

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 358**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/81** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2007 E 07818583 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 2097381**

54 Título: **4-[4-([4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato**

30 Prioridad:

**11.10.2006 EP 06021296**

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

**30.10.2013**

73 Titular/es:

**BAYER HEALTHCARE LLC (100.0%)  
555 White Plains Road  
Tarrytown, NY 10591, US**

72 Inventor/es:

**GRUNENBERG, ALFONS;  
STIEHL, JUERGEN;  
TENBIEG, KATHARINA y  
KEIL, BIRGIT**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 427 358 T3**

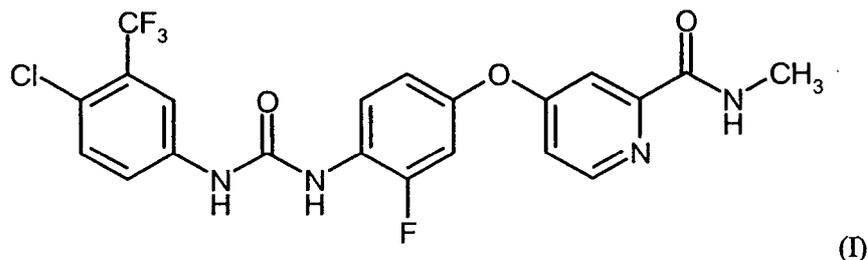
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

4-[4-({[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato

5 La presente invención se refiere a 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que lo comprenden y a su uso en el combate de trastornos.

La 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida se menciona en el documento WO 2005/009961 y corresponde al compuesto de la fórmula (I):

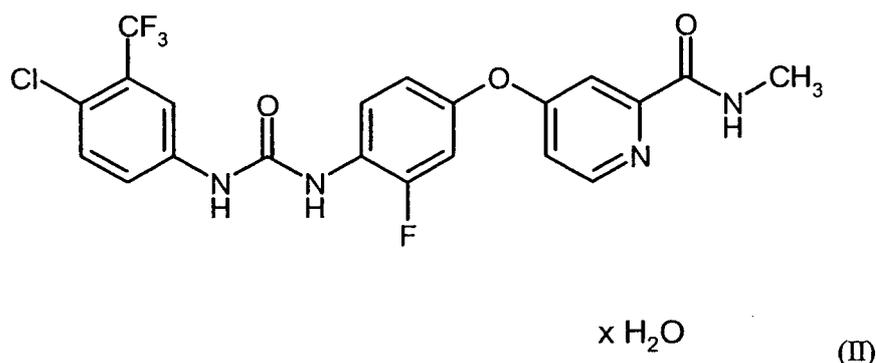


10 El documento WO 2005/009961 describe el compuesto de fórmula (I) como un inhibidor de la enzima Raf quinasa que puede usarse para el tratamiento de trastornos en los que la angiogénesis y/o la hiperproliferación juegan un papel importante, por ejemplo en el crecimiento tumoral y en el cáncer.

15 El documento WO 2006/026500 describe una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida del compuesto de fórmula (I), incluidos sus solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables, en una forma genérica.

El compuesto de la fórmula (I) se prepara de la manera descrita en el documento WO 2005/009961 y corresponde al polimorfo que a continuación se denomina polimorfo I, que tiene un punto de fusión de 186–206°C, un difractograma de rayos X, espectro de IR, espectro Raman, espectro FIR, espectro NIR y un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido característicos (Tab. 2–7, Fig. 2–7).

20 La presente invención proporciona el compuesto de la fórmula (I) en la forma monohidrato que corresponde al compuesto de la fórmula (II):



25 El compuesto de la fórmula (II) contiene agua en una cantidad del 3,6% en peso. En comparación con el polimorfo I del compuesto de la fórmula (I), el compuesto de fórmula (II) tiene un difractograma de rayos X, espectro NIR, espectro FIR, espectro de IR, espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido y espectro Raman claramente diferenciables (Fig. 2–7).

Sorprendentemente, el compuesto de la fórmula (II) muestra una gran estabilidad en la fabricación de composiciones farmacéuticas.

30 El compuesto de la fórmula (II) de la invención se usa con alta pureza en formulaciones farmacéuticas. Por razones de estabilidad, una formulación farmacéutica comprende principalmente el compuesto de la fórmula (II) y ninguna fracción significativa de otra forma del compuesto de la fórmula (I), por ejemplo de otro polimorfo del compuesto de la fórmula (I). Preferiblemente, la composición farmacéutica contiene más del 90 por ciento en peso, más preferiblemente más del 95 por ciento en peso, del compuesto de la fórmula (II) en relación con la cantidad total del compuesto de la fórmula (II) presente en la composición.

