incluyen una de (1) la sal de (L)-malato, (2) la sal de (D)-malato, (3) la sal de (D,L)-malato y (4) mezclas de las mismas. La divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una sal de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida.

15

[0002] La divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina o amorfa de al menos una sal de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)-ciclopropano-1,1-dicarboxamida.

[0003] La divulgación también se refiere a procedimientos para el tratamiento del cáncer que comprenden la administración de al menos una sal de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida.

[0004] La divulgación se refiere asimismo a procedimientos para el tratamiento del cáncer que comprenden la administración de una forma cristalina o amorfa de al menos una sal de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida.

Antecedentes

[0005] Tradicionalmente, las mejoras importantes en el tratamiento del cáncer han estado asociadas a la identificación de agentes terapéuticos que actúan a través de nuevos mecanismos. Un mecanismo que se puede aprovechar para el tratamiento del cáncer es la modulación de la actividad proteínica cinasa, puesto que la transducción de señales a través de la activación de las proteínas cinasas es responsable de muchas de las características de las células tumorales. La transducción de señales a través de proteínas cinasas es especialmente relevante, por ejemplo, en los cánceres tiroideo, gástrico, de cabeza y cuello, pulmón, mama, próstata y colorrectal, así como en el crecimiento y la proliferación de células tumorales en el cerebro.

[0006] Las proteínas cinasas pueden ser de tipo receptor o de tipo no receptor. Las tirosina cinasas de tipo receptor abarcan un gran número de receptores transmembrana con diversas actividades biológicas. Véase Plowman y col., DN&P 7(6): 334-339, 1994, para una discusión detallada de las tirosina cinasas de tipo receptor. Puesto que las proteínas cinasas y sus ligandos desempeñan papeles críticos en diversas actividades celulares, la desregulación de la actividad enzimática de las proteínas cinasas puede conducir a una alteración de las propiedades celulares, como a un crecimiento celular incontrolado asociado con cáncer. Además de en indicaciones oncológicas, la señalización alterada a través de cinasas está implicada en numerosos otros trastornos patológicos que incluyen, por ejemplo, trastornos inmunológicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias y enfermedades degenerativas. Por lo tanto, las proteínas cinasas son dianas atractivas para el descubrimiento de fármacos de molécula pequeña. Las dianas especialmente atractivas para la modulación de las actividades antiangiogénica y antiproliferativa mediante moléculas pequeñas incluyen las tirosina cinasas de tipo receptor Ret, c-Met y VEGFR2.

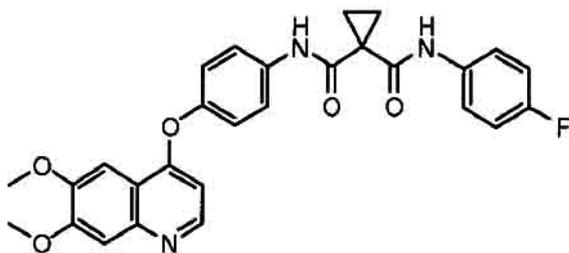
[0007] La cinasa c-Met es el miembro prototípico de una subfamilia de tirosina cinasas receptoras (RTK) heterodiméricas que incluyen Met, Ron y Sea. El ligando endógeno de la c-Met es el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), un potente inductor de la angiogénesis. La unión del HGF a la c-Met induce la activación del receptor mediante autofosforilación, dando como resultado un aumento de la señalización dependiente de receptor que promueve el crecimiento e invasión celulares. Se ha demostrado que anticuerpos dirigidos contra el HGF o antagonistas del HGF inhiben las metástasis tumorales *in vivo* (véase: Maulik y col., Cytokine & Growth Factor Reviews 2002, 13, 41-59). Se ha demostrado la expresión en exceso de c-Met, VEGFR2 y/o Ret en una amplia variedad de tipos de tumores, que incluyen tumores de mama, colon, riñón, pulmón, leucemia mieloide de células escamosas, hemangiomas, melanomas, tumores astrocíticos (que incluyen glioblastoma, glioblastoma de células gigantes, gliosarcoma y glioblastoma con componentes oligodendrogiales). La proteína Ret es un receptor

transmembrana con actividad tirosina cinasa. La Ret está mutada en la mayoría de las formas familiares del cáncer medular tiroideo. Estas mutaciones activan la función cinasa de Ret y la convierten en un producto oncogénico.

[0008] La inhibición de la transducción de señales a través de EGF, VEGF y efrina previene la proliferación celular y la angiogénesis, dos procesos celulares clave necesarios para el crecimiento y la supervivencia del tumor (Matter A. Drug Disc. Technol. 2001, 6, 1005-1024). Las cinasas KDR (se refiere a la tirosina cinasa receptora con dominio de cinasa insertado) y fit-4 (tirosina cinasa 4 similar a fms) son ambas receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La inhibición de la transducción de señales a través de EGF, VEGF y efrina previene la proliferación celular y la angiogénesis, dos procesos celulares clave necesarios para el crecimiento y la supervivencia del tumor (Matter A. Drug Disc. Technol. 2001, 6, 1005-1024). Los receptores de EGF y VEGF son dianas deseables para la inhibición mediante moléculas pequeñas.

[0009] Por consiguiente, los compuestos de molécula pequeña que inhiban, regulen y/o modulen específicamente la transducción de señales a través de cinasas, que incluyen, en particular, Ret, c-Met y VEGFR2 descritas anteriormente, son especialmente deseables como medio para tratar o prevenir estados patológicos asociados con una proliferación celular y angiogénesis anormales. Una molécula pequeña de este tipo es la N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, que presenta la estructura química:

20



El documento WO 2005/030140 describe la síntesis de N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (ejemplos 12, 37, 38 y 48) y revela asimismo la actividad terapéutica de esta molécula al inhibir, regular y/o modular la transducción de señales a través de cinasas (ensayos, tabla 4, entrada 289). El ejemplo 48 se encuentra en el párrafo [0353] del documento WO 2005/030140.

[0010] Aparte de la eficacia terapéutica, el desarrollador de fármacos procura proporcionar una forma adecuada del agente terapéutico que presente propiedades relacionadas con el procesamiento, la fabricación, la estabilidad al almacenamiento y/o la utilidad como fármaco. Por consiguiente, el descubrimiento de una forma que posea algunas o todas estas propiedades deseadas es vital para el desarrollo de fármacos.

[0011] Los solicitantes han descubierto una forma salina del fármaco N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida que presenta propiedades adecuadas para el uso en una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, tal como cáncer. La nueva forma salina de la invención existe en las formas cristalinas y amorfas.

Resumen

[0012] Esta divulgación se refiere a sales de malato de la N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida como se describen en la presente memoria, a composiciones farmacéuticas de las mismas como se describen en la presente memoria y a usos de las mismas como se describen en la presente memoria.

[0013] Otro aspecto se refiere a las formas cristalinas y amorfas de las sales de malato de la N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida como se describen en la presente memoria, a composiciones farmacéuticas de las mismas como se describen en la presente memoria y a usos de las mismas como se describen en la presente memoria.

50

Breve descripción de las figuras

- 5 **[0014]** La figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) experimental para el compuesto (I) cristalino, forma N-1, a 25°C.
- [0015]** La figura 2 muestra el espectro de RMN-¹³C en estado sólido del compuesto (I) cristalino, forma N-1.
- [0016]** La figura 3 muestra el espectro de RMN-¹⁵N en estado sólido del compuesto (I) cristalino, forma N-1.
- 10 **[0017]** La figura 4 muestra el espectro de RMN-¹⁹F en estado sólido del compuesto (I) cristalino, forma N-1.
- [0018]** La figura 5 muestra el análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto (I) cristalino, forma N-1.
- [0019]** La figura 6 muestra la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto (I) cristalino, forma N-1.
- 15 **[0020]** La figura 7 muestra la absorción de humedad del compuesto (I) cristalino, forma N-1.
- [0021]** La figura 8 muestra el patrón de XRPD experimental para el compuesto (I) cristalino, forma N-2, a 25°C.
- 20 **[0022]** La figura 9 muestra el espectro de RMN-¹³C en estado sólido del compuesto (I) cristalino, forma N-2.
- [0023]** La figura 10 muestra el espectro de RMN-¹⁵N en estado sólido del compuesto (I) cristalino, forma N-2.
- [0024]** La figura 11 muestra el espectro de RMN-¹⁹F en estado sólido del compuesto (I) cristalino, forma N-2.
- 25 **[0025]** La figura 12 muestra el análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto (I) cristalino, forma N-2.
- [0026]** La figura 13 muestra la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto (I) cristalino, forma N-2.
- 30 **[0027]** La figura 14 muestra la absorción de humedad del compuesto (I) cristalino, forma N-2.
- [0028]** La figura 15 muestra los patrones de XRPD experimental y simulado para el compuesto (III) cristalino, forma N-1, a temperatura ambiente.
- 35 **[0029]** La figura 16 muestra el espectro de RMN-¹³C en estado sólido del compuesto (III) cristalino, forma N-1.
- [0030]** La figura 17 muestra el espectro de RMN-¹⁵N en estado sólido del compuesto (III) cristalino, forma N-1.
- [0031]** La figura 18 muestra el espectro de RMN-¹⁹F en estado sólido del compuesto (III) cristalino, forma N-1.
- 40 **[0032]** La figura 19 muestra el análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto (III) cristalino, forma N-1.
- [0033]** La figura 20 muestra la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto (III) cristalino, forma N-1.
- 45 **[0034]** La figura 21 muestra la absorción de humedad del compuesto (III) cristalino, forma N-1.
- [0035]** La figura 22 muestra el patrón de XRPD para el compuesto (I) amorfo a temperatura ambiente.
- [0036]** La figura 23 muestra el espectro de RMN-¹³C en estado sólido del compuesto (I) amorfo.
- 50 **[0037]** La figura 24 muestra el espectro de RMN-¹⁵N en estado sólido del compuesto (I) amorfo.
- [0038]** La figura 25 muestra el espectro de RMN-¹⁹F en estado sólido del compuesto (I) amorfo.
- 55 **[0039]** La figura 26 muestra la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto (I) amorfo.
- [0040]** La figura 27 muestra la absorción de humedad del compuesto (I) amorfo.

Descripción detallada

[0041] Esta divulgación se refiere a mejoras en las propiedades fisicoquímicas de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida por medio de las cuales este compuesto puede ser adecuado para el desarrollo de fármacos. En la presente memoria se revelan sales de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida. Asimismo se revelan nuevas formas en estado sólido de aquellas sales. Las sales de malato, así como sus formas cristalinas y amorfas reveladas en la presente memoria, representan cada una aspectos separados de la divulgación. Aunque en la presente memoria se describan las sales de malato y sus formas en estado sólido, la invención también se refiere a nuevas composiciones que contengan las sales y formas en estado sólido reveladas. Los usos terapéuticos de las sales y formas en estado sólido descritas, así como las composiciones terapéuticas que las contienen, representan aspectos separados de la divulgación. Las técnicas usadas para caracterizar las sales y sus formas en estado sólido se describen en los ejemplos más adelante. Estas técnicas se pueden usar solas o en combinación para caracterizar las sales y sus formas en estado sólido reveladas en la presente memoria. Las sales y sus formas en estado sólido también se pueden caracterizar haciendo referencia a las figuras reveladas.

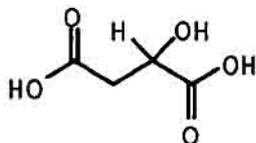
[0042] Se ha descubierto que la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida presenta un valor de CI_{50} para la enzima Ret de aproximadamente 5,2 nM (nanomolar) y un valor de CI_{50} para la enzima c-Met de aproximadamente 1,3 nM (nanomolar). El ensayo que se usó para medir esta actividad de la c-Met se describe en el párrafo [0458] del documento WO2005-030140.

[0043] La actividad bioquímica de Ret se valoró usando un formato de ensayo de cinasa quimioluminiscente acoplado a luciferasa (LCCA) como se describe en el documento WO2005-030140. La actividad cinasa se midió como porcentaje de ATP residual obtenido después de la reacción de la cinasa. El ATP residual se detectó por quimioluminiscencia acoplada a luciferasa-luciferina. Específicamente, la reacción se inició mezclando los compuestos de ensayo, ATP 2 μ M, poli-EY 1 μ M y Ret 15 nM (dominio M700-D1042 de la cinasa Ret humana expresado en baculovirus con una cola (His)₆ en el extremo N-terminal) en 20 μ l de tampón de ensayo (Tris-HCl 20 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, 0,01% de Triton X-100, DTT 1 mM, MnCl₂ 3 mM). La mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se añadieron 20 μ l de la mezcla de luciferasa-luciferina y se leyó la señal quimioluminiscente usando un lector Wallac Victor². La mezcla de luciferasa-luciferina se compone de HEPES 50 mM, pH 7,8, 8,5 μ g/ml de ácido oxálico (pH 7,8), DTT 5 mM, 0,4% de Triton X-100, 0,25 mg/ml de coenzima A, AMP 63 μ M, 28 μ g/ml de luciferina y 40.000 unidades de luz/ml de luciferasa.

Sales de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida

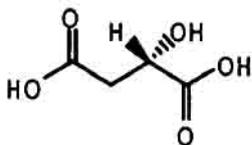
[0044] Esta divulgación se refiere a sales de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida. Estas sales de malato son una combinación de N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida con ácido málico que forma una sal de malato 1:1 de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida.

[0045] El ácido málico presenta la siguiente estructura:



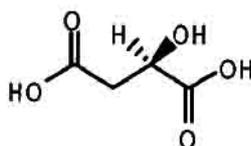
Debido a su carbono quiral, existen dos enantiómeros del ácido málico, el ácido (L)-málico y el ácido (D)-málico.

[0046] El ácido (L)-málico presenta la siguiente estructura:



Existen diversos nombres o designaciones para el ácido (L)-málico conocidos en la técnica. Éstos incluyen ácido (2S)-(9Cl)-hidroxibutanodioico; ácido (S)-hidroxibutanodioico; ácido (L)-(8Cl)-málico; ácido 1-(3Cl)-málico; ácido (-)-(S)-málico; ácido (-)-hidroxisuccínico; ácido (-)-(L)-málico; ácido (-)-málico; ácido (2S)-2-hidroxibutanodioico; ácido (2S)-2-hidroxisuccínico; ácido (S)-málico; ácido málico de manzana; ácido L-(-)-málico; ácido (L)-málico; NSC 9232; ácido S-(-)-málico; y ácido S-2-hidroxibutanodioico.

[0047] El ácido (D)-málico presenta la siguiente estructura:

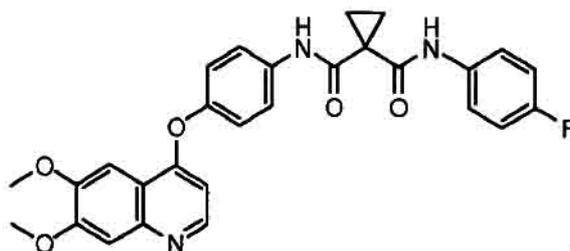


10

Existen diversos nombres o designaciones para el ácido (D)-málico conocidos en la técnica. Éstos incluyen ácido (2R)-2-hidroxibutanodioico; ácido (2R)-(9Cl)-hidroxibutanodioico; ácido (R)-hidroxibutanodioico; ácido (+)-málico; ácido (2R)-2-hidroxibutanodioico; ácido (2R)-málico; ácido (R)-(+)-málico; ácido (R)-málico; ácido D-(+)-2-hidroxisuccínico; ácido D-(+)-málico; y ácido D-málico.

15

[0048] Como se ha comentado anteriormente, la estructura química de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida es



20

No hay carbonos quirales en su estructura química. Existen diversos nombres para la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida que se conocen públicamente, y algunos de estos diversos nombres o designaciones incluyen 1,1-ciclopropanodicarboxamida, N'-[4-{{6,7-dimetoxi-4-quinolinil}oxi}fenil]-N-(4-fluorofenil)-1,1-ciclopropanodicarboxamida, N-[4-{{6,7-dimetoxi-4-quinolinil}oxi}fenil]-N'-(4-fluorofenil)-(9Cl).

25

[0049] La N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida se puede preparar de acuerdo con cualquiera de una serie de metodologías diferentes, bien a escala de gramos (<1 kg) o bien a escala de kilogramos (>1 kg). Un procedimiento a escala de gramos se expone en el documento WO 2005-030140, en el cual se describe la síntesis de N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (ejemplos 25, 37, 38 y 48), que se incorpora por referencia. De forma alternativa, la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, incluido(s) el/los compuesto(s) activo(s), se puede preparar a escala de kilogramos usando el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 más adelante.

30

35

[0050] Esta divulgación se refiere a sales de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida:

la sal de (L)-malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (compuesto (I));

40

la sal de (D)-malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (compuesto (II)); y

la sal de (DL)-malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (compuesto (III)).

45

Cada una presenta propiedades mejoradas con respecto a la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida y sus demás sales. Los nombres usados en la presente memoria para caracterizar una forma específica, por ejemplo "N-2", etc., no deben ser limitantes en el sentido de excluir cualquier otra sustancia que posea características físicas y químicas similares o idénticas, sino que tales nombres se usan como simples identificadores que se han de interpretar de acuerdo con la información de caracterización presentada en la presente memoria.

[0051] Las sales de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, en particular el compuesto (I), presentan una combinación preferida de propiedades farmacéuticas para el desarrollo. En las condiciones de 25°C/60% de humedad relativa (HR) y 40°C/60% HR, el compuesto (I) no mostró ningún cambio en el ensayo, la pureza, la humedad y la disolución. La DSC y el TGA demostraron que el compuesto (I) es estable hasta los 185°C. No se observaron pérdidas de disolvente. La absorción de agua por la sal de (L)-malato fue reversible con una ligera histéresis. La cantidad de agua absorbida se calculó en aproximadamente 0,60% en peso a 90% de HR. La sal de (L)-malato se sintetizó con un buen rendimiento y una pureza >90%, y presentaba una solubilidad suficiente para el uso en una composición farmacéutica. La cantidad de agua asociada con esta sal se calculó en aproximadamente 0,5% en peso mediante el análisis de Karl Fischer y se correlaciona con los análisis TGA y GVS. La sal de (D)-malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida presenta las mismas propiedades que la sal de (L)-malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida.

[0052] La sal del compuesto (I) propiamente dicha y, por separado, sus formas cristalinas y amorfas muestran propiedades beneficiosas con respecto a la base libre y las demás sales de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida. Por ejemplo, la sal de hidrocloreto de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida mostraba una sensibilidad indeseable a la humedad, cambiando de fase tras la exposición a humedad elevada (75% de humedad) y temperatura elevada (40°C). La sal de maleato presentaba una solubilidad baja. La sal de tartrato presentaba una cristalinidad baja y una solubilidad baja. La sal de fosfato mostraba un incremento de peso del 8% debido a la absorción de H₂O, el mayor entre las sales ensayadas.

[0053] La solubilidad de las diferentes sales en agua se determinó usando 10 mg de sólidos por ml de agua. Las sales se prepararon en un separador de sales haciendo reaccionar una solución de la base libre en acetona con soluciones madre de una serie de ácidos en tetrahidrofurano (THF) en una relación molar de aproximadamente 1:1. En la tabla 1 siguiente se resumen la solubilidad en agua y otros datos relacionados con la base libre y cada sal.

35

Tabla 1

	Solubilidad (mg/ml)	
Base libre	<<0,001	solubilidad muy baja
Propionato	<<0,001	no se forma sal; mezcla de base libre y ácido
Acetato	<<0,001	no se forma sal; mezcla de base libre y ácido
Succinato	0,010	no se forma sal; mezcla de base libre y ácido
Benzoato	0,005	no se forma sal; mezcla de base libre y ácido
L-Lactato	0,015	sal amorfa
Pirrolglutamato	0,44	sal amorfa
Glicolato	0,016	sal amorfa
L-Ascorbato	0,053	cristalinidad baja
Sulfato	0,004	sal cristalina, solubilidad baja
Tosilato	0,007	sal cristalina, solubilidad baja
Malonato	0,003	sal cristalina, solubilidad baja
2,5-Dihidroxibenzoato	<<0,001	sal cristalina, solubilidad baja
Fumarato	0,008	sal cristalina, solubilidad baja
Citrato	0,002	sal cristalina, solubilidad baja
Mesilato	0,175	sal cristalina; posible formación de ácido sulfónico cuando se realiza con alcohol
Esilato	0,194	sal cristalina; posible formación de ácido sulfónico cuando se realiza con alcohol
Bencenosulfonato	0,039	sal cristalina; posible formación de ácido sulfónico cuando se realiza con alcohol
Cloro	0,070	cristalina pero higroscópica; posible formación de hidratos.