- 5 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (II) y composiciones del mismo, para tratar trastornos hiperproliferativos en mamíferos. Esto comprende administrar a un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de la fórmula (II) de esta invención o composición del mismo, que sea eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen tumores sólidos, tales como cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus distintas metástasis. Los trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.
- Los ejemplos de cáncer de mama incluyen carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ y carcinoma lobular en situ.
- 10 Ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.
- Ejemplos de cánceres cerebrales incluyen glioma del tallo cerebral, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.
- 15 Tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen cáncer de próstata y de testículos. Tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen cáncer endometrial, del cuello del útero, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma del útero.
- Tumores del tracto digestivo incluyen cánceres anal, de colon, colorrectal, de esófago, de vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado y de las glándulas salivares.
- Tumores del tracto urinario incluyen cánceres de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter y de uretra.
- 20 Los cánceres oculares incluyen melanoma y retinoblastoma intraocular.
- Ejemplos de cánceres de hígado incluyen carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.
- 25 Cánceres de piel incluyen carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer cutáneo de células de Merkel y cáncer de piel no melanoma.
- Cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero sin limitación, cáncer laríngeo/hipofaríngeo/nasofaríngeo/orofaríngeo, y cáncer de labios y de la cavidad oral.
- Linfomas incluyen linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.
- 30 Sarcomas incluyen sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.
- Leucemias incluyen leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células pilosas.
- 35 Estos trastornos se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse mediante la administración de composiciones farmacéuticas de la presente invención.
- Basándose en técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, mediante ensayos convencionales de toxicidad y mediante ensayos farmacológicos convencionales para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, la dosificación eficaz de los compuestos de esta invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del ingrediente activo a administrar en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad farmacéutica empleados, la vía de administración, el periodo de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado y la naturaleza y extensión de la afección tratada.
- 40
- 45 La presente invención proporciona adicionalmente el uso del compuesto de la fórmula (II) para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente.

Combinación con otros agentes farmacéuticos:

- 50 El compuesto de la fórmula (II) de esta invención puede administrarse como único agente farmacéutico o junto con uno o más agentes farmacéuticos distintos, siempre que la combinación no provoque efectos adversos inaceptables. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (II) de esta invención puede combinarse con agentes antihiperproliferativos conocidos u otros agentes de indicación, y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos.
- Los agentes antihiperproliferativos opcionales que pueden añadirse a las composiciones incluyen, pero sin limitación, compuestos indicados en las pautas farmacológicas para la quimioterapia del cáncer en la 11<sup>a</sup> Edición del *Merck Index*, (1996), que se incorpora en este documento como referencia, tales como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomycin, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecano, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina
- 55

C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecano, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para el uso con las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, los compuestos reconocidos para el uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Novena Edición), editor Molinoff et al., publ. por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora en este documento como referencia, tales como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfano, dietilstilbestrol, 2', 2"-difluorodeoxicidina, docetaxel, eritrohidroxiniladenina, etinil estradiol, 5-fluorodeoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximasterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalan, mitotano, paclitaxel, pentostatina, L-aspartato de N-fosfonoacetilo (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para el uso con las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, otros agentes anticancerosos tales como epotilona y sus derivados, irinotecano, raloxifeno y topotecano.

15 En general, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos junto con un compuesto o composición de la presente invención servirá para:

(1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquier otro agente solo,

(2) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,

20 (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que se tolere bien en el paciente como menos complicaciones farmacológicas nocivas que las observadas con quimioterapias con agentes individuales y ciertas otras terapias combinadas,

(4) proporcionar un espectro más amplio de tipos de cáncer diferentes en mamíferos, especialmente en seres humanos,

25 (5) proporcionar una mayor velocidad de respuesta entre los pacientes tratados,

(6) proporcionar un tiempo de supervivencia más prolongado entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia convencionales,

(7) proporcionar un tiempo más prolongado para la progresión del tumor, y/o

30 (8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes para el cáncer producen efectos antagonistas.

"Combinación" significa, para los propósitos de la invención, no sólo una forma farmacéutica que contiene todos los componentes (denominadas combinaciones fijas), y envases de combinación que contienen los componentes separados unos de otros, sino también componentes que se administran simultánea o secuencialmente, siempre que se empleen para la profilaxis o tratamiento de la misma enfermedad.