		Cambio del patrón de XRPD tras exposición a humedad
Maleato	0,005	sal cristalina, posible formación de hidratos; solubilidad baja; patrón de XRPD diferente observado tras el escalado (posible cuestión de polimorfismo)
Fosfato	0,026	cristalina pero higroscópica
L-Tartrato	0,014	bajo grado de cristalinidad; higroscópico
(L)-Malato	0,059	cristalina; no higroscópica, sin evidencias de formación de hidratos. Solubilidad adecuada y estabilidad química/ física

[0054] Otro aspecto de esta divulgación se refiere a formas cristalinas del compuesto (I), que incluyen la forma cristalina N-1 y/o N-2 del compuesto (I) como se describen en la presente memoria. Cada forma del compuesto (I) es un aspecto separado de la divulgación. De forma similar, otro aspecto de esta divulgación se refiere a formas cristalinas del compuesto (II), que incluyen la forma cristalina N-1 y/o N-2 del compuesto (II) como se describen en la presente memoria. Cada una de ellas es también un aspecto separado de la divulgación. Como se sabe en la técnica, la sal cristalina de (D)-malato tendrá la misma forma cristalina y presentará las mismas propiedades que el compuesto (I) cristalino. Véase el documento WO 2008/083319, en el que se comentan las propiedades de los enantiómeros cristalinos. Las mezclas de las formas cristalinas de los compuestos (I) y (II) son otro aspecto de la divulgación.

[0055] Las formas cristalinas N-1 de los compuestos (I) y (II) como se describen en la presente memoria se pueden caracterizar mediante al menos una de las siguientes propiedades:

- 15 (i) un espectro de RMN-¹³C en estado sólido con picos a 18,1, 42,9, 44,5, 70,4, 123,2, 156,2, 170,8, 175,7 y 182,1 ppm, $\pm 0,2$ ppm;
- (ii) un espectro de RMN-¹³C en estado sólido que es sustancialmente como el patrón mostrado en la figura 2;
- (iii) un patrón de difracción de rayos X de polvo (CuK α $\lambda=1,5418$ Å) que comprende cuatro o más picos seleccionados entre: 6,4, 9,0, 12,0, 12,8, 13,5, 16,9, 19,4, 21,5, 22,8, 25,1 y 27,6 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, realizándose la medición de la forma cristalina a temperatura ambiente;
- 20 (iv) un espectro de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que es sustancialmente como el patrón mostrado en la figura 1;
- (v) un espectro de RMN-¹⁵N en estado sólido con picos a 118,6, 119,6, 120,7, 134,8, 167,1, 176,0 y 180 ppm, $\pm 0,2$ ppm; y/o
- 25 (vi) un espectro de RMN-¹⁵N en estado sólido que es sustancialmente como el patrón mostrado en la figura 3.

[0056] Otras propiedades del estado sólido que se pueden usar para caracterizar las formas cristalinas N-1 de los compuestos (I) y (II) se muestran en las figuras y se comentan en los ejemplos más adelante. Para el compuesto (I) cristalino, la fase de estado sólido y el grado de cristalinidad permanecieron inalterados tras la exposición a 75% de HR y 40°C durante 1 semana.

[0057] Las formas cristalinas N-2 de los compuestos (I) y (II) como se describen en la presente memoria se pueden caracterizar mediante al menos una de las siguientes propiedades:

- 35 (i) un espectro de RMN-¹³C en estado sólido con picos a 23,0, 25,9, 38,0, 54,4, 56,11, 41,7, 69,7, 102,0, 122,5, 177,3, 179,3, 180,0 y 180,3 ppm, $\pm 0,2$ ppm;
- (ii) un espectro de RMN-¹³C en estado sólido que es sustancialmente como el patrón mostrado en la figura 9;
- (iii) un patrón de difracción de rayos X de polvo (CuK α $\lambda=1,5418$ Å) que comprende cuatro o más picos seleccionados entre: 6,4, 9,1, 12,0, 12,8, 13,7, 17,1, 20,9, 21,9, 22,6 y 23,7 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, realizándose la medición de la forma cristalina a temperatura ambiente;
- 40 (iv) un espectro de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que es sustancialmente como el patrón mostrado en la figura 8;
- (v) un espectro de RMN-¹⁵N en estado sólido con picos a 118,5, 120,8, 135,1, 167,3 y 180,1 ppm; y/o
- 45 (vi) un espectro de RMN-¹⁵N en estado sólido que es sustancialmente como el patrón mostrado en la figura 10.

Otras propiedades del estado sólido que se pueden usar para caracterizar las formas cristalinas N-2 de los compuestos (I) y (II) se muestran en las figuras y se comentan en los ejemplos más adelante.

[0058] En otra realización, la divulgación se refiere a una forma cristalina del compuesto (I) como se describe en la presente memoria en cualquiera de los aspectos y/o realizaciones, y es sustancialmente la forma N-1 pura.

[0059] En otra realización, la divulgación se refiere a una forma cristalina del compuesto (I) como se describe en la presente memoria en cualquiera de los aspectos y/o realizaciones, y es sustancialmente la forma N-2 pura.

5 **[0060]** La divulgación también se refiere a formas amorfas de los compuestos (I) y (II). En los ejemplos más adelante se describen la preparación de las formas amorfas del compuesto (I) y sus propiedades y características en estado sólido. Las formas amorfas de los compuestos (I) y (II) representan otro aspecto de la divulgación.

[0061] Otro aspecto más de la divulgación se refiere a mezclas del compuesto (I) y el compuesto (II). Las mezclas
10 pueden presentar entre más de cero % en peso y menos de 100% en peso del compuesto (I) y entre menos de 100% en peso y más de cero % en peso del compuesto (II), respecto al peso total del compuesto (I) y el compuesto (II). En otra realización, la mezcla comprende entre aproximadamente 1 y aproximadamente 99% en peso del compuesto (I) y entre aproximadamente 99 y aproximadamente 1% en peso del compuesto (II), respecto al peso total del compuesto (I) y el compuesto (II) en dicha mezcla. En otra realización más, la mezcla comprende entre
15 aproximadamente 90% en peso y menos de 100% en peso del compuesto (I) y entre más de cero % en peso y aproximadamente 10% en peso del compuesto (II), respecto al peso total del compuesto (I) y el compuesto (II). Por consiguiente, la mezcla puede presentar entre 1 y 10% en peso del compuesto (I); entre 11 y 20% en peso del compuesto (I); entre 21 y 30% en peso del compuesto (I); entre 31 y 40% en peso del compuesto (I); entre 41 y 50% en peso del compuesto (I); entre 51 y 60% en peso del compuesto (I); entre 61 y 70% en peso del compuesto (I);
20 entre 71 y 80% en peso del compuesto (I); entre 81 y 90% en peso del compuesto (I); o entre 91 y 99% en peso del compuesto (I), constituyendo el compuesto (II) el porcentaje en peso restante de la sal de malato.

[0062] Otro aspecto de esta divulgación se refiere a formas cristalinas de la sal de (DL)-malato de la N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, el compuesto (III). La sal de
25 (DL)-malato se prepara a partir de ácido málico racémico. La forma cristalina N-1 del compuesto (III) como se describe en la presente memoria se puede caracterizar mediante al menos una de las siguientes propiedades:

- (i) un espectro de RMN-¹³C en estado sólido con cuatro o más picos seleccionados entre 20,8, 26,2, 44,8, 55,7, 70,7, 100,4, 101,0, 114,7, 115,2, 116,0, 119,7, 120,4, 121,6, 124,4, 136,9, 138,9, 141,1, 145,7, 150,3, 156,5, 157,6, 159,6,
30 165,2, 167,4, 171,2, 176,3, 182,1 ppm, $\pm 0,2$ ppm;
- (ii) un espectro de RMN-¹³C en estado sólido que es sustancialmente como el patrón mostrado en la figura 16;
- (iii) un patrón de difracción de rayos X de polvo (CuK α $\lambda=1,5418$ Å) que comprende cuatro o más valores para 2 θ seleccionados entre: 12,8, 13,5, 16,9, 19,4, 21,5, 22,8, 25,1 y 27,6, $\pm 0,2$ °2 θ , realizándose la medición de la forma cristalina a temperatura ambiente;
- 35 (iv) un espectro de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que es sustancialmente como el patrón mostrado en la figura 15;
- (v) un espectro de RMN-¹⁵N en estado sólido con picos a 119,6, 134,7 y 175,5 ppm, $\pm 0,2$ ppm; y/o
- (vi) un espectro de RMN-¹⁵N en estado sólido que es sustancialmente como el patrón mostrado en la figura 17.

40 Otras propiedades del estado sólido que se pueden usar para caracterizar la forma cristalina N-1 del compuesto (III) se muestran en las figuras y se comentan en los ejemplos más adelante. En una realización, la forma N-1 del compuesto (III) se caracteriza por unos parámetros de la celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda:

- 45 a = 14,60 Å
- b = 5,20 Å
- c = 38,09 Å
- $\alpha = 90,0^\circ$
- $\beta = 90,4^\circ$
- 50 $\gamma = 90,0^\circ$

Grupo de simetría espacial: P2₁/n

Moléculas del compuesto (I)/celda unitaria: 4

Volumen = 2969 Å³

- 55 Densidad (calculada) = 1,422 g/cm³

Los parámetros de la celda unitaria de la forma N-1 del compuesto (III) se midieron a una temperatura de aproximadamente 25°C, por ejemplo a temperatura ambiente.

[0063] Cada una de las formas cristalinas N-1 y N-2 de los compuestos (I) y (II) y la forma cristalina N-1 del compuesto (III) poseen características únicas que permiten distinguir unas de otras. Estas características se pueden entender comparando las propiedades físicas de las formas en estado sólido que se presentan en los ejemplos más adelante. Por ejemplo, la tabla 2 enumera las posiciones de los picos de XRPD característicos ($2\theta \pm 0,2$ ° 2θ) para el compuesto (III) cristalino (forma N-1) y las formas N-1 y N-2 del compuesto (I) cristalino. Las formas amorfas no muestran picos de reflexión en sus patrones de XRPD.

Tabla 2

Posiciones de los picos de difracción característicos (grados $28 \pm 0,2$) a TA en base al patrón recogido mediante un difractómetro (CuK α) con un capilar de rotación.		
Compuesto (I), forma N-1	Compuesto (I), forma N-2	Compuesto (III), forma N-1
6,4	6,4	6,4
9,0	9,1	9,1
12,0	12,0	12,1
12,8	12,8	12,8
13,5	13,7	13,6
16,9	17,1	17,7
19,4*	20,9*	19,3
21,5*	21,9*	21,4
22,8*	22,6	22,8
25,1*	23,7	25,1
27,6*	-	27,6

*reflexiones únicas entre el compuesto (I), forma N-1, y el compuesto (I), forma N-2.

- 10 Las reflexiones únicas entre las formas N-1 y N-2 del compuesto (II) cristalino están marcadas con un asterisco (*). Como se ha comentado anteriormente, el compuesto (II) es un enantiómero del compuesto (I) y, así, el compuesto (II), forma N-1, presentará el mismo patrón de reflexión característico y los mismos picos únicos que los enumerados en la tabla 2 para el compuesto (I), forma N-1. Igualmente, el compuesto (II), forma N-2, presentará el mismo patrón de reflexión característico y los mismos picos únicos que los enumerados en la tabla 2 para el compuesto (I), forma N-2. Los compuestos (I) y (II) se distinguen el uno del otro por su estereoquímica absoluta, es decir, la sal de (L)-malato frente a la sal de (D)-malato, respectivamente. Como sal de (D,L)-malato, el compuesto (III) cristalino, forma N-1, es distinto.

[0064] Los picos característicos de RMN en estado sólido también pueden servir para distinguir las formas cristalinas y amorfas reveladas en la presente memoria. Por ejemplo, la tabla 3 enumera los picos de RMN-¹³C en estado sólido característicos para el compuesto (III) cristalino, forma N-1; el compuesto (I) cristalino, formas N-1 y N-2; y la forma amorfa del compuesto (I).

Tabla 3

Resonancias RMN de carbono-13 en estado sólido (ppm, $\pm 0,2$ ppm)			
(I), forma N-1	(I), forma N-2	(III), forma N-1	(I), amorfo
18,1	23,0	20,8	27,2
42,9	25,9	26,2	33,8
44,5	38,0	44,8	142,9
54,4	54,4	70,7	--
56,1	56,1	114,7	--
70,4	41,7	141,1	--
123,2	69,7	145,7	--
156,2	102,0	176,3	--
170,8	122,5	182,1	--
175,7	177,3	--	--
182,1	179,3	--	--
--	180,0	--	--
--	180,3	--	--

- 25 Los espectros de RMN-¹⁹F y -¹⁵N en estado sólido, comentados más adelante, proporcionan datos para una comparación y caracterización similares. Como se ha comentado anteriormente, las formas cristalinas N-1 y N-2 y la

forma amorfa del compuesto (II), al ser éste un enantiómero del compuesto (I), presentarán las mismas resonancias RMN en estado sólido y los mismos picos únicos entre ellos que los enumerados en la tabla 3 para las formas N-1 y N-2 del compuesto (I) cristalino.

5 Composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento

[0065] Otro aspecto de esta divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos uno de entre el compuesto (I), el compuesto (II), el compuesto (III) o combinaciones de los mismos y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto (I), compuesto (II), compuesto (III) o de las combinaciones de los mismos en la composición farmacéutica puede ser una cantidad terapéuticamente eficaz. El compuesto (I), el compuesto (II) o el compuesto (III) puede estar presente en la composición farmacéutica individualmente como una de las formas en estado sólido comentadas anteriormente o como combinaciones de las mismas. Las formas cristalinas son las formas en estado sólido preferidas. Por consiguiente, otro aspecto de esta divulgación se refiere a una composición farmacéutica sólida o dispersa que comprende al menos una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina del compuesto (I), del compuesto (II), del compuesto (III) o de combinaciones de las mismas y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0066] Otro aspecto de esta divulgación se refiere a un procedimiento para el tratamiento del cáncer que comprende administrar a un sujeto que lo necesite al menos uno de entre el compuesto (I), el compuesto (II), el compuesto (III) o combinaciones de los mismos. La cantidad administrada de compuesto (I), compuesto (II) o de las combinaciones de los mismos puede ser una cantidad terapéuticamente eficaz. El compuesto (I), el compuesto (II) o el compuesto (III) se puede administrar individualmente como una de las formas en estado sólido comentadas anteriormente o como combinaciones de las mismas. Las formas cristalinas son las formas en estado sólido preferidas, prefiriéndose el compuesto (I) cristalino, forma N-1 o N-2. Por consiguiente, otro aspecto de esta divulgación se refiere a un procedimiento para el tratamiento del cáncer que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de entre el compuesto (I), el compuesto (II), el compuesto (III) o combinaciones de los mismos, estando el compuesto (I), el compuesto (II) o el compuesto (III) presente en una forma cristalina. En otro aspecto de esta divulgación, el procedimiento de tratamiento se puede realizar administrando una composición farmacéutica de al menos uno de entre el compuesto (I), el compuesto (II), el compuesto (III) o combinaciones de los mismos, como se ha comentado anteriormente.

[0067] Otro aspecto de esta divulgación se refiere a un procedimiento para el tratamiento del cáncer como se ha comentado anteriormente, en el que el cáncer tratado es cáncer de estómago, carcinoma esofágico, cáncer de riñón, cáncer de hígado, carcinoma de ovario, carcinoma de cuello de útero, cáncer de colon, cáncer de intestino delgado, cáncer cerebral (que incluye tumores astrocíticos que incluyen glioblastoma, glioblastoma de células gigantes, gliosarcoma y glioblastoma con componentes oligodendrogiales), cáncer de pulmón (que incluye cáncer pulmonar de células no pequeñas), cáncer de huesos, carcinoma de próstata, carcinoma pancreático, cáncer de piel, cáncer de huesos, linfoma, tumores sólidos, la enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin o cáncer tiroideo (que incluye cáncer medular tiroideo).

[0068] También se han usado inhibidores de la tirosina cinasa para tratar el cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC). El gefitinib y el erlotinib son inhibidores de la angiogénesis que se dirigen a receptores de un factor de crecimiento epidérmico denominado tirosina cinasa. El erlotinib y el gefitinib se están usando actualmente para el tratamiento del NSCLC. Otro aspecto de esta divulgación se refiere a un procedimiento para el tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto que necesite el tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de N-(4-([6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il]oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en combinación con erlotinib o gefitinib. En otra realización, la combinación es con erlotinib.

[0069] Otro aspecto de esta divulgación se refiere a un procedimiento para el tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto que necesite el tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de erlotinib o gefitinib en combinación con al menos uno de entre el compuesto (I), el compuesto (II), el compuesto (III) o combinaciones de los mismos. El compuesto (I), el compuesto (II) o el compuesto (III) se puede administrar individualmente como una de las formas en estado sólido comentadas anteriormente o como combinaciones de las mismas. Las formas cristalinas son las formas en estado sólido preferidas. Por consiguiente, otro aspecto de esta divulgación se refiere a un procedimiento para el tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto que necesite el tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de erlotinib o gefitinib en combinación con al menos uno de entre el compuesto (I), el compuesto (II), el compuesto (III) o combinaciones de

los mismos, estando el compuesto (I), el compuesto (II) o el compuesto (III) presente en una forma cristalina. En otro aspecto de esta divulgación, el procedimiento de tratamiento se puede realizar administrando una composición farmacéutica de al menos uno de entre el compuesto (I), el compuesto (II), el compuesto (III) o combinaciones de los mismos, como se ha comentado anteriormente. En otra realización, la combinación administrada en este procedimiento consta de erlotinib con al menos uno de entre el compuesto (I), el compuesto (II), el compuesto (III) o combinaciones de los mismos.

[0070] Otro aspecto de esta divulgación se refiere a un procedimiento para el tratamiento de un tumor astrocítico (que incluye glioblastoma, glioblastoma de células gigantes, gliosarcoma y glioblastoma con componentes oligodendrogiales) en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto que necesite el tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de N-(4-([6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il]oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida.

[0071] Otro aspecto de esta divulgación se refiere a un procedimiento para el tratamiento de un tumor astrocítico (que incluye glioblastoma, glioblastoma de células gigantes, gliosarcoma y glioblastoma con componentes oligodendrogiales) en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto que necesite el tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de entre el compuesto (I), el compuesto (II), el compuesto (III) o combinaciones de los mismos. El compuesto (I), el compuesto (II) o el compuesto (III) se puede administrar individualmente como una de las formas en estado sólido comentadas anteriormente o como combinaciones de las mismas. Las formas cristalinas son las formas en estado sólido preferidas. Por consiguiente, otro aspecto de esta divulgación se refiere a un procedimiento para el tratamiento de un tumor astrocítico que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de entre el compuesto (I), el compuesto (II), el compuesto (III) o combinaciones de los mismos, estando el compuesto (I), el compuesto (II) o el compuesto (III) presente en una forma cristalina. En otro aspecto de esta divulgación, este procedimiento de tratamiento se puede realizar administrando una composición farmacéutica de al menos uno de entre el compuesto (I), el compuesto (II), el compuesto (III) o combinaciones de los mismos, como se ha comentado anteriormente.

[0072] Otro aspecto de esta divulgación se refiere a un procedimiento para el tratamiento del cáncer tiroideo (que incluye cáncer medular tiroideo) en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto que necesite el tratamiento N-(4-([6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il]oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La cantidad administrada puede ser una cantidad terapéuticamente eficaz.

[0073] Otro aspecto de esta divulgación se refiere a un procedimiento para el tratamiento del cáncer tiroideo (que incluye cáncer medular tiroideo) en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto que necesite el tratamiento al menos uno de entre el compuesto (I), el compuesto (II), el compuesto (III) o combinaciones de los mismos. El compuesto (I), el compuesto (II) o el compuesto (III) se puede administrar individualmente como una de las formas en estado sólido comentadas anteriormente o como combinaciones de las mismas. Las formas cristalinas son las formas en estado sólido preferidas. Por consiguiente, otro aspecto de esta divulgación se refiere a un procedimiento para el tratamiento del cáncer tiroideo que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de entre el compuesto (I), el compuesto (II), el compuesto (III) o combinaciones de los mismos, estando el compuesto (I), el compuesto (II) o el compuesto (III) presente en una forma cristalina. En otro aspecto de esta divulgación, este procedimiento de tratamiento se puede realizar administrando una composición farmacéutica de al menos uno de entre el compuesto (I), el compuesto (II), el compuesto (III) o combinaciones de los mismos, como se ha comentado anteriormente.

[0074] Otro aspecto de esta divulgación se refiere a un procedimiento para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con actividades celulares incontroladas, anormales y/o no deseadas. En este procedimiento se administra a un sujeto que lo necesite al menos uno de entre el compuesto (I), el compuesto (II), el compuesto (III) o combinaciones de los mismos. La cantidad administrada de compuesto (I), compuesto (II) o de las combinaciones de los mismos puede ser una cantidad terapéuticamente eficaz. El compuesto (I), el compuesto (II) o el compuesto (III) se puede administrar individualmente como una de las formas en estado sólido comentadas anteriormente o como combinaciones de las mismas. Las formas cristalinas son las formas en estado sólido preferidas.