35 Los ingredientes activos de la combinación de acuerdo con la invención pueden convertirse de una manera conocida en las formulaciones habituales, que pueden ser formulaciones líquidas o sólidas. Son ejemplos comprimidos, comprimidos recubiertos, píldoras, cápsulas, gránulos, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones.

40 Como la combinación de acuerdo con la invención se tolera bien y en algunos casos es eficaz incluso a bajas dosis, es posible una gran diversidad de variantes de formulación. Por lo tanto, una posibilidad es formular por separado los ingredientes activos individuales de la combinación de acuerdo con la invención. En este caso, no es absolutamente necesario que los ingredientes activos individuales se tomen al mismo tiempo; al contrario, la ingestión secuencial puede ser ventajosa para conseguir efectos óptimos. Con dicha administración por separado, es apropiado combinar las formulaciones de los ingredientes activos individuales, por ejemplo comprimidos o cápsulas, simultáneamente en un envase primario adecuado. En cada caso, los ingredientes activos están presentes en el envase primario en recipientes separados que pueden ser, por ejemplo, envases de tubos, botellas o blísteres. Dicho envasado por separado de los componentes en el conjunto de envases primarios también se denomina kit.

45 También son combinaciones fijas variantes de formulación adicionales que son adecuadas y preferidas para la combinación de acuerdo con la invención. "Combinación fija" pretende significar en este documento formas farmacéuticas en las que los componentes están presentes juntos en una proporción fija de cantidades. Dichas combinaciones fijas pueden estar, por ejemplo, en forma de soluciones orales, pero preferiblemente son preparaciones farmacéuticas orales sólidas, por ejemplo cápsulas o comprimidos.

#### Composiciones farmacéuticas:

55 Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la fórmula (II) de la presente invención. Estas composiciones pueden utilizarse para conseguir el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente que lo necesita. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita tratamiento para la afección o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están constituidas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (II) de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es cualquier vehículo que sea relativamente no tóxico

e inocho para un paciente a concentraciones coherentes con la actividad eficaz del ingrediente activo de manera que cualquier efecto secundario atribuible al vehículo no afecte negativamente a los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es la cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la afección particular que se trate. El compuesto de la fórmula (II) de la presente invención puede administrarse con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica usando cualquier forma de unidad farmacéutica convencional, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta o temporizada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y similares.

Para la administración oral, el compuesto de la fórmula (II) puede formularse en preparaciones sólidas o líquidas tales como una dispersión sólida, cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas, productos de fusión, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y puede prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas farmacéuticas unitarias sólidas pueden ser una cápsula, que puede ser del tipo de gelatina con cáscara dura o blanda convencional que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato cálcico y almidón de maíz.

En otra realización, el compuesto de la fórmula (II) de esta invención puede comprimirse con bases de comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, junto con aglutinantes tales como goma arábica, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a facilitar la disgregación y disolución del comprimido después de la administración, tales como almidón de patata, ácido alginico, almidón de maíz y goma guar, goma de tragacanto, goma arábica, lubricantes destinados a mejorar la fluidez de granulación de los comprimidos y para prevenir la adhesión del material de los comprimidos a las superficies de las matrices y los punzones de la máquina de preparación de comprimidos, por ejemplo talco, ácido esteárico o magnesio, estearato cálcico o de cinc, tintes, agentes colorantes y agentes saporíferos tales como menta, aceite de gaulteria o aroma de cereza, destinados a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para el uso en formas farmacéuticas líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, agente de suspensión o agente emulsionante. Pueden estar presentes otros materiales diversos en forma de recubrimientos o para modificar de otra manera la forma física de la unidad farmacéutica. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos.

Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes otros excipientes, por ejemplo los agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes descritos anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas que se encuentran en la naturaleza tales como goma arábica y goma de tragacanto, (2) fosfátidos que se encuentran en la naturaleza tales como semilla y lecitina de soja, (3) ésteres o ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saporíferos.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saporíferos; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, y un conservante, tal como metil y propil parabenos y agentes saporíferos y colorantes.

El compuesto de la fórmula (II) de esta invención también puede administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o intraperitoneal, en forma de presentaciones inyectables del compuesto en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol tal como etanol, isopropanol o hexadecil alcohol, glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, ésteres tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o un agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los aceites ilustrativos que pueden usarse en las formulaciones parenterales de esta invención son los de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, petrolato y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Son ésteres de ácidos grasos adecuados, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos, de amonio y trietanolamina de ácidos grasos y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasos, alcanolamidas de ácidos grasos y poli(oxietileno-oxipropileno)s o copolímeros de óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por

ejemplo, alquil- $\beta$ -aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención contendrán típicamente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso del ingrediente activo en solución. También pueden usarse ventajosamente conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que que tenga un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dicha formulación varía de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso. El tensioactivo puede ser un componente individual que tiene el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado.