[0075] Por consiguiente, otro aspecto de esta divulgación se refiere a un procedimiento para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con actividades celulares incontroladas, anormales y/o no deseadas que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de entre el compuesto (I), el compuesto (II), el compuesto (III) o combinaciones de los mismos, estando el compuesto (I), el compuesto (II) o el compuesto (III) presente en una forma cristalina. En otro aspecto de esta divulgación, este

procedimiento de tratamiento se puede realizar administrando una composición farmacéutica de al menos uno de entre el compuesto (I), el compuesto (II), el compuesto (III) o combinaciones de los mismos, como se ha comentado anteriormente. Otro aspecto de esta divulgación se refiere a un procedimiento para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con actividades celulares incontroladas, anormales y/o no deseadas. En este procedimiento se administra a un sujeto que lo necesite una forma cristalina del compuesto (I), del compuesto (II) o cualquier combinación de los compuestos (I) y (II). La cantidad administrada de compuesto (I), compuesto (II) o de cualquier combinación de los compuestos (I) y (II) puede ser una cantidad terapéuticamente eficaz.

[0076] Otro aspecto de esta divulgación se refiere al uso de la sal de malato de la N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno comentado anteriormente. Cuando se disuelve, la forma cristalina o amorfa de acuerdo con esta divulgación pierde su estructura de estado sólido y, por tanto, se denomina solución, por ejemplo del compuesto (I). Se puede usar al menos una forma cristalina descrita en la presente memoria para preparar al menos una formulación líquida en la que se disuelve y/o suspende al menos una forma cristalina de acuerdo con la divulgación.

[0077] Una composición farmacéutica como se ha comentado anteriormente puede ser cualquier forma farmacéutica que contenga el compuesto (I), el compuesto (II) y/o el compuesto (III) activo, incluidas las formas en estado sólido de los mismos (denominados en lo sucesivo compuesto(s) activo(s)). La composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión líquida, inyectable, tópica o transdérmica. Las composiciones farmacéuticas contienen generalmente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 99% en peso del/los compuesto(s) activo(s) o de una forma cristalina del/los compuesto(s) activo(s) y entre 99% y 1% en peso de un excipiente farmacéutico adecuado. En un ejemplo, la composición presenta entre aproximadamente 5% y aproximadamente 75% en peso del compuesto activo, siendo el resto excipientes farmacéuticos adecuados u otros adyuvantes, como se comentará más adelante.

[0078] Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de los compuestos activos o de una forma cristalina o amorfa del/los compuesto(s) activo(s) de acuerdo con esta divulgación para inhibir, regular y/o modular la transducción de señales a través de cinasas (comentada en este caso en relación con las composiciones farmacéuticas) se refiere a una cantidad suficiente para tratar a un paciente que sufre de cualquiera de una diversidad de cánceres asociados con una proliferación celular y angiogénesis anormales. Una cantidad terapéuticamente eficaz de acuerdo con esta divulgación es una cantidad terapéuticamente útil para el tratamiento o la prevención de los estados patológicos y trastornos comentados en la presente memoria. Los compuestos (I), (II) y/o (III) (incluidas sus formas en estado sólido) poseen actividad terapéutica para inhibir, regular y/o modular la transducción de señales a través de cinasas, como se describe en el documento WO2005-030140. N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida.

[0079] La cantidad real necesaria para el tratamiento de un paciente concreto dependerá de una diversidad de factores, que incluyen el estado patológico que se esté tratando y su gravedad; la composición farmacéutica específica usada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo de administración; el tiempo de administración; la ruta de administración; y la velocidad de excreción del/los compuesto(s) activo(s) o de una forma cristalina del/los compuesto(s) activo(s) de acuerdo con esta divulgación; la duración del tratamiento; cualquier fármaco usado en combinación o simultáneamente con el compuesto específico usado; y otros factores conocidos en la técnica médica. Estos factores se comentan en Goodman y Gilman "The Pharmacological Basis of Therapeutics", décima edición, A. Gilman, J. Hardman y L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001. El/los compuesto(s) activo(s) o una forma cristalina del/los compuesto(s) activo(s) de acuerdo con esta divulgación y las composiciones farmacéuticas que los comprenden se pueden usar en combinación con agentes anticancerosos u otros agentes que se administren generalmente a un paciente en tratamiento del cáncer. También se pueden coformular con uno o más de estos agentes en una única composición farmacéutica.

[0080] Dependiendo del tipo de composición farmacéutica, el vehículo farmacéuticamente aceptable se puede elegir entre uno cualquiera o una combinación de vehículos conocidos en la técnica. La elección del vehículo farmacéuticamente aceptable depende, en parte, del procedimiento de administración que se desee usar. Para una composición farmacéutica de esta divulgación, es decir, uno del/los compuesto(s) activo(s) o una forma cristalina del/los compuesto(s) activo(s) de esta divulgación, el vehículo se deberá elegir de manera que se mantenga sustancialmente la forma concreta del/los compuesto(s) activo(s), tanto si es cristalina como si no. En otras palabras, el vehículo no deberá alterar sustancialmente la forma en que se encuentra(n) el/los compuesto(s) activo(s). El vehículo tampoco debe ser incompatible de otro modo con la forma del/los compuesto(s) activo(s), por ejemplo produciendo un efecto biológico no deseable o interactuando de otra manera deletérea con cualquier otro

componente de la composición farmacéutica.

[0081] Las composiciones farmacéuticas de esta divulgación se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica de formulación farmacéutica; véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). En una forma de dosificación sólida el compuesto (I) se mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico o (a) cargas o diluyentes como, por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes como, por ejemplo, derivados de celulosa, almidón, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma de acacia, (c) humectantes como, por ejemplo, glicerol, (d) agentes de desintegración como, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, croscarmelosa sódica, silicatos complejos y carbonato sódico, (e) retardantes de la disolución como, por ejemplo, parafina, (f) aceleradores de la absorción como, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes tensioactivos como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, estearato de magnesio y similares, (h) adsorbentes como, por ejemplo, caolín y bentonita, y (i) lubricantes como, por ejemplo, talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes.

[0082] En las composiciones farmacéuticas de esta divulgación también se pueden usar adyuvantes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Éstos incluyen, pero no se limitan a, agentes conservantes, tensioactivos, de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, perfumantes, emulsionantes y dispersantes. La acción de microorganismos se puede prevenir mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. Asimismo puede resultar deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro sódico y similares. Si se desea, una composición farmacéutica de esta divulgación también puede contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares, como agentes tensioactivos o emulsionantes, agentes tamponantes de pH y antioxidantes como, por ejemplo, ácido cítrico, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina e hidroxitolueno butilado.

[0083] Las formas de dosificación sólidas descritas anteriormente se pueden preparar con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros conocidos en la técnica. Pueden contener agentes suavizantes y también pueden presentar una composición tal que liberen el compuesto o compuestos activos de manera retardada en una parte determinada del tracto intestinal. Ejemplos de composiciones embebidas que se pueden usar son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden encontrarse, si fuera apropiado, en forma microencapsulada con uno o más de los excipientes antes mencionados.

[0084] Las suspensiones pueden contener, además de los compuestos activos, agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias y similares.

[0085] Las composiciones para administración rectal son, por ejemplo, supositorios, que se pueden preparar mezclando el/los compuesto(s) activo(s) o una forma cristalina del/los compuesto(s) activo(s) con, por ejemplo, excipientes o vehículos no irritantes adecuados, como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que sean sólidos a temperaturas normales pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se fundan en una cavidad corporal adecuada y liberen el componente activo en ella.

[0086] Para la composición farmacéutica de esta divulgación se prefieren las formas de dosificación sólidas, puesto que el/los compuesto(s) activo(s) o una forma cristalina del/los compuesto(s) activo(s) se mantiene(n) durante su preparación. Se prefieren especialmente las formas de dosificación sólidas para la administración oral, que incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas el/los compuesto(s) activo(s) se mezcla(n) con al menos un excipiente inerte farmacéuticamente aceptable (conocido también como vehículo farmacéuticamente aceptable). La administración del/los compuesto(s) activo(s) o de una forma cristalina del/los compuesto(s) activo(s) en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada se puede llevar a cabo mediante cualquiera de los modos de administración aceptados o agentes que proporcionen utilidades similares. Así, por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, nasal, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), tópica, transdérmica, intravaginal, intravesical, intracisternal o rectal, en forma de formas de dosificación sólidas, semisólidas, en polvo liofilizado o líquidas, como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina elástica blanda y dura, polvos, soluciones, suspensiones o aerosoles o similares, preferentemente en formas de dosificación unitarias adecuadas para una sola administración de dosis precisas. Una vía de administración preferida es la administración oral, usando un régimen de dosificación conveniente que se pueda ajustar al grado de gravedad del estado patológico que se vaya a tratar.

Procedimientos de preparación generales de las formas cristalinas

[0087] Las formas cristalinas se pueden preparar mediante una diversidad de procedimientos que incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, cristalización o recristalización en una mezcla de disolventes adecuada; sublimación; crecimiento a partir de una masa fundida; transformación en estado sólido a partir de otra fase; cristalización en un líquido supercrítico; y pulverización por chorro. Las técnicas de cristalización o recristalización de formas cristalinas en una mezcla de disolventes incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, evaporación del disolvente; reducción de la temperatura de la mezcla de disolventes; siembra de cristales en una mezcla de disolventes supersaturada del compuesto y/o de una sal del mismo; liofilización de la mezcla de disolventes; y adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolventes. Se pueden usar técnicas de cristalización de alto rendimiento para preparar formas cristalinas, incluidos los polimorfos.

[0088] En Solid-State Chemistry of Drugs, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer y J.G. Stowell, 2ª edición, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999), se comentan cristales de fármacos, incluidos los polimorfos, procedimientos de preparación y la caracterización de los cristales de fármacos.

[0089] En una técnica de cristalización en la que se use disolvente, el/los disolvente(s) se elige(n) típicamente en base a uno o más factores que incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, la solubilidad del compuesto; la técnica de cristalización usada; y la presión de vapor del disolvente. Se pueden usar combinaciones de disolventes. Por ejemplo, el compuesto se puede solubilizar en un primer disolvente para obtener una solución a la que se añade después un antidisolvente para reducir la solubilidad del compuesto en la solución y precipitar la formación de cristales. Un antidisolvente es un disolvente en el que un compuesto presenta una baja solubilidad.

[0090] En un procedimiento que se puede usar para preparar cristales el compuesto (I), el compuesto (II) y/o el compuesto (III) se pueden suspender y/o agitar en un disolvente adecuado para proporcionar una suspensión, la cual se puede calentar para fomentar la disolución. El término "suspensión" como se usa en la presente memoria se refiere a una solución saturada del compuesto, pudiendo contener tal solución una cantidad adicional del compuesto para proporcionar una mezcla heterogénea de compuesto y disolvente a una temperatura dada.

[0091] Se pueden añadir gérmenes de cristalización a cualquier mezcla de cristalización para fomentar la cristalización. La siembra se puede usar para controlar el crecimiento de un polimorfo concreto y/o para controlar la distribución del tamaño de partícula del producto cristalino. Por consiguiente, el cálculo de la cantidad de gérmenes necesarios depende del tamaño del germen disponible y del tamaño deseado de una partícula producto media, como se describe, por ejemplo, en "Programmed Cooling Batch Crystallizers", J.W. Mullin y J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971, 26, 3690377. En general se necesitan gérmenes de pequeño tamaño para controlar de forma eficaz el crecimiento de los cristales en el lote. Los gérmenes de pequeño tamaño se pueden generar tamizando, moliendo o micronizando cristales grandes o microcristalizando una solución. Durante la molienda o micronización de los cristales se debe tratar de evitar cambiar la cristalinidad de la forma cristalina deseada (es decir, cambiar a una forma amorfa u otra forma polimórfica).

[0092] Una mezcla de cristalización enfriada se puede filtrar al vacío, y el producto sólido aislado se puede lavar con un disolvente adecuado, como, por ejemplo, un disolvente de recristalización frío. Una vez lavado, el producto se puede secar bajo una purga de nitrógeno para proporcionar la forma cristalina deseada. El producto se puede analizar mediante una técnica espectroscópica o analítica adecuada que incluye, por ejemplo, pero no se limita a, calorimetría diferencial de barrido (DSC); difracción de rayos X de polvo (XRPD); y análisis termogravimétrico (TGA), para asegurarse de que se ha formado la forma cristalina del compuesto. La forma cristalina resultante se puede producir en una cantidad mayor que aproximadamente 70% en peso del producto aislado, respecto al peso del compuesto usado originalmente en el procedimiento de cristalización, y preferentemente mayor que aproximadamente 90% en peso del producto aislado. Opcionalmente, los grumos se pueden eliminar del producto comoliéndolo o pasándolo a través de un tamiz de malla.

[0093] Los expertos normales en la técnica podrán entender mejor las características y ventajas de esta divulgación después de leer la siguiente descripción detallada. Se debe apreciar que ciertas características de la invención que por motivos de claridad se describen anterior y posteriormente en el contexto de realizaciones separadas también se pueden combinar para formar una sola realización. A la inversa, las diversas características de esta divulgación que, para abreviar, se describen en el contexto de una sola realización también se pueden combinar para formar subcombinaciones de las mismas. La divulgación se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos siguientes, que no deben interpretarse como que limitan la divulgación en su alcance o espíritu a los

procedimientos específicos descritos en ellos.

[0094] Las definiciones expuestas en la presente memoria priman sobre las definiciones expuestas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente incorporada en la presente memoria por referencia. Todas las mediciones están sujetas a errores experimentales y se encuentran dentro del espíritu de la invención.

[0095] Como se usa en la presente memoria, "amorfo" se refiere a una forma sólida de una molécula y/o ion que no es cristalina. Un sólido amorfo no muestra un patrón de difracción de rayos X definitivo con máximos nítidos.

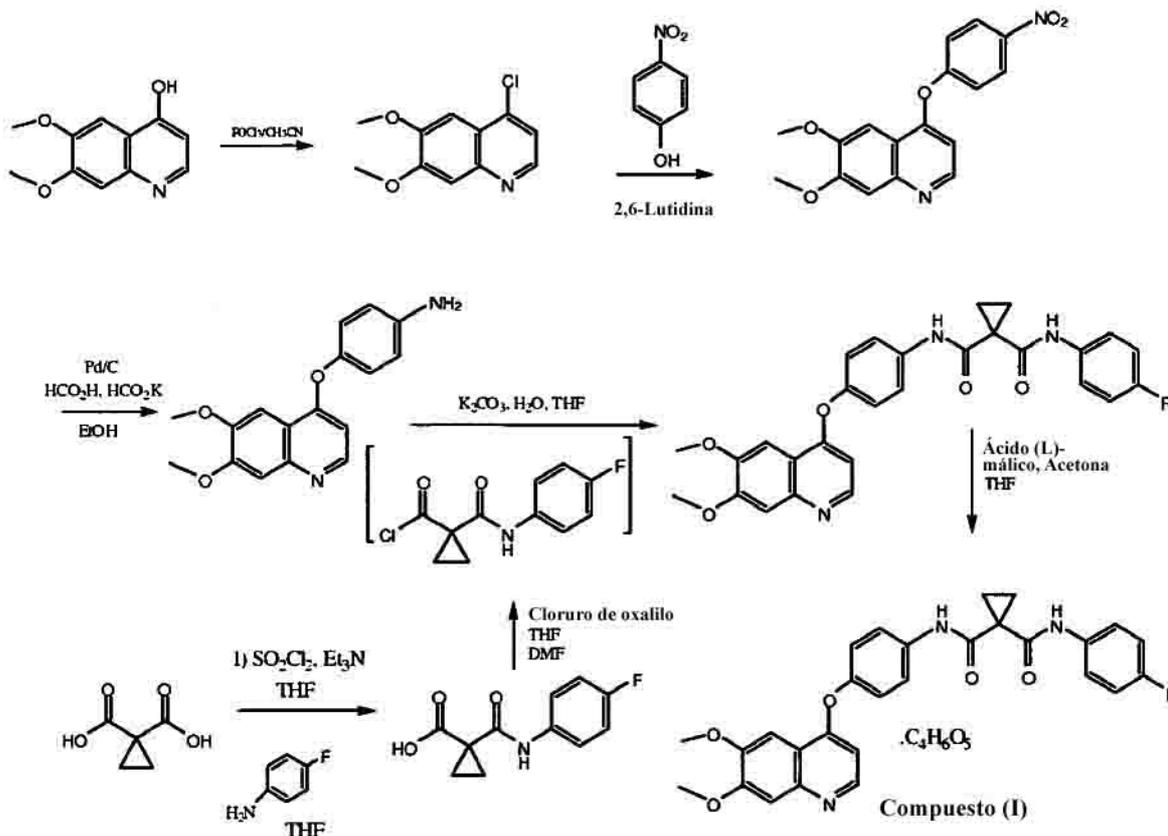
[0096] Como se usa en la presente memoria, la expresión "sustancialmente puro" significa que la forma cristalina del compuesto (I) citado representa al menos aproximadamente 90% en peso respecto al peso de esta forma cristalina. La expresión "al menos aproximadamente 90% en peso", si bien no se pretende limitar la aplicabilidad de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, incluye, por ejemplo, pero no se limita a, aproximadamente 90, aproximadamente 91, aproximadamente 92, aproximadamente 93, aproximadamente 94, aproximadamente 95, aproximadamente 96, aproximadamente 97, aproximadamente 98, aproximadamente 99 y aproximadamente 100% en peso, respecto al peso de la forma cristalina citada. El resto de la forma cristalina del compuesto (I) puede comprender otra(s) forma(s) del compuesto (I) y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento que se originan, por ejemplo, al preparar la forma cristalina. La presencia de impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento se puede determinar mediante técnicas analíticas conocidas en la técnica, como, por ejemplo, cromatografía, espectroscopia de resonancia magnética nuclear, espectroscopia de masas y/o espectroscopia infrarroja.

EJEMPLOS PREPARATIVOS

[0097] Ejemplo 1: Preparación de N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)-ciclopropano-1,1-dicarboxamida y la sal de (L)-malato de la misma (compuesto (I)).

[0098] En el esquema 1 se representa la ruta de síntesis usada para la preparación de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida y de la sal de (L)-malato de la misma:

ESQUEMA 1



[0099] A continuación se describe con más detalle el proceso mostrado en el esquema 1.

5 [0100] 1.1 Preparación de 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinolina

[0101] Un reactor se cargó sucesivamente con 6,7-dimetoxi-quinolin-4-ol (1 l, 10,0 kg) y acetonitrilo (64,0 l). La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 65°C y se añadió oxocloruro de fósforo (POCl₃, 50,0 kg). Tras la adición de POCl₃ se aumentó la temperatura de la mezcla de reacción a aproximadamente 80°C. La reacción se consideró completada (aproximadamente 9,0 horas) cuando quedaba <2% del material de partida (en el análisis por cromatografía líquida de alta resolución [HPLC] durante el proceso). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 10°C y después se inactivó en una solución helada de diclorometano (DCM, 238,0 kg), NH₄OH al 30% (135,0 kg) y hielo (440,0 kg). La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 14°C y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (40,0 kg) y se concentró por destilación al vacío con la eliminación del disolvente (aproximadamente 190,0 kg). Se añadió éter metil-t-butílico (MTBE, 50,0 kg) al lote y la mezcla se enfrió a aproximadamente 10°C, durante lo cual cristalizó el producto. Los sólidos se recuperaron por centrifugación, se lavaron con n-heptano (20,0 kg) y se secaron a aproximadamente 40°C para proporcionar el compuesto del título (8,0 kg).

20 [0102] 1.2 Preparación de 6,7-dimetil-4-(4-nitrofenoxi)-quinolina

[0103] Un reactor se cargó sucesivamente con 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinolina (8,0 kg), 4-nitrofenol (7,0 kg), 4-dimetilaminopiridina (0,9 kg) y 2,6-lutidina (40,0 kg). El contenido del reactor se calentó a aproximadamente 147°C. Una vez completada la reacción (<5% de material de partida residual según se determinó mediante el análisis por HPLC durante el proceso, aproximadamente 20 horas), el contenido del reactor se dejó enfriar a aproximadamente 25°C. Se añadió metanol (26,0 kg) y, seguidamente, carbonato potásico (3,0 kg) disuelto en agua (50,0 kg). El contenido del reactor se agitó durante aproximadamente 2 horas. El precipitado sólido resultante se filtró, se lavó

con agua (67,0 kg) y se secó a 25°C durante aproximadamente 12 horas para proporcionar el compuesto del título (4,0 kg).