Los tensioactivos ilustrativos usados en formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácidos grasos de polietileno sorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de peso molecular elevado de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuas inyectables estériles. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes de dispersión o humectantes adecuados tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectantes que pueden ser un fosfátido que se encuentra en la naturaleza tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial obtenido a partir de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial obtenido a partir de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Son diluyentes y disolventes que pueden emplearse, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro sódico y soluciones isotónicas de glucosa. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolventes o medios de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Una composición de la invención también puede administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas convencionales pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dicho material es, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención utiliza dispositivos de liberación transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la liberación de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.023.252, expedida el 11 de junio de 1991, incorporada en este documento como referencia). Dichos parches pueden construirse para liberación continua, pulsátil o según la demanda de agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para la administración parenteral incluyen formulaciones liposómicas, de microesferas poliméricas y de gel polimérico que se conocen en la técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente mediante un dispositivo de liberación mecánica. La construcción y uso de dispositivos de liberación mecánica para la liberación de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica. Las técnicas directas para administrar, por ejemplo, un fármaco directamente en el cerebro normalmente implican la colocación de un catéter de liberación de fármaco en el sistema ventricular del paciente para evitar la barrera hematoencefálica. Uno de estos sistemas de liberación implantable, usado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.011.472, expedida el 30 de abril de 1991.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden estar en forma de una dispersión sólida. La dispersión sólida puede ser una solución sólida, solución vítrea, suspensión vítrea, precipitación amorfa en un vehículo cristalino, compuesto o formación de complejo eutéctico o monotéctico y combinaciones de los mismos.

Un aspecto de la invención de particular interés es una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida, donde la matriz comprende un polímero farmacéuticamente aceptable, tal como polivinilpirrolidona, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, polialquilenglicol (es decir, polietilenglicol), hidroxialquil celulosa (es decir, hidroxipropil celulosa), hidroxialquil metil celulosa (es decir, hidroxipropil metil celulosa), carboximetil celulosa, carboximetil celulosa sódica, etil celulosa, polimetacrilatos, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, copolímero de alcohol vinílico/acetato de vinilo, glicéridos poliglicolizados, goma xantana, carragenano, quitosano, quitina, polidextrina, dextrina, almidón y proteínas.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida, donde la matriz comprende un azúcar y/o alcohol de azúcar y/o ciclodextrina, por ejemplo sacarosa, lactosa, fructosa, maltosa, rafinosa, sorbitol, lactitol, manitol, maltitol, eritritol, inositol, trehalosa, isomalt, inulina, maltodextrina, p-ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina o sulfobutil éter ciclodextrina.

Otros vehículos adecuados que son útiles en la formación de la matriz de la dispersión sólida incluyen, pero sin limitación, alcoholes, ácidos orgánicos, bases orgánicas, aminoácidos, fosfolípidos, ceras, sales, ésteres de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán y urea.

La dispersión sólida del compuesto de fórmula (II) en la matriz puede contener ciertos ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales, tales como tensioactivos, cargas, disgregantes, inhibidores de la recristalización, plastificantes, antiespumantes, antioxidantes, antiadherentes, modificadores del pH, deslizantes y lubricantes.

5 La dispersión sólida de la invención se prepara de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de dispersiones sólidas, tales como tecnología de fusión/fundido, extrusión por fusión en caliente, evaporación del disolvente (es decir, liofilización, secado por pulverización o formación de capas de polvo de gránulos), coprecipitación, tecnología de fluidos supercríticos y procedimiento giratorio electrostático.

10 Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición farmacéuticamente aceptables convencionales, denominados en general vehículos o diluyentes, según sea necesario o se desee. Pueden utilizarse procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones en formas farmacéuticas apropiadas. Dichos ingredientes y procedimientos incluyen los que se describen en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en este documento como referencia: Powell, M.F. *et al*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238–311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)–Part–1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324–349; y Nema, S. *et al*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166–171.