[0104] 1.3 Preparación de 4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenilamina

5

[0105] Se añadió una solución que contenía formiato potásico (5,0 kg), ácido fórmico (3,0 kg) y agua (16,0 kg) a una mezcla de 6,7-dimetoxi-4-(4-nitrofenoxi)-quinolina (4,0 kg) y paladio sobre carbono al 10% (mojado al 50% por agua, 0,4 kg) en tetrahidrofurano (40,0 kg) que se había calentado a aproximadamente 60°C. La adición se llevó a cabo de manera que la temperatura de la mezcla de reacción se mantuviera a aproximadamente 60°C. Cuando la reacción se consideró completada según se determinó usando el análisis por HPLC durante el proceso (<2% de material de partida residual, típicamente 15 horas), se filtró el contenido del reactor. El filtrado se concentró por destilación al vacío a aproximadamente 35°C hasta la mitad de su volumen original, lo que dio lugar a la precipitación del producto. El producto se recuperó por filtración, se lavó con agua (12,0 kg) y se secó al vacío a aproximadamente 50°C para proporcionar el compuesto del título (3,0 kg; ABC 97%).

10

15

[0106] 1.4 Preparación de ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico

[0107] Se añadió trietilamina (8,0 kg) a una solución enfriada (aproximadamente 4°C) de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico disponible en el mercado (2 l, 10,0 kg) en THF (63,0 kg) a una velocidad tal que la temperatura del lote no superara los 10°C. La solución se agitó durante aproximadamente 30 minutos y después se añadió cloruro de tionilo (9,0 kg), manteniendo la temperatura del lote por debajo de 10°C. Una vez completada la adición, se añadió una solución de 4-fluoroanilina (9,0 kg) en THF (25,0 kg) a una velocidad tal que la temperatura del lote no superara los 10°C. La mezcla se agitó durante aproximadamente 4 horas y después se diluyó con acetato de isopropilo (87,0 kg). Esta solución se lavó sucesivamente con hidróxido de sodio acuoso (2,0 kg disueltos en 50,0 l de agua), agua (40,0 l) y cloruro sódico acuoso (10,0 kg disueltos en 40,0 l de agua). La solución orgánica se concentró por destilación al vacío y, seguidamente, se añadió heptano, lo que dio lugar a la precipitación del sólido. El sólido se recuperó por centrifugación y después se secó a aproximadamente 35°C al vacío para proporcionar el compuesto del título (10,0 kg).

20

25

30

[0108] 1.5 Preparación de cloruro de 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarbonilo

[0109] Se añadió cloruro de oxalilo (1,0 kg) a una solución de ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico (2,0 kg) en una mezcla de THF (11 kg) y N,N-dimetilformamida (DMF; 0,02 kg) a una velocidad tal que la temperatura del lote no superara los 30°C. Esta solución se usó en el paso siguiente sin más procesamiento.

35

[0110] 1.6 Preparación de N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida

[0111] La solución del paso previo que contenía cloruro de 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarbonilo se añadió a una mezcla de 4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenilamina (3,0 kg) y carbonato potásico (4,0 kg) en THF (27,0 kg) y agua (13,0 kg) a una velocidad tal que la temperatura del lote no superara los 30°C. Una vez completada la reacción (en típicamente 10 minutos), se añadió agua (74,0 kg). La mezcla se agitó entre 15 y 30°C durante aproximadamente 10 horas, lo que dio lugar a la precipitación del producto. El producto se recuperó por filtración, se lavó con una solución preparada previamente de THF (11,0 kg) y agua (24,0 kg) y se secó a aproximadamente 65°C al vacío durante aproximadamente 12 horas para proporcionar el compuesto del título (base libre, 5,0 kg). RMN-¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10,2 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,4 (s, 1H), 4,0 (d, 6H), 1,5 (s, 4H). CL/EM: M+H = 502.

40

45

50

[0112] 1.7 Preparación de la sal de (L)-malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (compuesto I)

[0113] Se añadió una solución de ácido (L)-málico (2,0 kg) en agua (2,0 kg) a una solución de [4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-amido-(4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico, base libre (15,5,0 kg) en etanol, manteniendo una temperatura del lote de aproximadamente 25°C. Después se añadieron carbono (0,5 kg) y sílice funcionalizada con grupos tiol (0,1 kg) y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 78°C, momento en el que se añadió agua (6,0 kg). La mezcla de reacción se filtró, seguidamente se añadió isopropanol (38,0 kg) y se dejó enfriar a aproximadamente 25°C. El producto se recuperó por filtración, se lavó con isopropanol (20,0 kg) y se secó a aproximadamente 65°C para proporcionar el compuesto (I) (5,0 kg).

55

[0114] Ejemplo 2: Preparación del compuesto (I) cristalino, forma N-1

[0115] Se preparó una solución añadiendo tetrahidrofurano (12 ml/g de RL (reactivo limitante) en exceso; 1,20 l), N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (100 g; 1,00 equiv.; 100,00 g) y ácido (L)-málico (1,2 equiv. (molar); 32,08 g) a un reactor de 1 l. Se añadió agua (0,5317 ml/g de RL en exceso; 53,17 ml), y la solución se calentó a 60°C y se mantuvo a esa temperatura durante una hora hasta que los sólidos se hubieron disuelto por completo. La solución se pasó a través de un filtro de pulido.

[0116] Se añadió a 60°C acetonitrilo (12 ml/g de RL en exceso; 1,20 l) en un plazo de 8 horas. La solución se mantuvo a 60°C durante 10 horas. La solución se enfrió después a 20°C y se mantuvo durante 1 hora. Los sólidos se filtraron y se lavaron con acetonitrilo (12 ml/g de RL en exceso; 1,20 l). Los sólidos se secaron a 60°C (15 mm Hg) durante 6 horas para proporcionar el compuesto (I), forma N-1 (108 g; 0,85 equiv.; 108,00 g; rendimiento 85,22%) en forma de un sólido cristalino blanco.

15 [0117] Ejemplo 3: Preparación alternativa del compuesto (I) cristalino, forma N-1

[0118] Se preparó una solución con 190 ml de tetrahidrofurano (110 ml), metilisobutilcetona y 29 ml de agua. A continuación se transfirieron 20 ml de esta solución a un frasco ámbar y después se saturaron por adición de (L)-malato de N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida hasta formarse una suspensión espesa y envejecimiento durante al menos 2 h con agitación a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de un embudo Buchner, proporcionando una solución saturada transparente.

[0119] Se preparó por separado una mezcla de polvo con cantidades conocidas de dos lotes del compuesto (I): (1) 300 mg del lote 1 que contenía aproximadamente 41% del compuesto (I), forma N-1, y 59% del compuesto (I), forma N-2, según el análisis por espectroscopia Raman, y (2) 200 mg del lote 2 que presentaba un patrón de XRPD similar al del compuesto (I), forma N-2.

[0120] La mezcla de polvo del compuesto (I), forma N-1, y el compuesto (I), forma N-2, se añadió a la solución saturada y la suspensión se envejeció bajo agitación magnética a temperatura ambiente durante 25 días. Después, la suspensión se muestreó y se filtró a través de un embudo Buchner para obtener 162 mg de una torta húmeda. La torta húmeda se secó en un horno de vacío a 45°C para proporcionar 128 mg del compuesto (I) cristalino en la forma N-1.

35 [0121] Ejemplo 4: Preparación del compuesto (I) cristalino, forma N-2**[0122] 4.1 Preparación de gérmenes de cristalización del compuesto (I) cristalino, forma N-2**

[0123] Se preparó una solución combinando 20 ml de acetona y 300 mg de la base libre de N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida en un vial de 25 ml con tapa roscada. A continuación se añadieron al vial con agitación magnética 0,758 ml de una solución madre de ácido (L)-málico 0,79 M. La solución se dejó agitando durante 24 h a temperatura ambiente. La muestra se filtró con succión a través de un cartucho filtrante de PTFE de 0,45 µm y se secó al vacío a temperatura ambiente durante la noche.

45 [0124] 4.2 Preparación del compuesto (I) cristalino, forma N-2

[0125] A un reactor se añadieron N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (48 g; 1,00 equiv.; 48,00 g) y tetrahidrofurano (16,5 ml/g de RL en exceso; 792,00 ml). El contenido de agua se ajustó a 1% en peso de agua. La solución se calentó a 60°C. Una vez disuelta, la solución se pasó a través de un filtro de pulido para proporcionar la primera solución.

[0126] En un reactor separado se disolvió ácido (L)-málico (1,2 equiv. (molar); 15,40 g) en metilisobutilcetona (10 ml/g de RL en exceso; 480,00 ml) y tetrahidrofurano (1 ml/g de RL en exceso; 48,00 ml). A continuación se añadieron 50 ml de la solución de ácido (L)-málico a la primera solución a 50°C. Se añadieron gérmenes de cristalización (1%, 480 mg) y la solución de ácido málico se añadió gota a gota a 50°C mediante un embudo de adición (1,3 ml/min (3 h)). La suspensión se mantuvo a 50°C durante 18 h y después se enfrió a 25°C en un plazo de 30 min. Los sólidos se filtraron y se lavaron con tetrahidrofurano/ metilisobutilcetona al 20% (10 V, 480 ml). Los sólidos se secaron al vacío a 60°C durante 5 h para proporcionar el compuesto (I) (55,7 g; 0,92 equiv.; 55,70 g; rendimiento 91,56%) en forma de un sólido cristalino blanquecino.

[0127] Ejemplo 5: Preparación del compuesto (III) cristalino, forma N-1

[0128] Una alícuota de 1 ml de la sal de (DL)-malato de la N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, suspendida en tetrahidrofurano (THF), se calentó a 60°C sobre una placa caliente en un vial de media dracma. A continuación se añadió gota a gota tetrahidrofurano hasta obtener una solución casi transparente. El vial se cerró, se retiró de la placa caliente y se equilibró a temperatura ambiente sin agitación. La cristalización resultó evidente después de varias horas, y la solución se dejó reposar durante la noche para completarla. Se aplicaron varias gotas de la suspensión resultante sobre un portaobjetos de vidrio para el análisis microscópico. El material cristalino se componía de muchas placas alargadas que medían hasta 60 micrómetros en la dimensión más larga.

[0129] Preparación alternativa del compuesto (III) cristalino, forma N-1

[0130] A un reactor se añadieron N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (15 g; 1,00 equiv.; 15,00 g) y tetrahidrofurano (16,5 ml/g de RL en exceso; 792,00 ml). El contenido de agua se ajustó a 1% en peso de agua. La solución se calentó a 60°C. Una vez disuelta, la solución se pasó a través de un filtro de pulido para proporcionar la primera solución.

[0131] En un reactor separado se disolvió ácido (DL)-málico (1,2 equiv. (molar); 4,53 g) en metilisobutilcetona (8 ml/g de RL en exceso; 120,00 ml) y tetrahidrofurano (1 ml/g de RL en exceso; 15,00 ml). A continuación se añadieron 20 ml de la solución a la primera solución a 50°C. La solución de ácido málico se añadió gota a gota a 50°C mediante un embudo de adición (1,3 ml/min (3 h)). La suspensión se mantuvo a 50°C durante 18 h y después se enfrió a 25°C en un plazo de 30 min. Los sólidos se filtraron y se lavaron con THF/MIBK al 20% (10 V, 150 ml). Los sólidos se secaron al vacío a 60°C durante 5 h para proporcionar el compuesto (III) (15,52 g; rendimiento 86,68%) en forma de un sólido blanquecino.

[0132] Ejemplo 6: Preparación del compuesto (I) amorfo

[0133] Se preparó una solución con 5 g de (L)-malato de N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida y 250 ml de una mezcla 1:1 (v/v) de metanol y diclorometano. La solución turbia se filtró a través de un filtro de 0,45 micrómetros para proporcionar una solución transparente amarillenta. La solución se bombeó a través de la tobera del secador de pulverización a una velocidad de 12,9 cc/min y se atomizó mediante gas nitrógeno alimentado a una velocidad de 10,9 l/min. La temperatura a la entrada del ciclón se fijó en 65°C para secar las gotas húmedas. Se recogió un polvo amorfo seco (1,5 g) (rendimiento = 30%).

EJEMPLOS DE CARACTERIZACIÓN**[0134] I. Espectros de RMN en solución de dimetilsulfóxido****[0135] I.1 Compuesto (I), forma N-1**

[0136] RMN-¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1,48 (s, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,60-2,65 (m, 1H), 3,93-3,96 (m, 6H), 4,25-4,30 (dd, 1H, J = 5,8 Hz), 6,44 (d, 1H, J = 5 Hz, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,51 (s 1H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,76-7,80 (m, 2H), 8,46-8,49 (m, 1H), 10,08 (s, 1H), 10,21 (s, 1H).

[0137] RMN-¹³C (d₆-DMSO): 15,36, 31,55, 55,64, 55,67, 66,91, 99,03, 102,95, 107,66, 114,89, 115,07, 115,11, 121,17, 122,11, 122,32, 122,39, 135,15, 136,41, 146,25, 148,7, 149,28, 149,38, 152,54, 157,03, 159,42, 160,02, 168,07, 171,83, 174,68.

[0138] I.2 Compuesto (I), forma N-2

[0139] RMN-¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1,48 (s, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,60-2,65 (m, 1H), 3,93-3,96 (m, 6H), 4,25-4,30 (dd, 1H, J = 5,8 Hz), 6,44 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,51 (s 1H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,76-7,80 (m, 2H), 8,46-8,49 (m, 1H), 10,08 (s, 1H), 10,21 (s, 1H).

[0140] RMN-¹³C (d₆-DMSO): 15,36, 31,55, 55,64, 55,67, 66,91, 99,03, 102,95, 107,66, 114,89, 115,07, 115,11, 121,17, 122,11, 122,32, 122,39, 135,15, 136,41, 146,25, 148,7, 149,28, 149,38, 152,54, 157,03, 159,42, 160,02, 168,07, 171,83, 174,68.

[0141] I.3 Compuesto (III), forma N-1

[0142] RMN-¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1,48 (s, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,60-2,65 (m, 1H), 3,93-3,96 (m, 6H),
5 4,25-4,30 (dd, 1H, J = 5,8 Hz), 6,44 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,51 (s 1H),
7,63-7,68 (m, 2H), 7,76-7,80 (m, 2H), 8,46-8,49 (m, 1H), 10,08 (s, 1H), 10,21 (s, 1H).

[0143] RMN-¹³C (d₆-DMSO): 15,36, 31,55, 55,64, 55,67, 66,91, 99,03, 102,95, 107,66, 114,89, 115,07,
115,11, 121,17, 122,11, 122,32, 122,39, 135,15, 136,41, 146,25, 148,7, 149,28, 149,38, 152,54, 157,03, 159,42,
10 160,02, 168,07, 171,83, 174,68.

[0144] Caracterización de las formas en estado sólido de malato de N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**15 [0145] II. Estudios de difracción de rayos X de polvo (XRPD)**

[0146] Los patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD) se recogieron en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS equipado con una plataforma XYZ automática, un microscopio láser/vídeo para el posicionamiento automático de muestras y un detector de área bidimensional HiStar. La fuente de radiación usada fue cobre (Cu Kα = 1,5406 Å), en la que el voltaje se fijó en 40 kV y la corriente se fijó en 40 mA, y la óptica de rayos X constaba de un solo espejo multicapa Göbel acoplado con un colimador de foco puntual de 0,3 mm. La divergencia del haz, es decir, el tamaño efectivo del haz de rayos X sobre la muestra, ascendió a aproximadamente 4 mm. Se usó un modo de barrido θ-θ continuo con una distancia de 20 cm entre la muestra y el detector, que proporciona un intervalo 2θ efectivo de 3,2° a 29,8°. Las muestras analizadas en condiciones ambiente (de aproximadamente 18°C a
20 aproximadamente 25°C) se prepararon en forma de muestras planas usando el polvo según se recibió sin triturar. Se comprimieron ligeramente alrededor de 1 a 2 mg de la muestra sobre un portaobjetos de vidrio para obtener una superficie plana. Típicamente, la muestra se expuso al haz de rayos X durante 120 segundos. La divergencia del haz (es decir, el tamaño efectivo del punto focal de rayos X) da un valor de aproximadamente 4 mm. De forma alternativa, las muestras de polvo se introdujeron en capilares de vidrio sellados con un diámetro de 1 mm o menor;
25 el capilar se hizo girar durante la recogida de datos a una distancia de 15 cm entre la muestra y el detector. Se recogieron datos para 3 ≤ 2θ ≤ 35°, con un tiempo de exposición de la muestra de al menos 2.000 segundos. Los arcos de difracción bidimensionales resultantes se integraron para crear un patrón de XRPD unidimensional tradicional con una amplitud de paso de 0,02 °2θ en el intervalo de 3 a 35 °2θ ± 0,2 °2θ. El software usado para la recogida de datos fue GADDS para WNT 4.1.16, y los datos se analizaron y presentaron usando Diffrac Plus EVA v
30 9.0.0.2 o v 13.0.0.2.
35

[0147] II.1 Compuesto (I), forma N-1

[0148] La figura 1 muestra el patrón de XRPD experimental del compuesto (I) cristalino, forma N-1, registrado a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C). En la tabla 2 anterior se muestra una lista de los picos. Los valores de 2θ a 19,4, 21,5, 22,8, 25,1 y 27,6 (± 0,2° 2θ) son útiles para caracterizar el compuesto (I) cristalino, forma N-1. La lista entera de picos o un subconjunto de la misma puede ser suficiente para caracterizar el compuesto (I) cristalino, forma N-1.

45 [0149] II.2 Compuesto (I), forma N-2

[0150] La figura 8 muestra el patrón de XRPD experimental del compuesto (I) cristalino, forma N-2, registrado a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C). En la tabla 2 anterior se muestra una lista de los picos. Los valores de 2θ a 20,9 y 21,9 (± 0,2° 2θ) son útiles para caracterizar el compuesto (I) cristalino, forma N-2. La lista entera de picos o un subconjunto de la misma puede ser suficiente para caracterizar el compuesto (I) cristalino, forma N-2.

[0151] II.3 Compuesto (III), forma N-1

[0152] La figura 15 muestra los patrones de XRPD experimental y simulado del compuesto (III) cristalino, forma N-1, registrado a 25°C usando una muestra en capilar de rotación. En la tabla 2 anterior se muestra una lista de los picos. La lista entera de picos o un subconjunto de la misma puede ser suficiente para caracterizar el compuesto (III) cristalino, forma N-2.

[0153] II.4 Compuesto (I) amorfo

[0154] La figura 22 muestra el patrón de XRPD experimental del compuesto (I) amorfo registrado a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C). El espectro se caracteriza por un pico ancho y la ausencia de picos nítidos, lo que es consistente con un material amorfo.

[0155] III. Estudio de rayos X de monocristal para el compuesto (III), forma N-1

[0156] Los datos se recogieron en un difractómetro serial Bruker-Nonius CAD4. Los parámetros de la celda unitaria se obtuvieron mediante un análisis de mínimos cuadrados de los ajustes experimentales del difractómetro de 25 reflexiones de gran ángulo. Las intensidades se midieron usando radiación Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) a una temperatura constante con la técnica de barrido variable en θ -2 θ y se corrigieron únicamente para los factores de polarización de Lorentz. Se recogieron cuentas de fondo en los extremos del barrido para la mitad del tiempo de barrido. De forma alternativa, los datos de monocristales se recogieron en un sistema Bruker-Nonius Kappa CCD 2000 usando radiación Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). La indexación y el procesamiento de los datos de intensidad medidos se llevaron a cabo con el paquete de software HKL2000 (Otwinowski, Z. y Minor, W. (1997) en *Macromolecular Crystallography*, eds. Carter, W.C. Jr. y Sweet, R.M. (academic, NY), vol. 276, págs. 307-326) en el conjunto de programas Collect (Collect Data collection and processing user interface: Collect: Data collection software, R. Hoof, Nonius, B.V., 1998). De forma alternativa, los datos de monocristales se recogieron en un sistema Bruker-AXS APEX2 CCD usando radiación Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). La indexación y el procesamiento de los datos de intensidad medidos se llevaron a cabo con el paquete de software/conjunto de programas APEX2 (APEX2 Data collection and processing user interface: APEX2 User Manual, v1.27). Cuando se indique, los cristales se enfriaron durante la recogida de datos en una corriente fría de un criosistema Oxford (Oxford Cryosystems Cryostream cooler: J. Cosier y A.M. Glazer, *J. Appl. Cryst.*, 1986, 19, 105).

[0157] Las estructuras se resolvieron mediante procedimientos directos y se refinaron en base a las reflexiones observadas usando el paquete de software SDP (SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia NY 11716. Los factores de dispersión, incluidos f' y f'' , en el software SDP se tomaron de "International Tables for Crystallography", Kynoch Press, Birmingham, Inglaterra, 1974; vol IV, tablas 2.2A y 2.3.1) con pequeñas modificaciones locales o los paquetes cristalográficos MAXUS (maXus solution and refinement software suite: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, K. Shankland. maXus: a computer program for the solution and refinement of crystal structures from diffraction data) o SHELXTL (APEX2 Data collection and processing user interface: APEX2 User Manual, v1.27).