Los ingredientes farmacéuticos usados habitualmente que pueden utilizarse de forma apropiada para formular la composición para la vía de administración deseada incluyen:

20 **agentes acidificantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico y ácido nítrico);

**agentes alcalinizantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina y trolamina);

25 **adsorbentes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, celulosa en polvo y carbón activado);

**propulsores de aerosol** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dióxido de carbono, CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>CIC–CCIF<sub>2</sub> y CClF<sub>3</sub>);

**agentes de desplazamiento de aire** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, nitrógeno y argón);

30 **conservantes antifúngicos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno y benzoato sódico);

**conservantes antimicrobianos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

35 **antioxidantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, sulfoxilato de formaldehído sódico y metabisulfito sódico);

**materiales aglutinantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, polímeros de bloque, goma natural y sintética, poliacrílatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno–butadieno);

40 **agentes tamponantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metafosfato potásico, fosfato dipotásico, acetato sódico, citrato sódico anhidro y citrato sódico dihidrato)

**agentes vehiculantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, jarabe de goma arábica, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección de cloruro sódico bacteriostático y agua bacteriostática para inyección)

**agentes quelantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, edetato disódico y ácido edético)

45 **colorantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, Rojo FD&C N° 3, Rojo FD&C N° 20, Amarillo FD&C N° 6, Azul FD&C N° 2, Verde D&C N° 5, Naranja D&C N° 5, Rojo D&C N° 8, caramelo y rojo de óxido férrico);

**agentes clarificantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, bentonita);

**agentes emulsionantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, goma arábica, **cetomacrogol**, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);

50 **agentes de encapsulación** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, gelatina y ftalato de acetato de celulosa)

**saporíferos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainilina);

**humectantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, glicerol, propilenglicol y sorbitol);

**agentes de levigación** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite mineral y glicerina);

- aceites** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- bases de pomadas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilenglicol, petrolato, petrolato hidrófilo, pomada blanca, pomada amarilla y pomada de agua de rosas);
- 5 **potenciadores de la penetración (liberación transdérmica)** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, monohidroxi o polihidroxi alcoholes, alcoholes mono- o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas)
- plastificantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ftalato de dietilo y glicerol);
- 10 **disolventes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- agentes reforzantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, alcohol cetílico, cera de ésteres de cetilo, cera microcristalina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- 15 **bases de supositorios** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- tensioactivos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato sódico y mono-palmitato de sorbitán);
- agentes de suspensión** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, agar agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum);
- 20 **agentes edulcorantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);
- antiadherentes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio y talco);
- 25 **aglutinantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, goma arábica, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar comestible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinil pirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);
- diluyentes para cápsulas y comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fosfato cálcico dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato sódico, fosfato sódico, sorbitol y almidón);
- 30 **agentes de recubrimiento de comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, glucosa líquida, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y goma laca);
- excipientes de compresión directa para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fosfato cálcico dibásico);
- 35 **disgregantes de comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, polivinilpirrolidona reticulada, alginato sódico, almidón glicolato sódico y almidón);
- deslizantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);
- 40 **lubricantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, estearato cálcico, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);
- opacificantes para comprimidos/cápsulas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dióxido de titanio);
- agentes de pulido para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cera camauba y cera blanca);
- agentes espesantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cera de abejas, cetil cetílico y parafina);
- agentes tonificantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dextrosa y cloruro sódico);
- 45 **agentes para aumentar la viscosidad** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinil pirrolidona, alginato sódico y tragacanto); y
- agentes humectantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, heptadecaetilenol oxietanol, lecitina, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietileno sorbitol y estearato de polioxietileno).
- 50 Se cree que un especialista en la técnica, utilizando la información anterior, puede utilizar la presente invención en su máxima extensión. Sin embargo, lo siguiente son ejemplos de formulación farmacéutica que pueden usarse en el procedimiento de la presente invención. Sólo tienen fines ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ningún modo.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden ilustrarse como sigue:

**Solución Estéril IV:** Una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención se prepara usando agua inyectable estéril, y el pH se ajusta si es necesario. La solución se diluye para la administración a 1 – 2 mg/ml con dextrosa estéril al 5% y se administra como una infusión IV durante 60 minutos.

5 **Polvo liofilizado para administración IV:** Puede prepararse una preparación estéril con (i) 100 – 1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) 32 – 327 mg/ml de citrato sódico y (iii) 300 – 3000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina inyectable estéril o dextrosa al 5% a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5% hasta 0,2 – 0,4 mg/ml, y se administra en embolada IV o por infusión IV durante 15–60 minutos.

10 **Suspensión intramuscular:** Para inyección intramuscular, puede prepararse la siguiente solución o suspensión:

50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de esta invención

5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica

4 mg/ml de TWEEN 80

9 mg/ml de cloruro sódico

15 9 mg/ml de alcohol bencílico

**Cápsulas de Cáscara Dura:** Se preparan un gran número de cápsulas individuales cargando cápsulas de gelatina de dos piezas convencionales cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

20 **Cápsulas de Gelatina Blandas:** Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de semilla de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina molida para formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El ingrediente activo puede disolverse en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla de medicina miscible en agua.

25 **Comprimidos:** Se preparan un gran número de comprimidos por procedimientos convencionales de manera que la monodosis contenga 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para mejorar el sabor, potenciar la elegancia y estabilidad o retardar la absorción.

30 **Comprimidos/Cápsulas de Liberación Inmediata:** Éstas son formas farmacéuticas oral sólidas preparadas por procedimientos convencionales y nuevos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para la inmediata disolución y liberación de la medicación. El ingrediente activo se mezcla en un líquido que contiene un ingrediente tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos solidifican en comprimidos o comprimidos encapsulados sólidos por técnicas de liofilización y extracción en estado sólido. Los compuestos de fármaco pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos o componentes efervescentes para producir matrices porosas deseadas para la liberación inmediata, sin necesidad de agua.

Dosificación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención:

Basándose en técnicas de laboratorio convencionales para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, por medio de ensayos de toxicidad convencionales y por medio de ensayos farmacológicos convencionales para la determinación del tratamiento de afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y por medio de la comparación de estos resultados con los resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, la dosificación eficaz de los compuestos de esta invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del ingrediente activo a administrar en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto particular y unidad farmacéutica empleados, la vía de administración, el periodo de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado y la naturaleza de la afección tratada.

La cantidad total del ingrediente activo a administrar variará generalmente de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, y preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal al día. Una dosificación individual puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg de ingrediente activo, y puede administrarse una o más veces al día. La dosificación diaria para administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión, será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario será preferiblemente de 0,1 a 200 mg administrados entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica es preferiblemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación de inhalación diario será preferiblemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, la pauta de dosificación inicial y de continuación específica para cada paciente variará de acuerdo con la naturaleza y gravedad de la afección tal como determinará el médico que realice el diagnóstico, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y estado general del paciente, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción del fármaco, combinaciones de fármacos y similares. El modo de tratamiento deseado y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o

éster o composición del mismo pueden determinarse por los especialistas en la técnica usando ensayos de tratamiento convencionales.

#### Procedimiento para la preparación:

5 La invención proporciona además un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (II) por disolución del compuesto de la fórmula (I) por ejemplo en el polimorfo I, obtenido como se describe en el documento WO 2005/009961, en un disolvente inerte y añadiendo agua hasta que precipita el compuesto de la fórmula (II). El compuesto de la fórmula (II) se obtiene de esta manera.

10 Asimismo, la invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (II) suspendiendo el compuesto de la fórmula (I) por ejemplo en el polimorfo I, obtenido como se describe en el documento WO 2005/009961, en un disolvente acuoso y después agitando o sacudiendo hasta que se consigue el grado de conversión deseado. Los cristales se aíslan y se secan. El compuesto de la fórmula (II) se obtiene de esta manera.

15 Son disolventes inertes adecuados alcoholes inferiores, por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, 1-pentanol o cetonas tales como acetona, o alcanos tales como n-pentano, ciclopentano, n-hexano, ciclohexano o tetrahidrofurano, o acetonitrilo, o tolueno, o acetato de etilo, o 1,4-dioxano o mezclas de los disolventes mencionados, o mezclas de los disolventes mencionados con agua. Se da preferencia a acetona, metanol, etanol y mezclas de los disolventes mencionados.

Se da preferencia a la preparación del compuesto de la fórmula (II) disolviendo el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, obtenido como se describe en el documento WO 2005/009961, en etanol y añadiendo agua hasta que precipita el compuesto de la fórmula (II). El compuesto de la fórmula (II) se obtiene de esta manera.

20 Asimismo, se da preferencia a la preparación del compuesto de la fórmula (II) suspendiendo el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, obtenido como se describe en el documento WO 2005/009961, en un disolvente acuoso y después agitando o sacudiendo hasta que se consigue el grado de conversión a una temperatura de 25°C. Los cristales se aíslan y se secan. El compuesto de la fórmula (II) se obtiene de esta manera.

25 Los procedimientos se realizan generalmente a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible trabajar a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kPa).