[0158] Los parámetros atómicos derivados (coordenadas y factores de temperatura) se refinaron mediante mínimos cuadrados con matrices densas. La función minimizada en los refinamientos era $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$. R se define como $\sum (|F_o| - |F_c|) / \sum |F_o|$ mientras que $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$, donde w es una función de corrección apropiada basada en errores en las intensidades observadas. Se examinaron mapas de diferencias en todas las etapas de refinamiento. Se introdujeron hidrógenos en posiciones idealizadas con factores de temperatura isotrópicos, pero no se variaron los parámetros del hidrógeno.

[0159] Los patrones de rayos X de polvo simulados "híbridos" se generaron como se describe en la bibliografía (Yin, S.; Scaringe, R. P.; DiMarco, J.; Galella, M. y Gougoutas, J.Z., *American Pharmaceutical Review*, 2003, 6, 2, 80). Los parámetros de las celdas a temperatura ambiente se obtuvieron realizando un refinamiento de celdas usando el programa CellRefine.xls. La entrada en el programa incluye la posición 2-theta de aproximadamente 10 reflexiones, obtenida a partir del patrón de polvo experimental a temperatura ambiente; los índices de Miller correspondientes, hkl , se asignaron en base a los datos de monocristales recogidos a baja temperatura. Se calculó un nuevo XRPD (híbrido) (mediante cualquiera de los programas de software Alex o LatticeView) insertando la estructura molecular determinada a baja temperatura en la celda a temperatura ambiente obtenida en el primer paso del procedimiento. Las moléculas se insertan de forma que retengan el tamaño y la forma de la molécula y la posición de las moléculas con respecto al origen de la celda pero permitan que las distancias intermoleculares se expandan con la celda.

[0160] Para el análisis de difracción de monocristal se seleccionó de la suspensión de cristales descrita en el ejemplo 5 un monocristal que medía 40 x 30 x 10 micrómetros. El cristal seleccionado se fijó a una fibra de vidrio delgada con una pequeña cantidad de una grasa ligera y se montó a temperatura ambiente en un difractómetro de monocristal Bruker ApexII equipado con un ánodo de cobre giratorio.

[0161] El compuesto cristalino (III), forma N-1, se caracteriza por unos parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a los expuestos en la tabla 4. Los parámetros de celda unitaria se midieron a una temperatura de aproximadamente 25°C.

5

Tabla 4

a = 14,60 Å
b = 5,20 Å
c = 39,09 Å
$\alpha = 90,0^\circ$
$\beta = 90,4^\circ$
$\gamma = 90,0^\circ$
Grupo de simetría espacial: P2 ₁ /n
Moléculas del compuesto (I)/ celda unitaria: 4
Volumen = 2969 Å ³

[0162] La resolución y el refinamiento estructurales fueron rutinarios en el grupo de simetría espacial monoclinico P2₁/n, con cuatro unidades fórmula por cada celda unitaria. La estructura contiene cationes de N-4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, protonados en el átomo de nitrógeno de la quinolina, y aniones de ácido málico mono-ionizados en una relación 1:1. Además, el cristal contenía una relación 1:1 de iones de ácido (L)-málico e iones de ácido (D)-málico. La tabla 5 muestra las coordenadas atómicas fraccionadas para el compuesto (III), forma N-1, calculadas a una temperatura de aproximadamente 25°C.

[0163] En base a los datos de rayos X de monocristal, el compuesto (III) cristalino, forma N-1, se puede caracterizar mediante un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) simulado que es sustancialmente como el patrón simulado mostrado en la figura 15 y/o mediante un patrón de XRPD observado que es sustancialmente como el patrón experimental mostrado en la figura 15.

Tabla 5

Coordenadas atómicas fraccionadas para el compuesto (III), forma N-1, calculadas a una temperatura de aproximadamente 25°C							
Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
O1	0,30601	-0,52166	0,22875	C40	0,25712	-0,35516	0,17574
O2	0,29518	0,12504	0,09391	C41	0,63543	0,13842	0,29041
O3	0,19041	-0,53232	0,18147	C42	0,22703	0,46640	0,06306
F5	-0,07307	2,12170	-0,08811	C43	0,34559	1,01717	-0,10021
O6	0,18186	1,20500	-0,03241	C44	0,39312	1,20834	-0,08137
O7	0,57137	0,22739	0,23473	C45	0,48224	0,32340	0,15059
O8	0,58700	-0,17911	0,24998	O46	0,77400	0,04784	0,34652
O9	0,41742	0,76377	-0,04319	C47	0,79349	0,09920	0,31966
N10	0,28649	0,82210	-0,01420	H10	0,22646	0,91057	-0,01479
O11	0,87391	0,22086	0,31241	H16	0,24790	1,42464	-0,10317
N12	0,46887	0,17029	0,17613	H19	-0,04176	1,82973	-0,03893
C13	0,29647	0,64886	0,01247	H20	0,16347	1,73025	-0,13083
C14	0,31416	1,08187	-0,06304	H22	0,43179	-0,17902	0,22447
C15	0,33900	-0,02207	0,14761	H23	0,17093	0,73524	0,03244
N16	0,20651	1,40640	-0,08267	H27	0,21953	-0,24212	0,12962
C17	0,40079	-0,01723	0,17602	H29	0,07954	1,50390	-0,03492
C18	0,29743	0,29956	0,06604	H30	0,04671	2,05817	-0,13354
C19	0,00418	1,80556	-0,05680	H33	0,41851	0,16255	0,04395
C20	0,11925	1,73626	-0,11097	H34	0,43433	0,41859	0,10106
C21	0,22556	1,24019	-0,05791	H38	0,41440	0,45648	-0,00227
C22	0,39150	-0,17467	0,20389	H41	0,61062	0,02238	0,31086
C23	0,22558	0,63870	0,03619	H42	0,17752	0,45794	0,07911
O24	0,62714	0,39565	0,29760	H45	0,53033	0,44239	0,15049
C25	0,34591	0,87438	-0,03961	H31a	0,76754	0,12071	0,26693
C26	0,36467	-0,51389	0,25773	H31b	0,74726	-0,15247	0,28137
C27	0,26562	-0,20277	0,14859	H43a	0,30237	1,06909	-0,12187

C28	0,35380	0,15272	0,12054	H43b	0,36868	0,85693	-0,10836
C29	0,07365	1,60604	-0,05443	H44a	0,45563	1,18725	-0,07495
C30	0,04897	1,92890	-0,11212	H44b	0,38932	1,39942	-0,08846
C31	0,73841	0,04517	0,28641	H26a	0,35958	-0,37184	0,27147
C32	0,32089	-0,35160	0,20385	H26b	0,42813	-0,55605	0,25348
C33	0,36641	0,29052	0,04302	H26c	0,34954	-0,66814	0,27571
C34	0,42458	0,32272	0,15143	H35a	0,08189	-0,39941	0,15398
C35	0,11723	-0,54030	0,15742	H35b	0,06671	-0,68838	0,16269
C36	0,12933	1,59042	-0,08228	H35c	0,13276	-0,61095	0,13323
C37	-0,00344	1,93494	-0,08547	H11	0,88836	0,21926	0,28968
C38	0,36439	0,47245	0,01586	H12	0,50720	0,16494	0,19477
C39	0,59040	0,05797	0,25625	H24	0,61522	0,45898	0,27789

[0164] IV. Resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNES)

[0165] Todas las mediciones de RMN de C-13 en estado sólido se realizaron con un espectrómetro de RMN a 400 MHz Bruker DSX-400. Los espectros de alta resolución se obtuvieron usando desacoplamiento de protones de alta energía y la secuencia de pulsos TPPM y polarización cruzada con amplitud en rampa (RAMP-CP) con rotación en ángulo mágico (MAS) a aproximadamente 12 kHz (A.E. Bennett y col., J. Chem. Phys., 1995, 103, 6951), (G. Metz, X. Wu y S.O. Smith, J. Magn. Reson. A., 1994, 110, 219-227). Para cada experimento se usaron aproximadamente 70 mg de muestra empaquetada en un rotor de óxido de circonio de tipo depósito. Como referencia para los desplazamientos químicos (δ) se tomó adamantano externo, ajustándose la resonancia de alta frecuencia a 38,56 ppm (W.L. Earl y D.L. VanderHart, J. Magn. Reson., 1982, 48, 35-54).

[0166] IV.1 Compuesto (I), forma N-1

[0167] En la figura 2 se muestra el espectro de RMN-¹³C en estado sólido del compuesto (I) cristalino, forma N-1. La lista entera de picos o un subconjunto de la misma puede ser suficiente para caracterizar el compuesto (I) cristalino, forma N-1.

[0168] Picos de RMN-¹³C en ES: 18,1, 20,6, 26,0, 42,9, 44,5, 54,4, 55,4, 56,1, 70,4, 99,4, 100,1, 100,6, 114,4, 114,9, 115,8, 119,6, 120,1, 121,6, 123,2, 124,1, 136,4, 138,6, 140,6, 145,4, 150,1, 150,9, 156,2, 157,4, 159,4, 164,9, 167,1, 170,8, 175,7 y 182,1 ppm, \pm 0,2 ppm.

[0169] La figura 3 muestra el espectro de RMN-¹⁵N en estado sólido del compuesto (I) cristalino, forma N-1. El espectro muestra picos a 118,6, 119,6, 120,7, 134,8, 167,1, 176,0 y 180 ppm, \pm 0,2 ppm. La lista entera de picos o un subconjunto de la misma puede ser suficiente para caracterizar el compuesto (I) cristalino, forma N-1.

[0170] La figura 4 muestra el espectro de RMN-¹⁹F en estado sólido del compuesto (I) cristalino, forma N-1. El espectro muestra un pico a -121,6, -120,8 y -118,0 ppm, \pm 0,2 ppm.

[0171] IV.2 Compuesto (I), forma N-2

[0172] En la figura 9 se muestra el espectro de RMN-¹³C en estado sólido del compuesto (I) cristalino, forma N-2. La lista entera de picos o un subconjunto de la misma puede ser suficiente para caracterizar el compuesto (I) cristalino, forma N-2.

[0173] Picos de RMN-¹³C en ES: 20,5, 21,8, 23,0, 25,9, 26,4, 38,0, 41,7, 54,7, 55,8, 56,2, 56,6, 69,7, 99,4, 100,0, 100,4, 100,8, 102,3, 114,5, 115,5, 116,7, 119,0, 120,2, 121,1, 121,2, 122,1, 122,9, 124,5, 136,0, 137,3, 138,1, 138,9, 139,5, 140,2, 144,9, 145,7, 146,1, 150,7, 156,7, 157,7, 159,6, 159,7, 165,1, 167,0, 168,0, 171,5, 177,3, 179,31 180,0 y 180,3 ppm, \pm 0,2 ppm.

[0174] La figura 10 muestra el espectro de RMN-¹⁵N en estado sólido del compuesto (I) cristalino, forma N-2. El espectro muestra picos a 118,5, 120,8, 135,1, 167,3 y 180,1 ppm, \pm 0,2 ppm. La lista entera de picos o un subconjunto de la misma puede ser suficiente para caracterizar el compuesto (I) cristalino, forma N-2.

[0175] La figura 11 muestra el espectro de RMN-¹⁹F en estado sólido del compuesto (I) cristalino, forma N-2. El espectro muestra picos a -121,0 y -119,1 ppm, \pm 0,2 ppm. Estos picos, tanto individualmente como juntos, pueden

ser suficientes para caracterizar el compuesto (I) cristalino, forma N-2.

[0176] IV. Compuesto (III), forma N-1

5 **[0177]** En la figura 16 se muestra el espectro de RMN-¹³C en estado sólido del compuesto (III) cristalino, forma N-1. La lista entera de picos o un subconjunto de la misma puede ser suficiente para caracterizar el compuesto (III) cristalino, forma N-1.

10 **[0178]** Picos de RMN-¹³C en ES: 20,8, 26,2, 44,8, 55,7, 70,7, 100,4, 101,0, 114,7, 115,2, 116,0, 119,7, 130,4, 121,6, 124,4, 136,9, 138,9, 141,1, 145,7, 150,3, 156,5, 157,6, 159,6, 165,2, 167,4, 171,2, 176,3 y 182,1 ppm, ± 0,2 ppm.

15 **[0179]** La figura 17 muestra el espectro de RMN-¹⁵N en estado sólido del compuesto (III) cristalino, forma N-1. El espectro muestra picos a 119,6, 134,7 y 175,5 ppm, ± 0,2 ppm. La lista entera de picos o un subconjunto de la misma puede ser suficiente para caracterizar el compuesto (III) cristalino, forma N-1.

[0180] La figura 18 muestra el espectro de RMN-¹⁹F en estado sólido del compuesto (III) cristalino, forma N-1. El espectro muestra un pico a -120,5 ppm, ± 0,2 ppm.

20 **[0181] IV.4 Compuesto (I), amorfo**

[0182] La figura 23 muestra el espectro de RMN-¹³C en estado sólido del compuesto (I) amorfo. La lista entera de picos o un subconjunto de la misma puede ser suficiente para caracterizar el compuesto (I) amorfo.

25 **[0183]** Picos de RMN-¹³C en ES (ppm): 12,2, 17,8, 20,3, 21,8, 27,2, 33,8, 41,7, 56,9, 69,9, 99,9, 102,2, 115,6, 122,2, 134,4, 137,8, 142,9, 149,1, 150,9, 157,3, 159,7, 167,0, 171,7, 173,1, 177,4, y 179,5 ppm, ± 0,2 ppm.

30 **[0184]** La figura 24 muestra el espectro de RMN-¹⁵N en estado sólido del compuesto (I) amorfo. El espectro muestra picos a 120,8, 131,8, 174,7 y 178,3 ppm, ± 0,2 ppm. La lista entera de picos o un subconjunto de la misma puede ser suficiente para caracterizar el compuesto (I) amorfo.

[0185] La figura 25 muestra el espectro de RMN-¹⁹F en estado sólido del compuesto (I) amorfo. El espectro muestra un pico a -118,9 ppm, ± 0,2 ppm.

35 **[0186] V. Mediciones para la caracterización térmica**

[0187] Análisis termogravimétrico (TGA)

40 **[0188]** Las mediciones de TGA se realizaron en un TA InstrumentsTM, modelo Q500 o 2950, usando una disposición de artesa abierta. La muestra (aproximadamente 10 a 30 mg) se colocó en una artesa de platino tarada previamente. El peso de la muestra se midió con precisión y se registró en el instrumento hasta una milésima parte de un miligramo. El horno se purgó con gas nitrógeno a 100 ml/min. Los datos se recogieron entre temperatura ambiente y 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min.

45 **[0189] Análisis por calorimetría diferencial de barrido (DSC)**

50 **[0190]** Las mediciones de DSC se realizaron en un TA InstrumentsTM, modelo Q2000, Q1000 o 2920, usando una disposición de artesa abierta. La muestra (aproximadamente 2 a 6 mg) se pesó en una artesa de aluminio, se registró hasta una centésima parte de un miligramo y se transfirió a la DSC. El instrumento se purgó con gas nitrógeno a 50 ml/min. Los datos se recogieron entre temperatura ambiente y 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min. El gráfico se realizó con los picos endotérmicos descendentes.

[0191] V.1 Compuesto (I), forma N-1

55 **[0192]** La figura 5 muestra el termograma de TGA para el compuesto (I) cristalino, forma N-1, que muestra una pérdida de peso de aproximadamente 0,4% en peso a una temperatura de 170°C.

[0193] La figura 6 muestra el termograma de DSC para el compuesto (I) cristalino, forma N-1, que muestra un punto de fusión de aproximadamente 187°C.

[0194] V.2 Compuesto (I), forma N-2

[0195] La figura 12 muestra el termograma de TGA para el compuesto (I) cristalino, forma N-2, que muestra una pérdida de peso de aproximadamente 0,1% en peso a una temperatura de 170°C.

[0196] La figura 13 muestra el termograma de DSC para el compuesto (I) cristalino, forma N-2, que muestra un punto de fusión de aproximadamente 186°C.

10 **[0197] V.3 Compuesto (III), forma N-1**

[0198] La figura 19 muestra el termograma de TGA para el compuesto (III) cristalino, forma N-1, que muestra una pérdida de peso de aproximadamente 0,2% en peso a una temperatura de 170°C.

15 **[0199]** La figura 20 muestra el termograma de DSC para el compuesto (III) cristalino, forma N-1, que muestra un punto de fusión de aproximadamente 186°C.

[0200] V.2 Compuesto (I), amorfo

20 **[0201]** La figura 26 muestra la DSC para el compuesto (I) amorfo.

[0202] VI. Mediciones isotérmicas de vapor de humedad

[0203] Se registraron isotermas de adsorción de humedad en un analizador de vapor simétrico VTI SGA-100 usando aproximadamente 10 mg de muestra. La muestra se secó a 60°C hasta obtener una velocidad de pérdida de 0,0005% en peso/min durante 10 minutos. La muestra se ensayó a 25°C y 3 o 4, 5, 15, 25, 35, 45, 50, 65, 75, 85 y 95% de HR. El equilibrio a cada HR se alcanzó al obtener a una velocidad de 0,0003% en peso/min durante 35 minutos o un máximo de 600 minutos.

30 **[0204] VI.1 Compuesto (I), forma N-1**

[0205] La figura 7 muestra la isoterma de vapor de humedad del compuesto (I) cristalino, forma N-1.

[0206] VI.2 Compuesto (I), forma N-2

35

[0207] La figura 14 muestra la isoterma de vapor de humedad del compuesto (I) cristalino, forma N-2.

[0208] VI.3 Compuesto (III), forma N-1

40 **[0209]** La figura 21 muestra la isoterma de vapor de humedad del compuesto (III) cristalino, forma N-1.

[0210] VI.4 Compuesto (I), amorfo

[0211] La figura 27 muestra la isoterma de vapor de humedad del compuesto (I) amorfo.

45

[0212] La divulgación precedente se ha descrito con cierto detalle por medio de ilustraciones y ejemplos para mayor claridad y comprensión. La invención se ha descrito con referencia a diversas realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Resultará obvio para un experto en la técnica que se pueden realizar cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, se entiende que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención debe determinarse, por tanto, no con referencia a la descripción anterior sino que debe determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas.

50

REIVINDICACIONES

1. Sal de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida.
5
2. Sal de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha sal es la sal de (DL)-malato.
3. Sal de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha sal es una sal de (L)-malato o una sal de (D)-malato.
10
4. Sal de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicha sal es la sal de (L)-malato.
15
5. Sal de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicha sal es la sal de (D)-malato.
6. Sal de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en la que dicha sal es cristalina.
20
7. Sal de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicha sal se encuentra en la forma cristalina N-1 y dicha forma N-1, **caracterizada por** al menos una de las siguientes propiedades:
25 (i) un espectro de RMN-¹³C en estado sólido con cuatro o más picos seleccionados entre 18,1, 42,9, 44,5, 70,4, 123,2, 156,2, 170,8, 175,7 y 182,1 ppm, ± 0,2 ppm;
(ii) un patrón de difracción de rayos X de polvo (CuK α λ =1,5418 Å) que comprende cuatro o más valores para 2 θ seleccionados entre: 12,8 ± 0,2 °2 θ , 13,5 ± 0,2 °2 θ , 16,9 ± 0,2 °2 θ , 19,4 ± 0,2 °2 θ , 21,5 ± 0,2 °2 θ , 22,8 ± 0,2 °2 θ , 25,1 ± 0,2 °2 θ , 27,6, ± 0,2 °2 θ , realizándose la medición de la forma cristalina a temperatura ambiente; y/o
30 (iii) un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que es sustancialmente como el patrón mostrado en la figura 1.
8. Sal de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida de acuerdo con la reivindicación 7, en la que dicha sal se compone en al menos un 90% en peso de la forma N-1, respecto al peso de dicha sal.
35
9. Sal de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicha sal se encuentra en la forma cristalina N-2 y dicha forma N-2, **caracterizada por** al menos una de las siguientes propiedades:
40 (i) un espectro de RMN-¹³C en estado sólido con cuatro o más picos seleccionados entre 23,0, 25,9, 38,0, 41,7, 69,7, 102,0, 122,5, 177,3, 179,3, 180,0 y 180,3 ppm, ± 0,2 ppm;
(ii) un patrón de difracción de rayos X de polvo (CuK α λ =1,5418 Å) que comprende valores para 2 θ de 20,9 ± 0,2 °2 θ y 21,9, ± 0,2 °2 θ , y dos o más valores para 2 θ seleccionados entre: 6,4 ± 0,2 °2 θ , 9,1 ± 0,2 °2 θ , 12,0 ± 0,2 °2 θ , 12,8 ±
45 0,2 °2 θ , 13,7 ± 0,2 °2 θ , 17,1 ± 0,2 °2 θ , 22,6 ± 0,2 °2 θ , 23,7 ± 0,2 °2 θ , realizándose la medición de la forma cristalina a temperatura ambiente; y/o
(iii) un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que es sustancialmente como el patrón mostrado en la figura 8.
50
10. Sal de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicha sal se compone de, al menos, un 90% en peso de la forma N-2, respecto al peso de dicha sal.
11. Composición farmacéutica que comprende la sal de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10
55 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Uso de la sal de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)-ciclopropano-1,1-dicarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
- 5 13. Sal de malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)-ciclopropano-1,1-dicarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10 para el uso terapéutico en el tratamiento del cáncer.
14. Forma cristalina de la sal de (L)-malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-
10 fluorofenil)-ciclopropano-1,1-dicarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10 para el uso como medicamento para el tratamiento del cáncer tiroideo en un sujeto.
15. Forma cristalina de la sal de (L)-malato de la N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-
15 fluorofenil)-ciclopropano-1,1-dicarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10 para el uso como medicamento para el tratamiento del glioblastoma en un sujeto.