Se cree que un especialista en la técnica, usando la información anterior e información disponible en la técnica, puede utilizar la presente invención en su máxima extensión.

30 Los datos en peso en los ensayos y ejemplos que se muestran a continuación son, a menos que se indique otra cosa, porcentajes en peso; partes son partes en peso. Los datos de proporciones de disolventes, de proporciones de dilución y de concentración de soluciones líquido/líquido se basan, en cada caso, en volumen.

#### Ejemplos de trabajo

35 Los termogramas se obtienen usando un calorímetro de exploración diferencial DSC 7 o Piris-1 y un analizador termogravimétrico TGA 7 de Perkin-Elmer. Los difractogramas de rayos X (Fig. 2), se registran en un difractómetro de transmisión Stoe. Los espectros IR, FIR, NIR y Raman (Fig. 3, 4, 5, y 6), se registran usando espectrómetros de Fourier IFS 66v (IR, FIR), IFS 28/N (NIR) y RFS 100 (Raman) de Bruker. Los espectros de RMN de <sup>13</sup>C (Fig. 7) en estado sólido se registran usando el espectrómetro de RMN DRX400 de Bruker.

#### Ejemplo 1: Preparación de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato

##### Ejemplo 1.1

40 Se disuelven 400 mg de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida en el polimorfo I, preparado como se describe en el documento WO 2005/009961, en acetona y la solución se filtra. A un cuarto del filtrado se le añade agua hasta que se produce la precipitación. El precipitado se filtra y se seca a temperatura ambiente con humedad ambiental. La muestra se ensaya gravimétricamente y corresponde al compuesto del título.

##### Ejemplo 1.2

45 Se disuelven 400 mg de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida en el polimorfo I, preparado como se describe en el documento WO 2005/009961, en 50 ml de etanol y la solución se filtra. Un cuarto de la solución se pone en el congelador para la cristalización a aproximadamente -20°C hasta que el disolvente se evapora. El residuo se ensaya por difracción de rayos X y corresponde al compuesto del título.

##### Ejemplo 1.3

55 Se suspenden 100 mg de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida en el polimorfo I, preparado como se describe en el documento WO 2005/009961, en 2 ml de una mezcla de acetonitrilo-agua (1:1) y se agitan a 25°C. Después de una semana, la suspensión se filtra y el residuo se seca a temperatura ambiente y a humedad ambiental. El residuo se ensaya gravimétricamente y corresponde al compuesto del título.

## Ejemplo 1.4

5 Se suspenden 100 mg de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida en el polimorfo I, preparado como se describe en el documento WO 2005/009961, en 2 ml de una mezcla de tetrahidrofurano-agua (1:1) y se agitan a 10°C. Después de dos semanas, la suspensión se filtra y el residuo se seca a temperatura ambiente y a humedad ambiental. El residuo se ensaya por difracción de rayos X y corresponde al compuesto del título.

Tab. 1: Calorimetría de Exploración Diferencial y Termogravimetría

	Monohidrato	Polimorfo I
Punto de Fusión [°C]	–	186–206
Pérdida de masa [% en peso]	3,6	<0,4

Tab. 2: Difracción de rayos X

Máximos de pico [2 Theta]	
Monohidrato	Polimorfo I
5,9	7,2
8,1	7,3
9,5	8,6
11,8	10,7
14,9	11,5
16,2	12,1
16,7	13,4
17,2	13,6
17,7	14,0
18,6	14,5
19,0	14,8
20,5	15,6
20,8	16,0
21,2	16,5
22,0	17,2
22,2	18,6
22,4	18,8
22,8	19,1
23,1	19,8
23,7	20,1
24,1	20,2
24,3	20,4
24,7	21,8
24,9	22,9

(Continuación)

26,0	23,5
26,2	23,8
26,3	24,2
27,1	24,9
27,2	25,2
27,6	25,9
27,8	26,0
28,7	26,4
29,2	26,6
30,8	27,2
	27,4
	28,2
	29,1
	29,4
	30,4
	30,9
	31,6
	32,7
	33,0
	33,4
	35,1
	35,3
	35,8
	36,1
	36,6
	37,3

Tab. 3: Espectroscopía de IR

Máximos de pico [ $\text{cm}^{-1}$ ]	
Monohidrato	Polimorfo I
509	512
536	535
577	563

(Continuación)