Figura 1

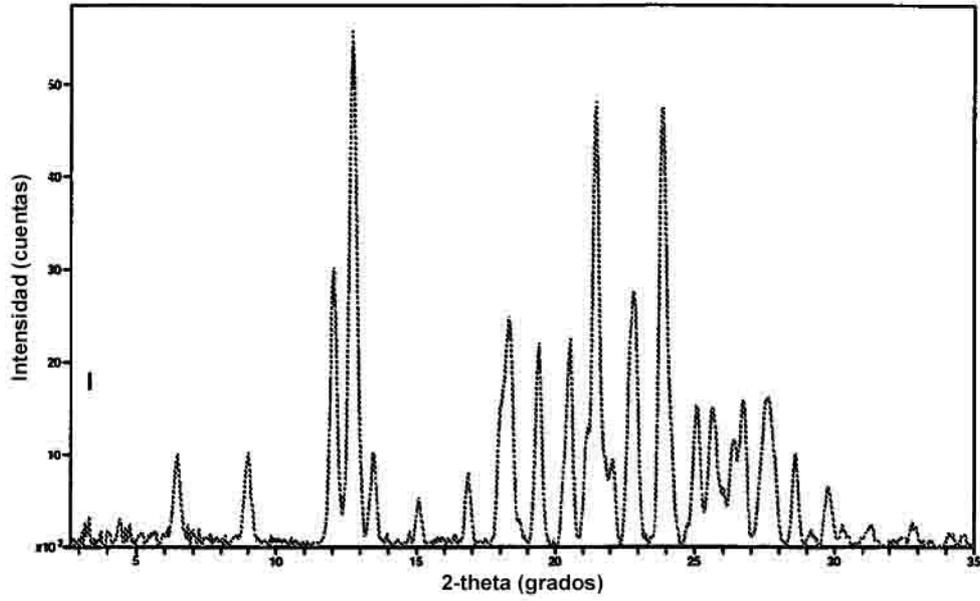


Figura 2

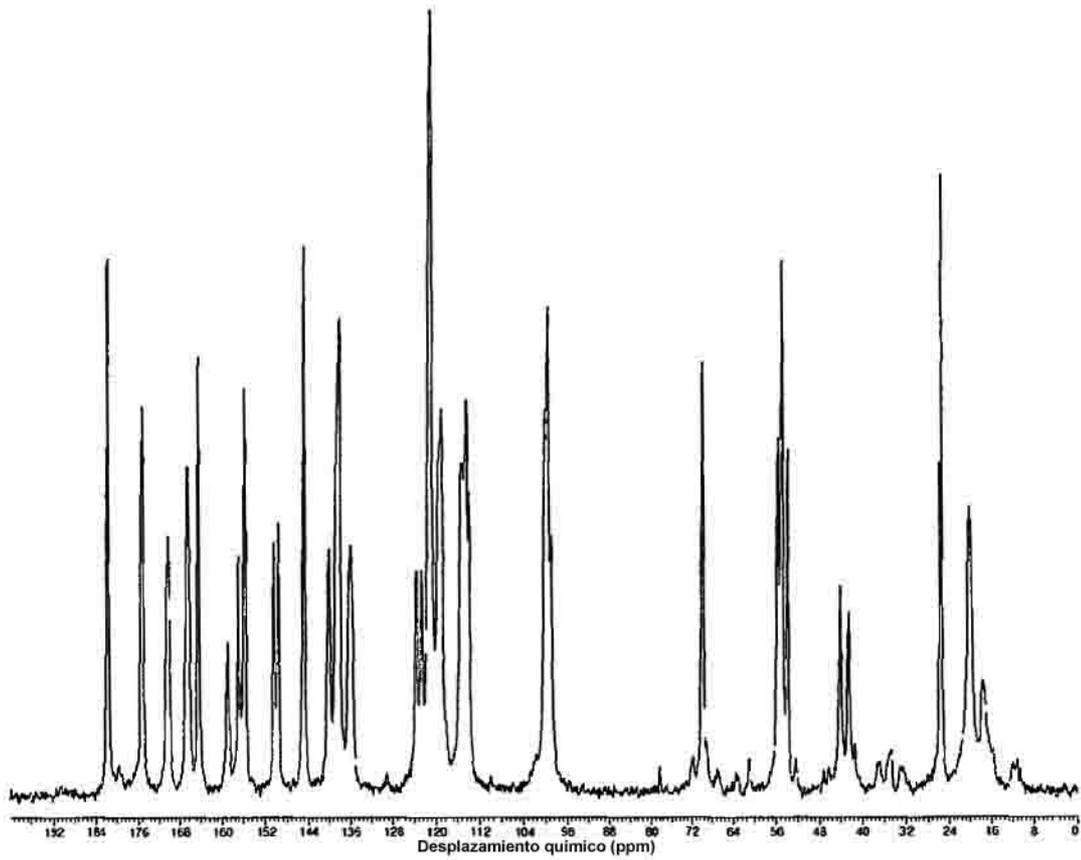


Figura 3

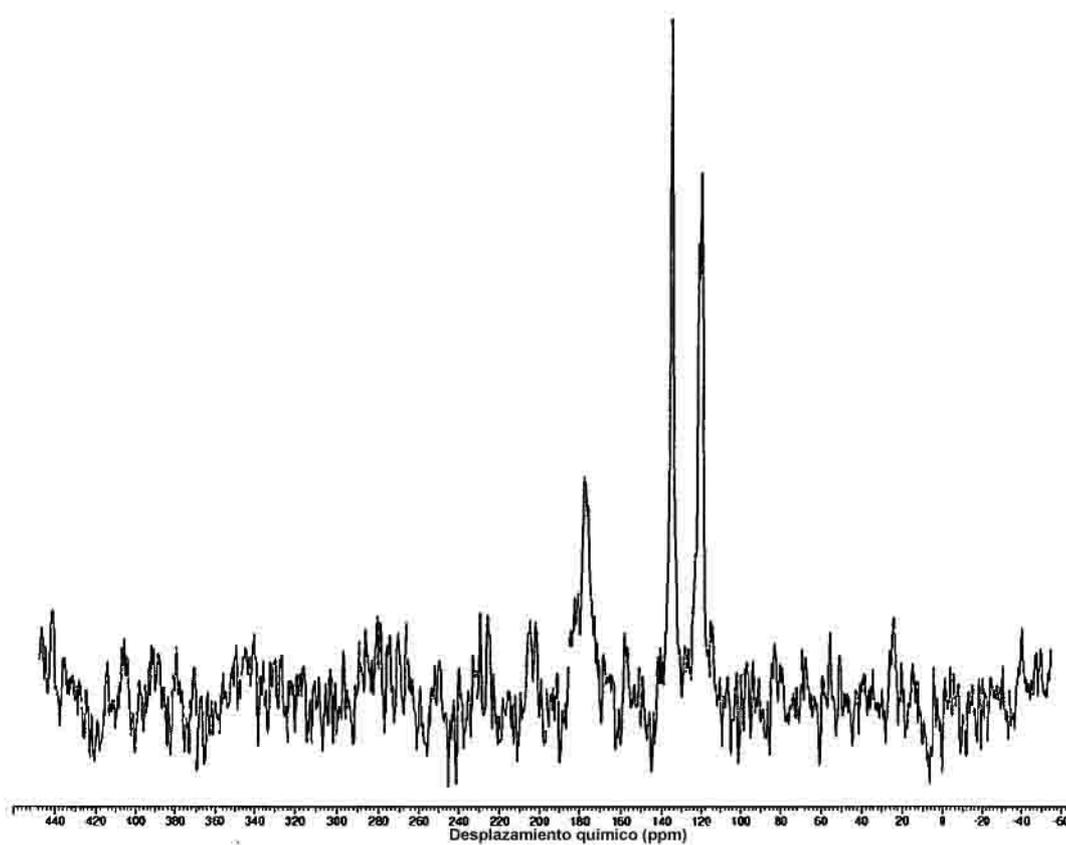


Figura 4

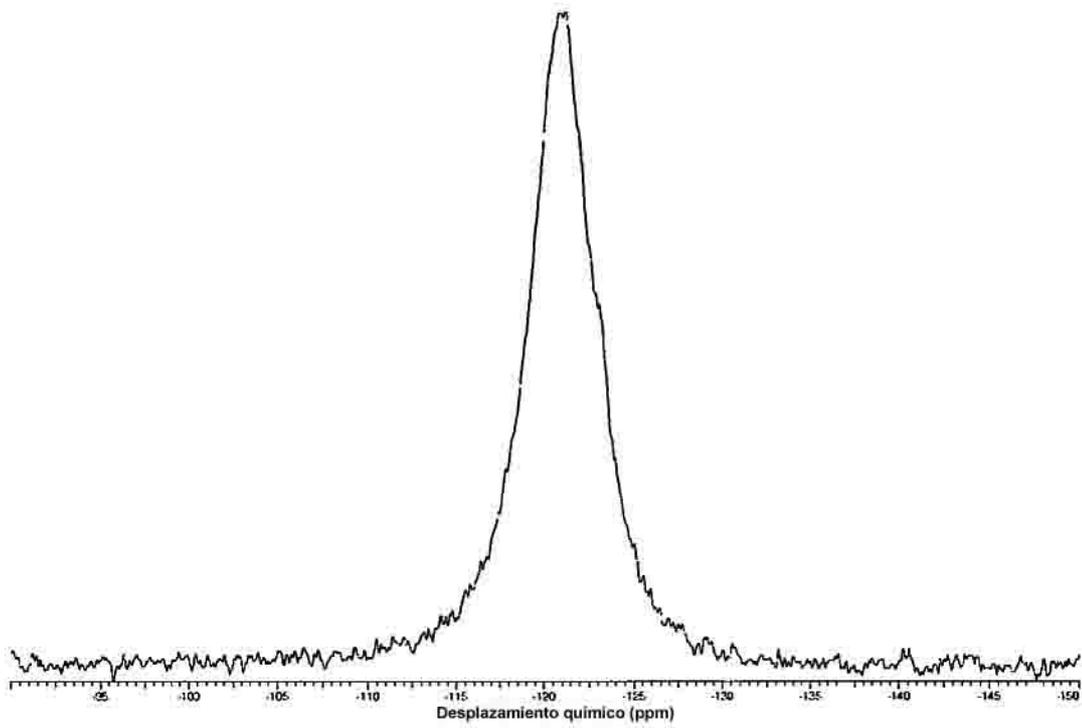


Figura 5

TGA

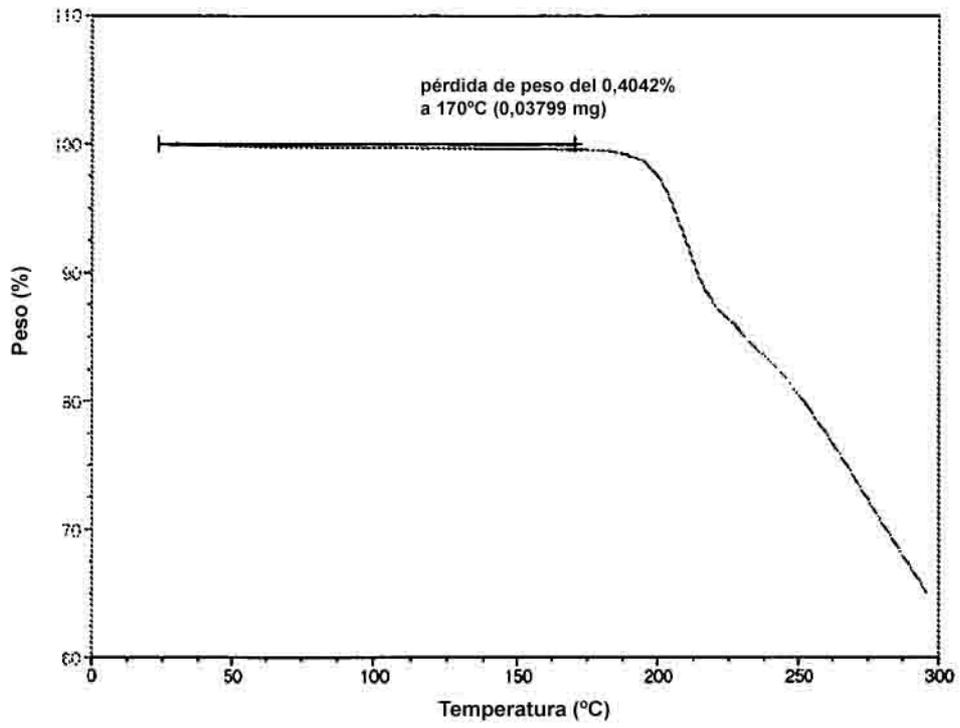


Figura 6

DSC

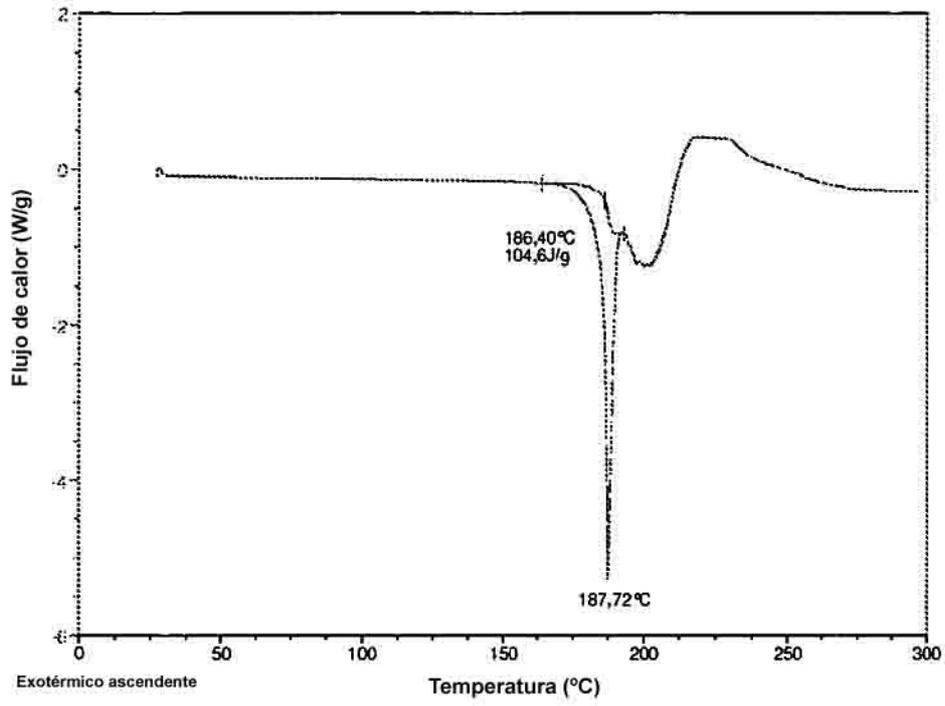
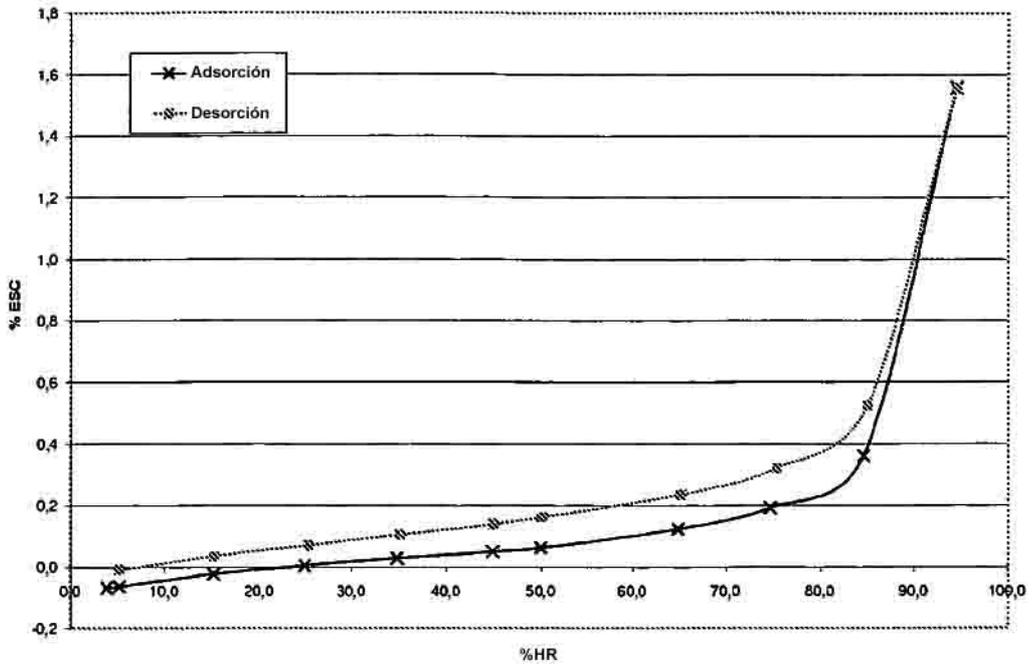


Figura 7



Adsorción de humedad del compuesto (I), forma N-1

Figura 8

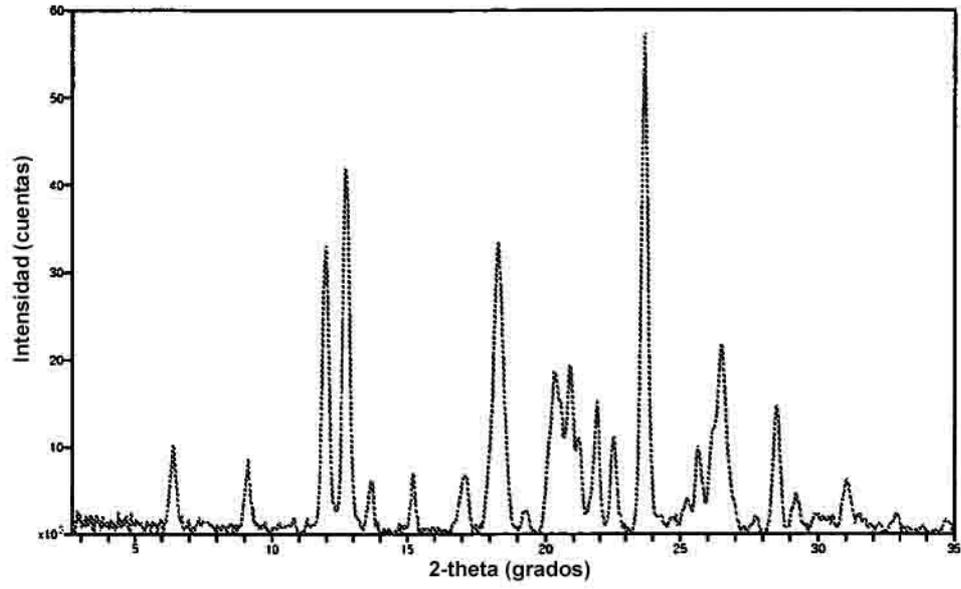


Figura 9

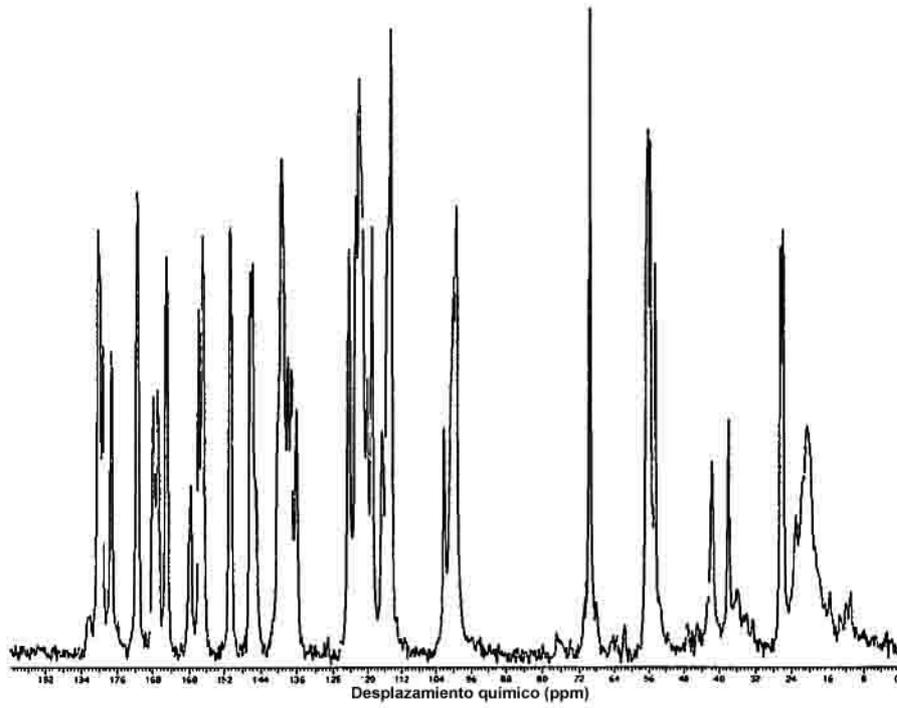


Figura 10

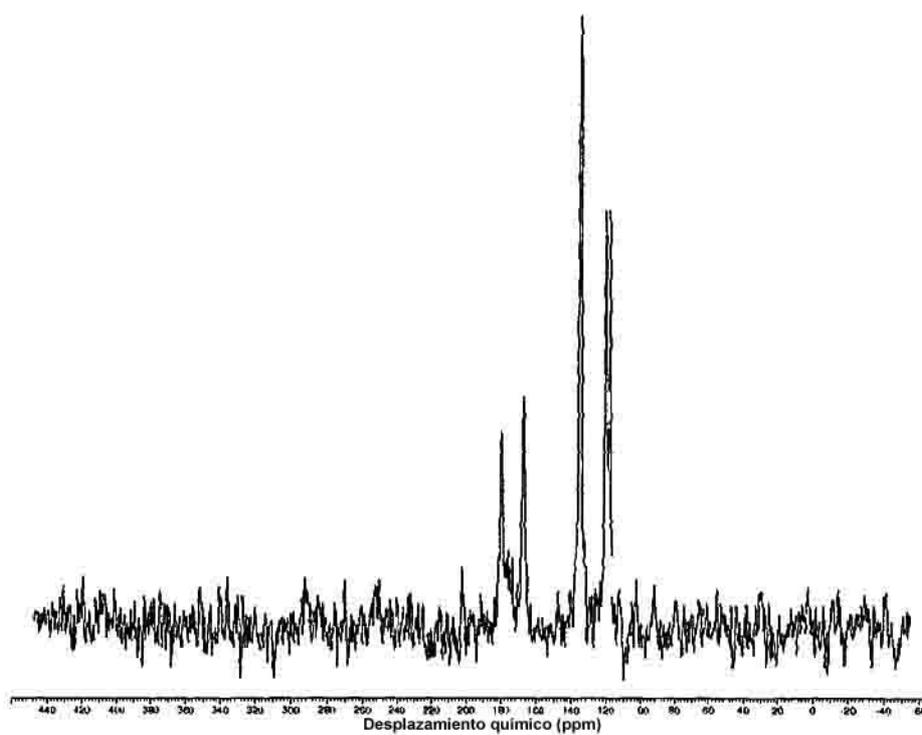


Figura 11

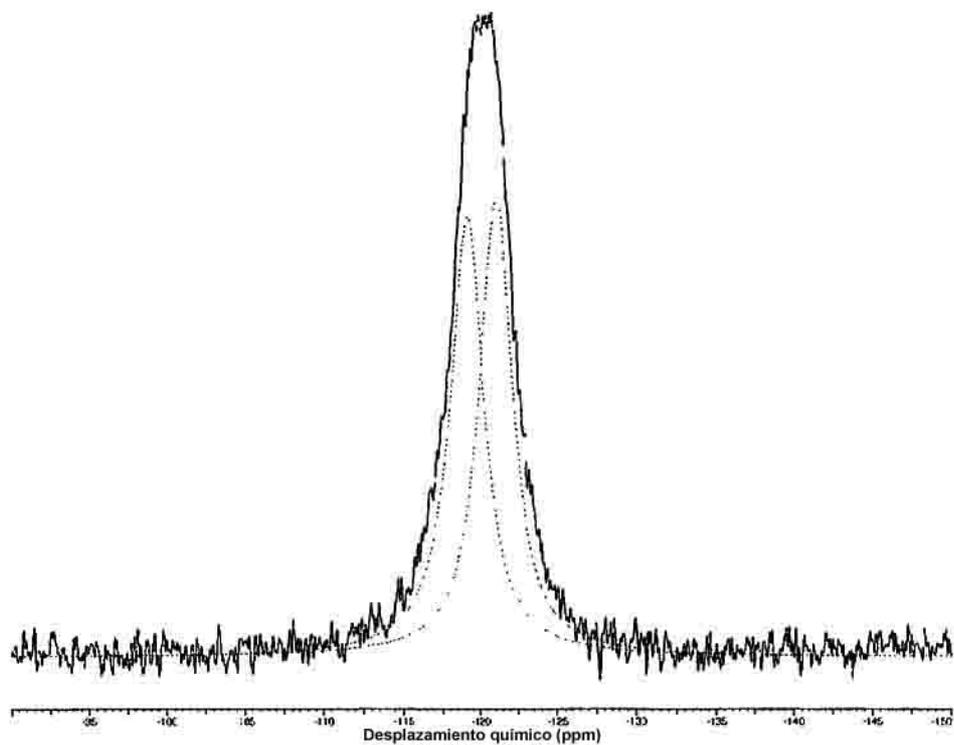


Figura 12

TGA

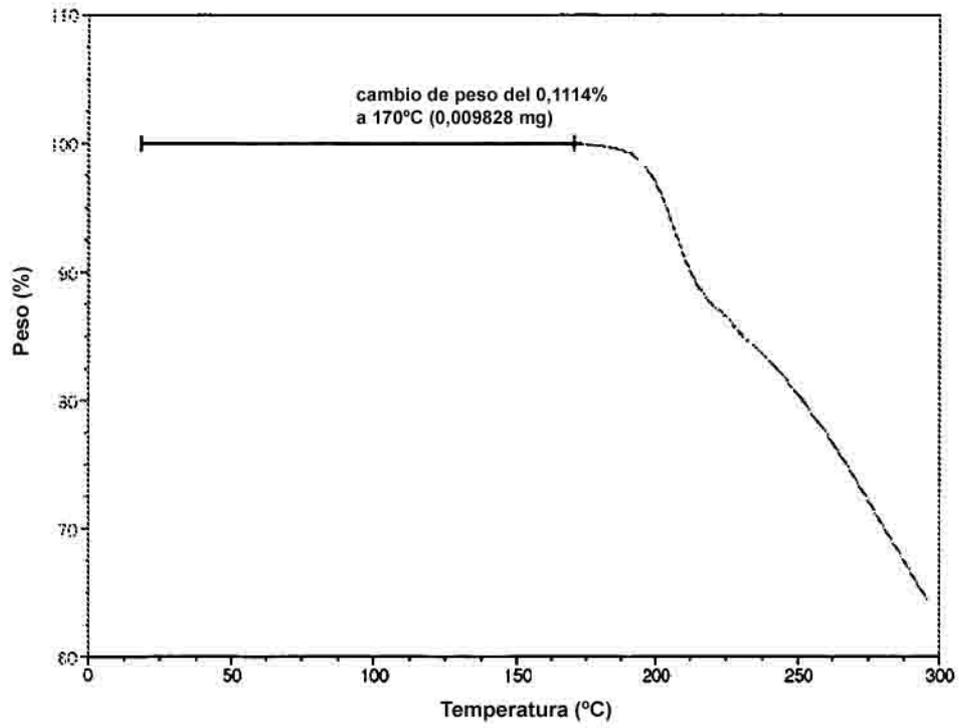


Figura 13

DSC

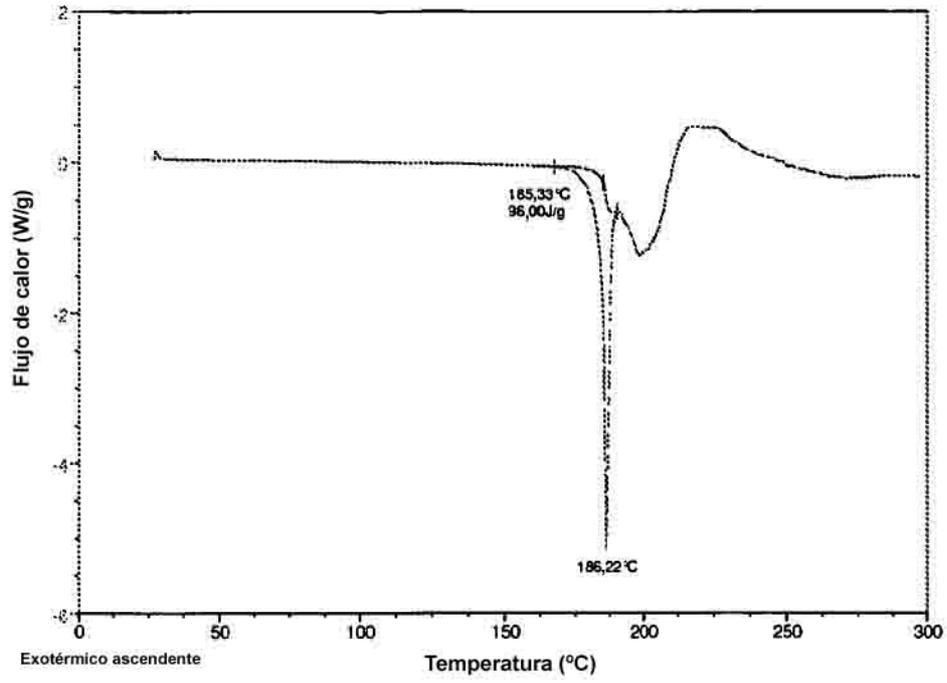


Figura 14

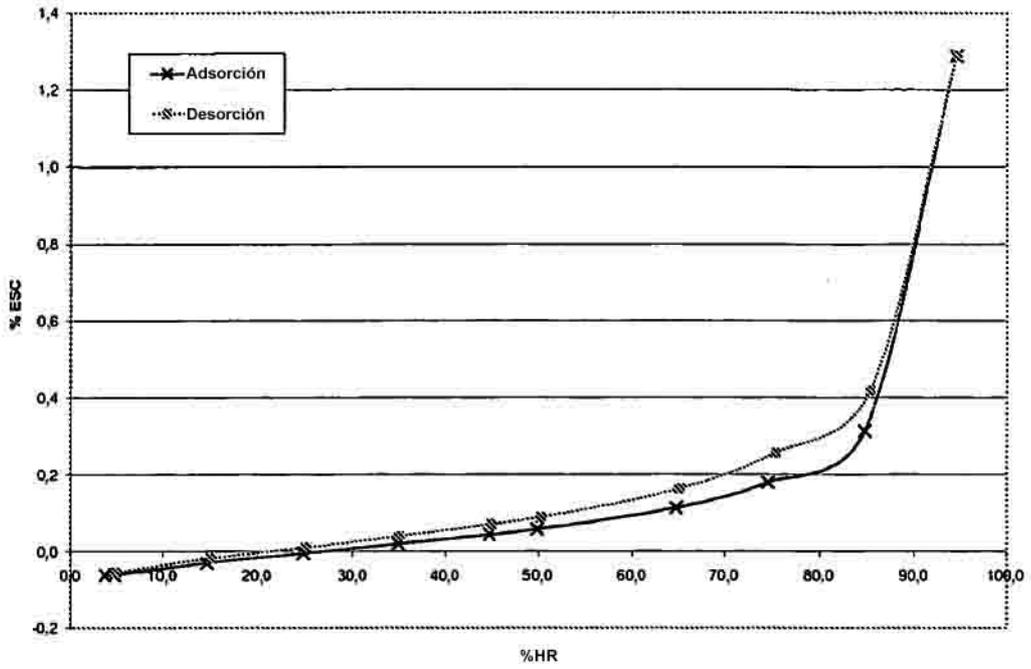


Figura 15

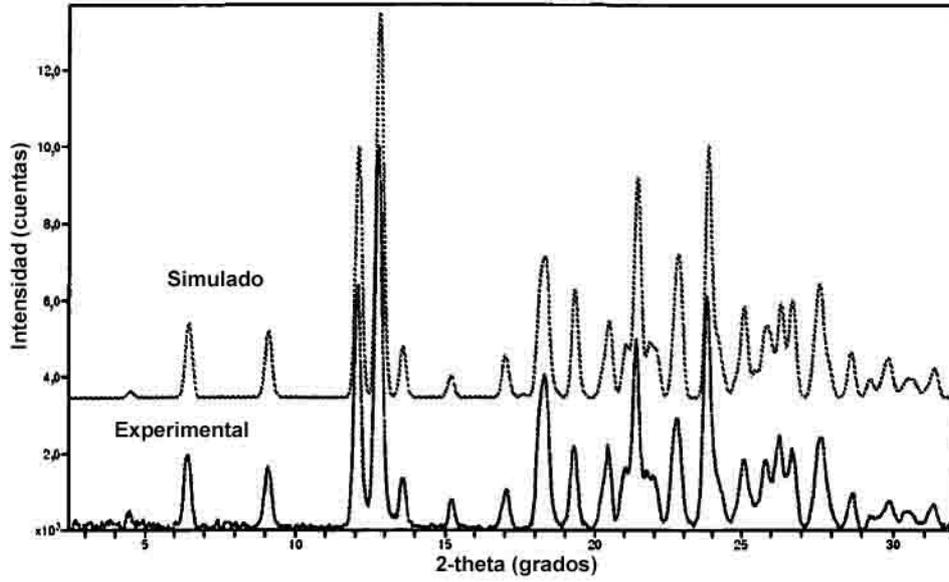


Figura 16

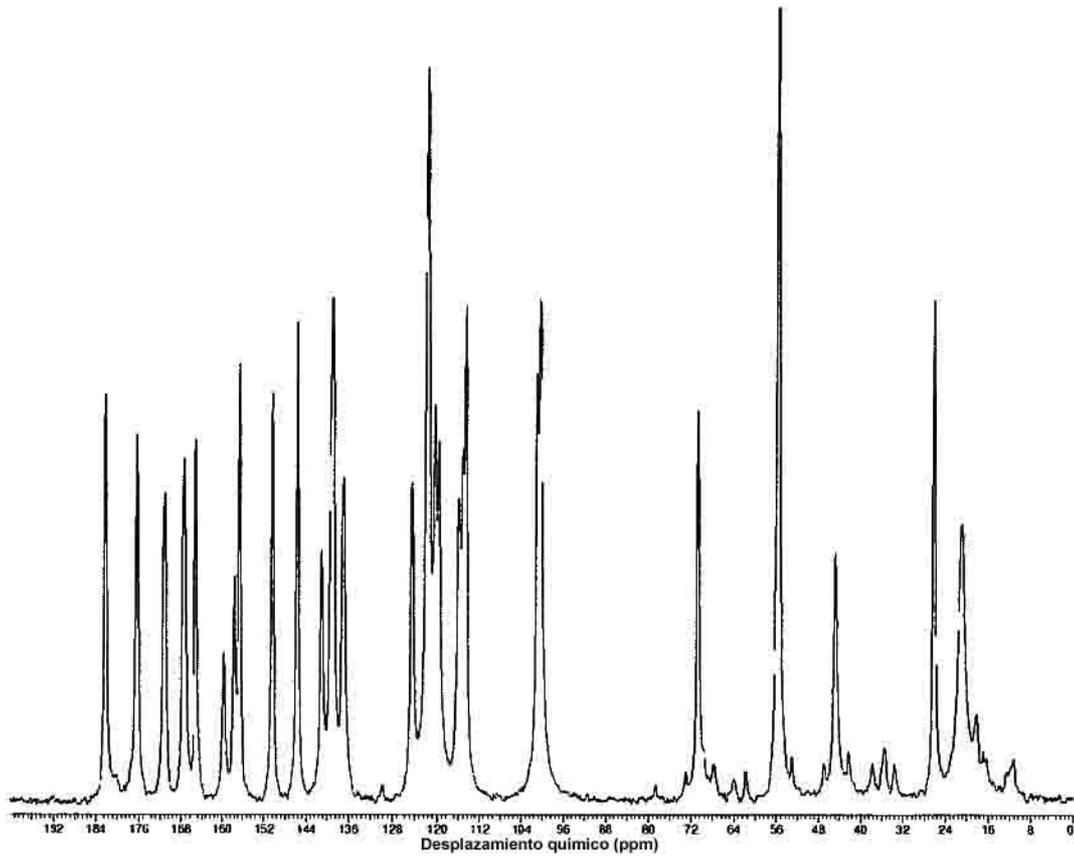


Figura 17

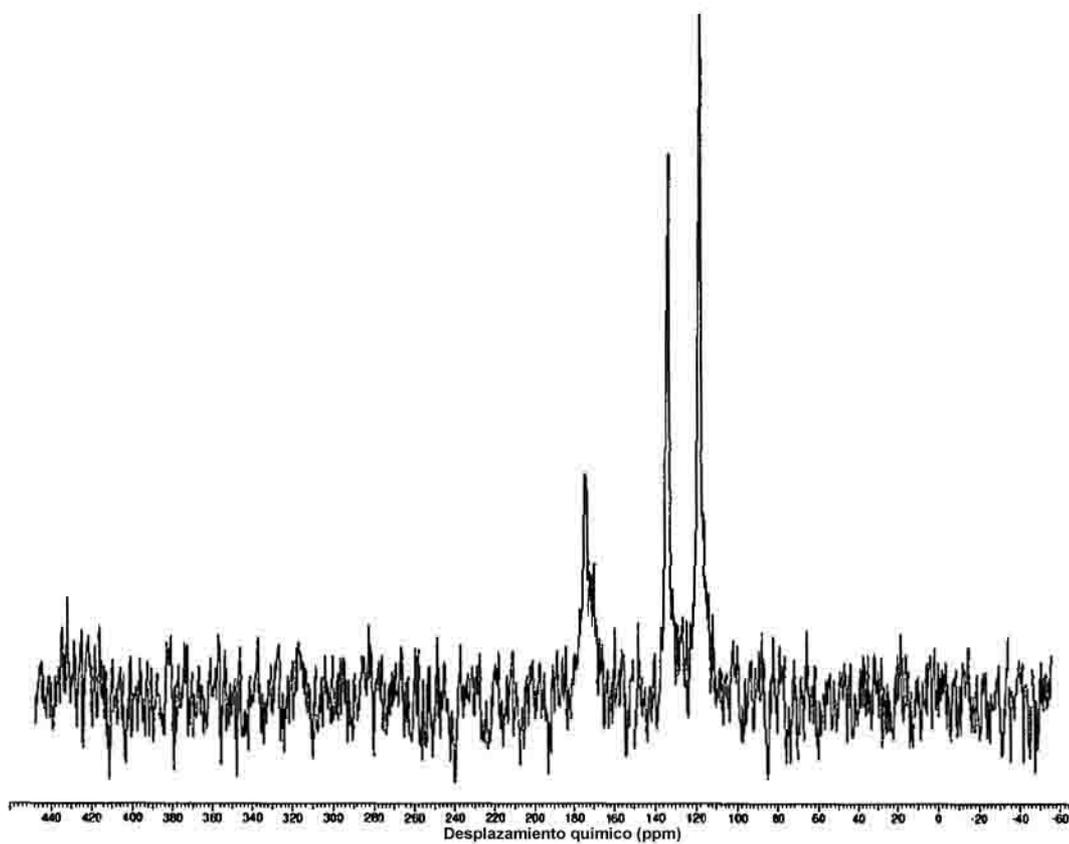


Figura 18

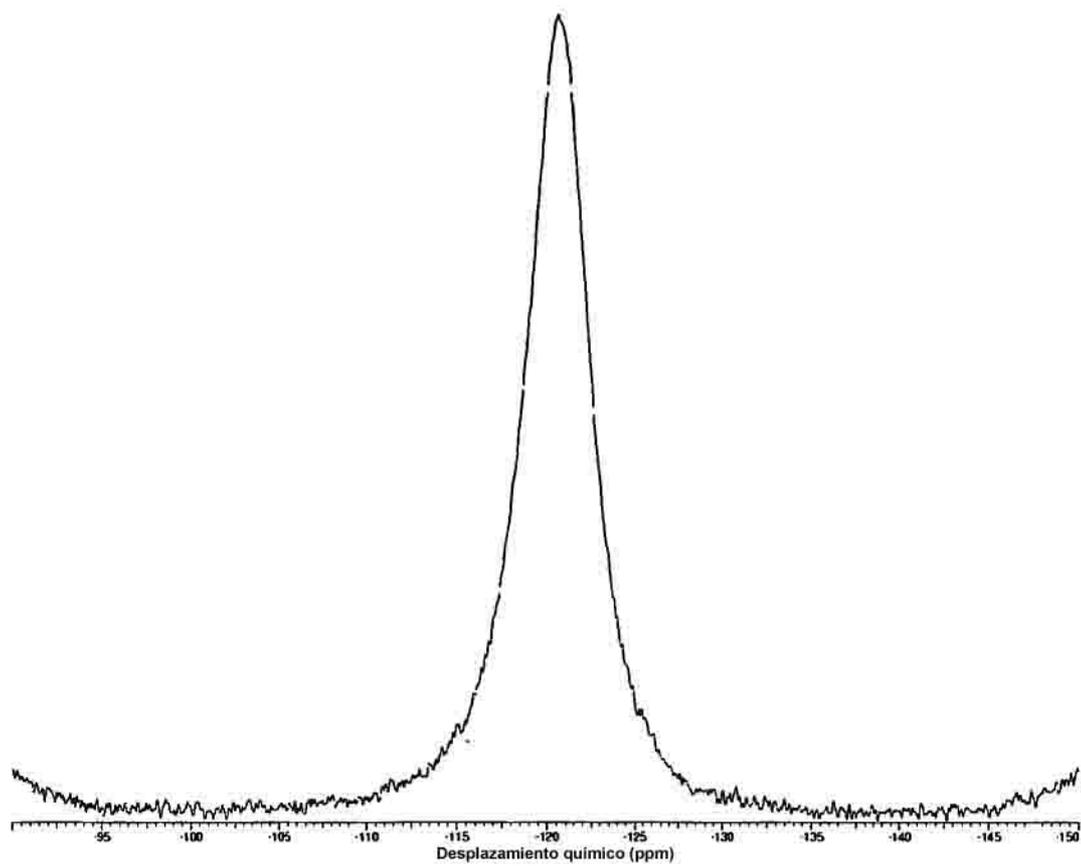


Figura 19

TGA

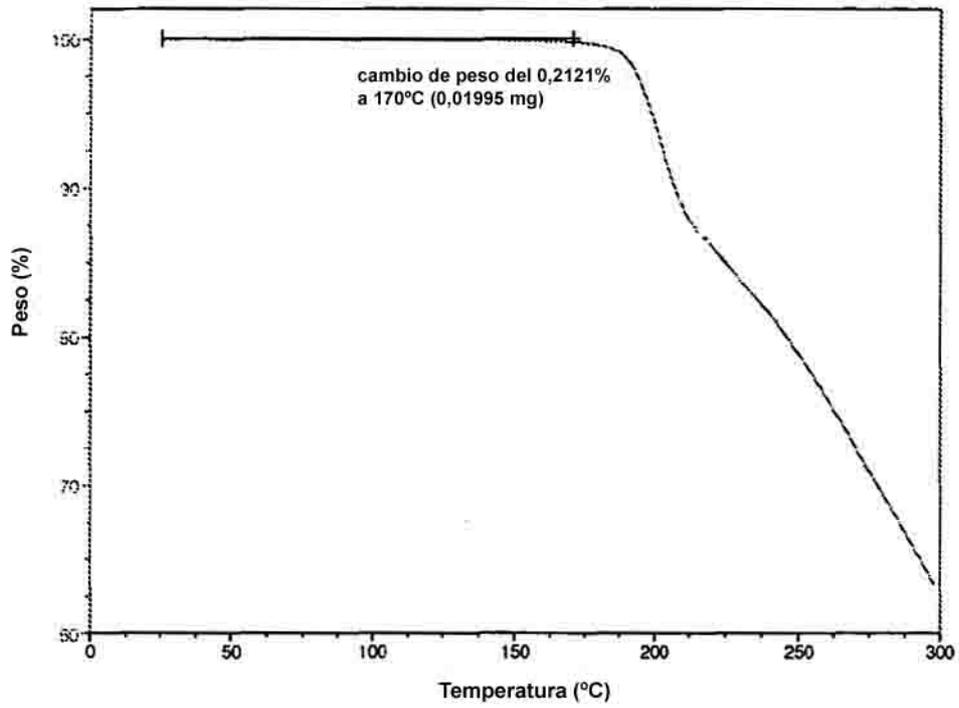


Figura 20

DSC

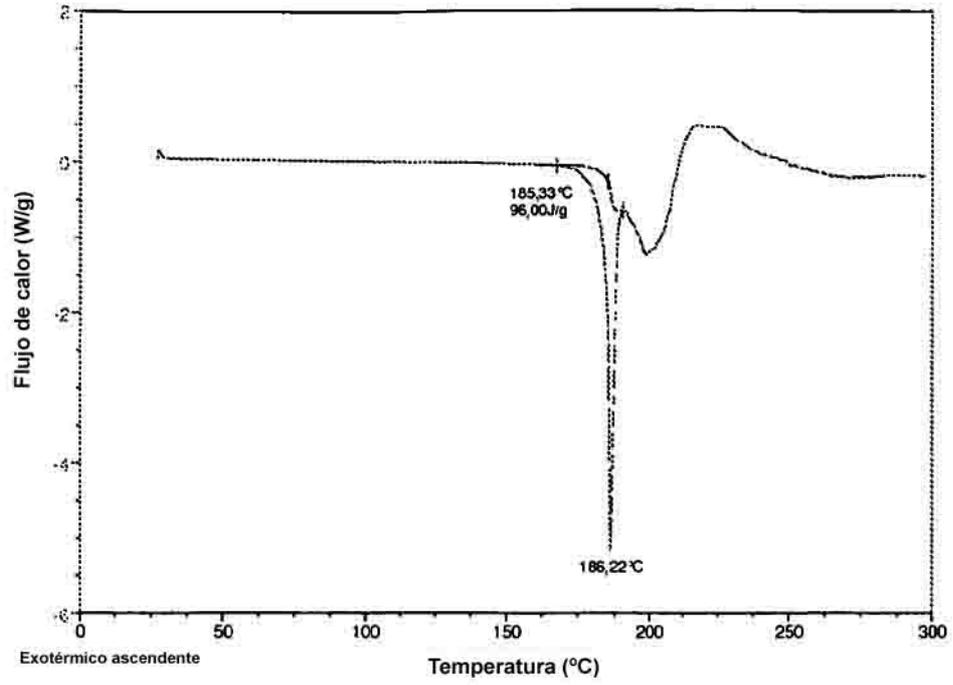


Figura 21

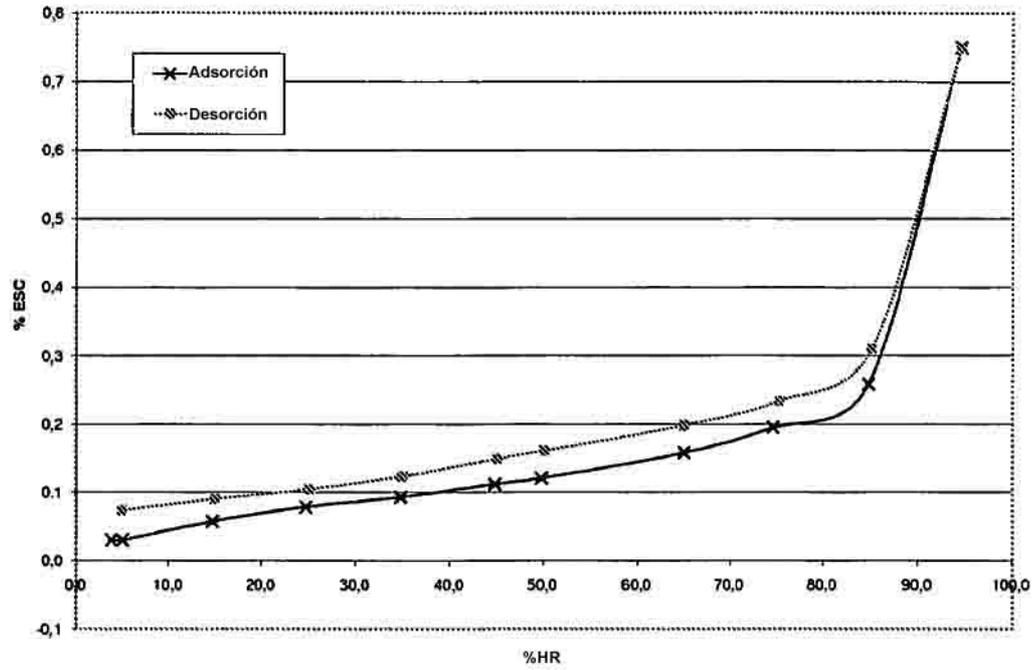


Figura 22

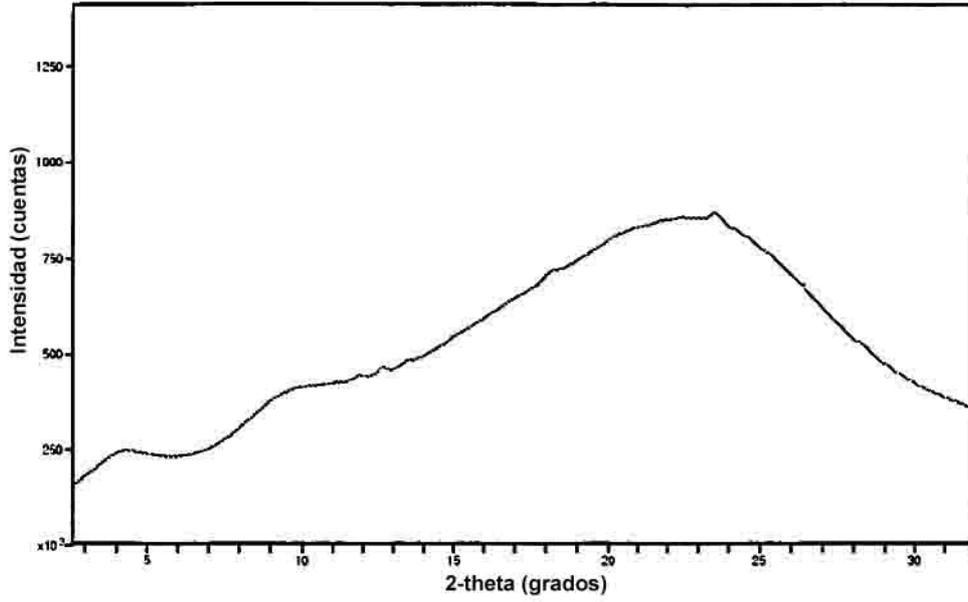


Figura 23

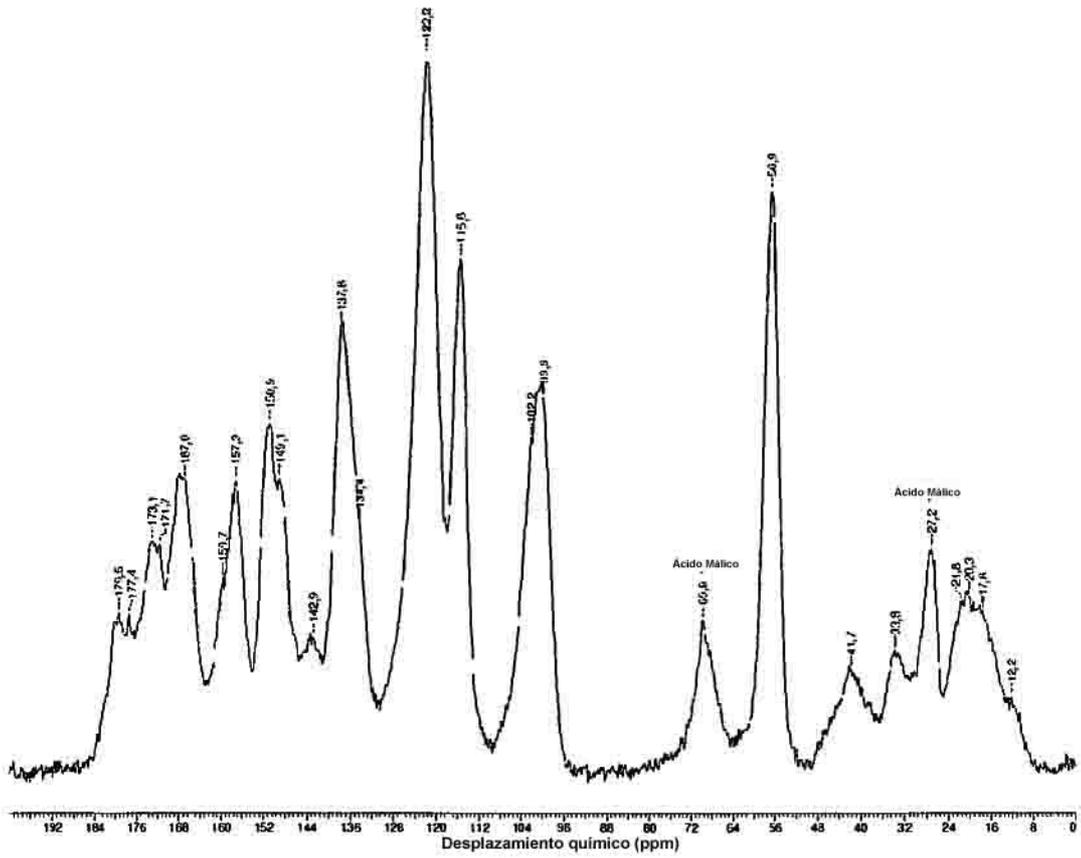


Figura 24

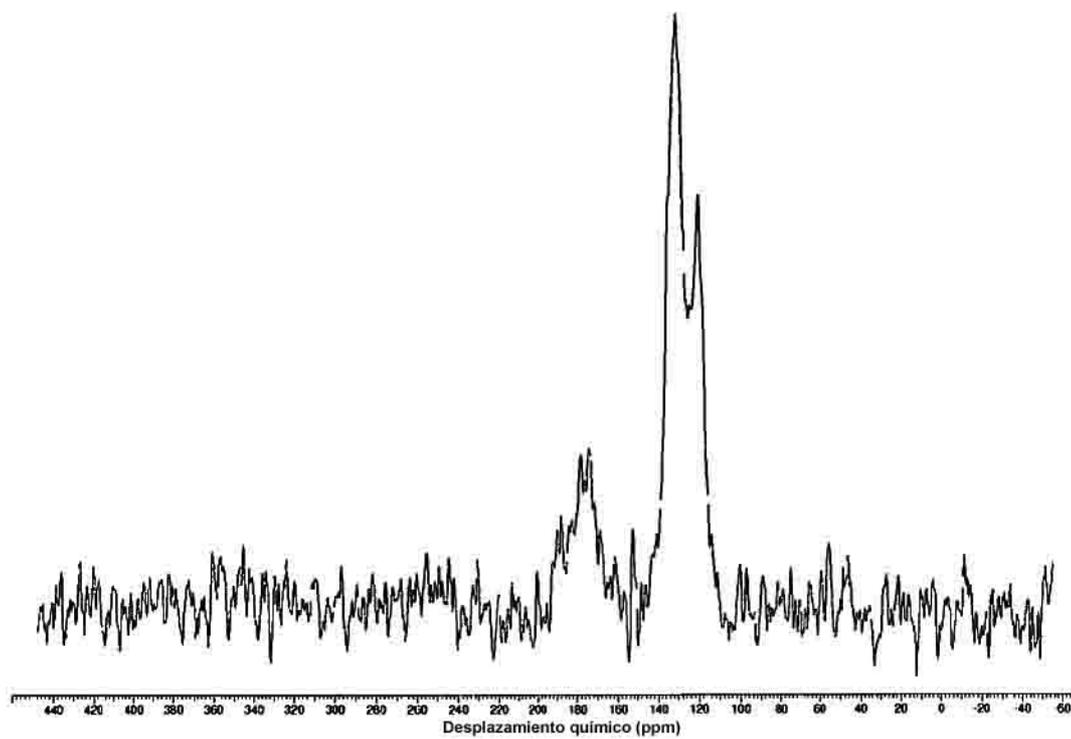


Figura 25

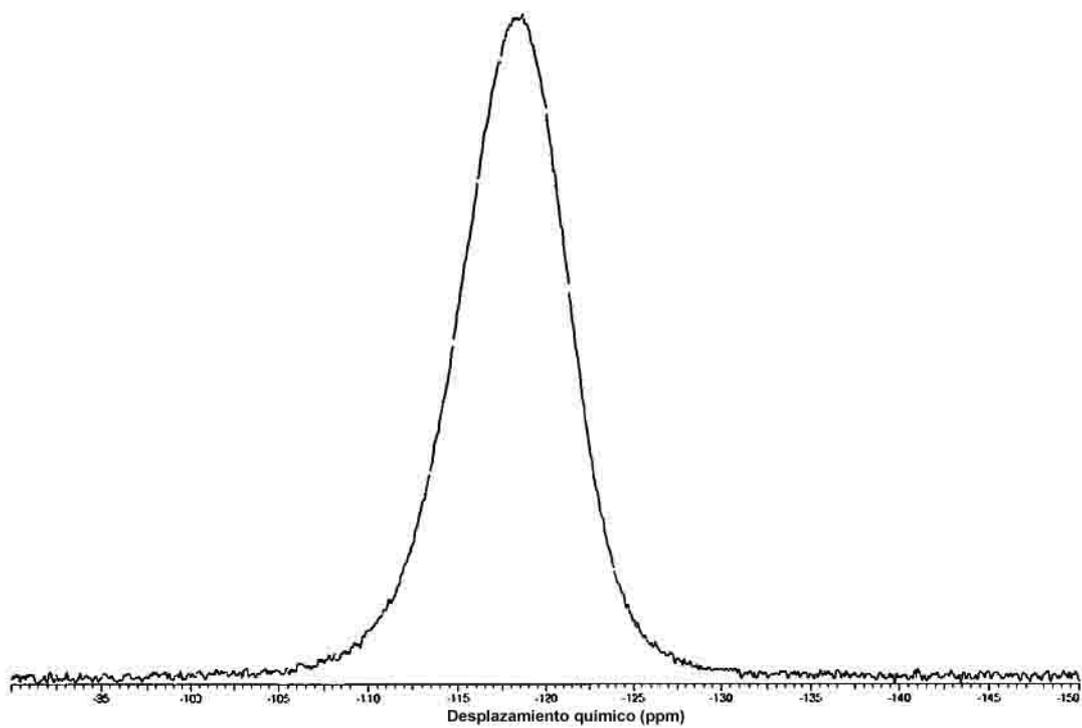


Figura 26

DSC

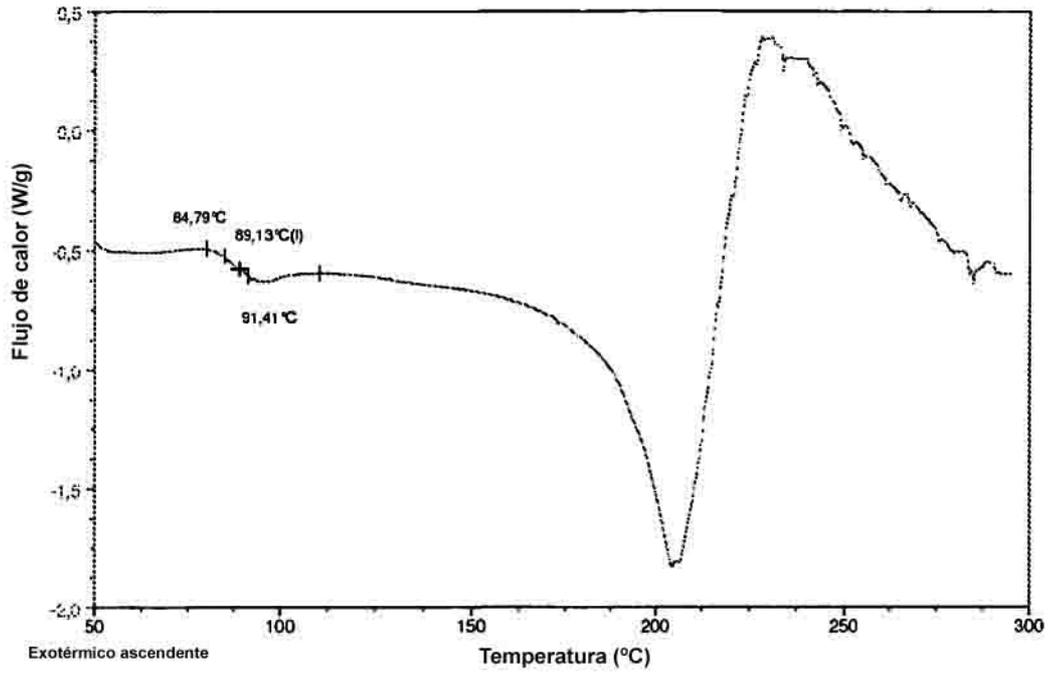


Figura 27