648	572
662	654
694	722
710	744
723	785
749	811
792	836
807	871
817	880
839	906
852	970
863	996
884	1030
900	1044
914	1108
964	1116
997	1131
1029	1143
1102	1151
1123	1176
1146	1207
1162	1233
1192	1246
1225	1261
1247	1300
1256	1317
1266	1336
1298	1416
1311	1431
1323	1471
1336	1487
1411	1506
1431	1546

(Continuación)

1469	1572
1485	1596
1498	1657
1544	1720
1573	3077
1591	3255
1609	3306
1656	3350
1716	3389
3108	
3252	
3375	

Tab. 4: Espectroscopía Raman

Máximos de pico [ $\text{cm}^{-1}$ ]	
Monohidrato	Polimorfo I
85	85
116	105
146	151
176	213
186	245
228	317
241	340
281	352
318	375
356	397
385	438
443	457
541	465
564	551
649	659
661	691
698	701
750	746

(Continuación)

793	786
807	811
844	849
861	921
920	970
997	997
1031	1030
1103	1099
1116	1111
1128	1116
1258	1209
1267	1261
1290	1284
1313	1300
1336	1314
1410	1336
1501	1405
1556	1427
1573	1504
1592	1541
1610	1597
1628	1613
1715	1657
2951	1717
3069	2951
3104	3071
	3090

Tab. 5: Espectroscopía FIR

Máximos de pico [ $\text{cm}^{-1}$ ]	
Monohidrato	Polimorfo I
109	99
134	117
153	155
172	166
191	187
239	207
265	217
307	231
318	241
353	263
364	297
384	306
403	318
431	329
441	341
453	367
461	375
485	396
	438
	454
	463

Tab. 6: Espectroscopía NIR

Máximos de pico [ $\text{cm}^{-1}$ ]	
Monohidrato	Polimorfo I
4097	4041
4221	4098
4512	4190
4584	4230
4660	4296
4784	4414
4906	4542

(Continuación)

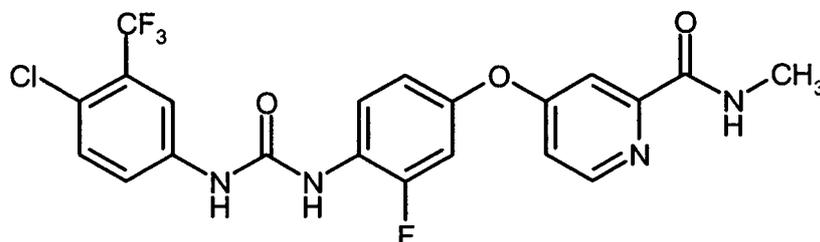
5127	4604
6025	4681
6605	4808
	4924
	6033
	6632
	8858

Tab. 7: Espectroscopía de RMN de <sup>13</sup>C en estado sólido

Máximos de pico [ppm]	
Monohidrato	Polimorfo I
28	25
110	105
115	112
117	116
121	121
126	125
133	127
139	131
151	139
167	149
	150
	152
	166

## REIVINDICACIONES

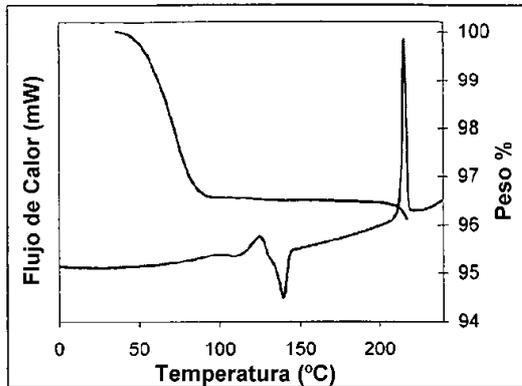
1. Un compuesto de la fórmula (II)



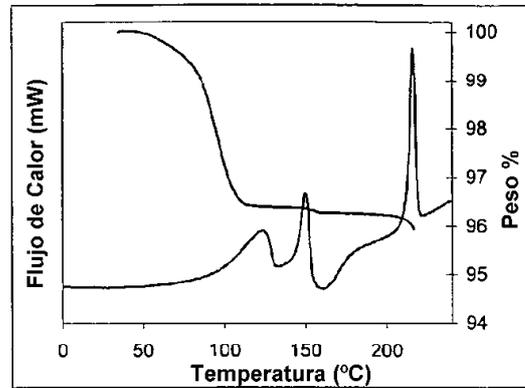
x H<sub>2</sub>O (II)

2. El compuesto de la reivindicación 1, que muestra en la difracción de rayos X un máximo de pico a ángulo 2 Theta de 21,2.
3. El compuesto de la reivindicación 1, que muestra en el espectro FIR un máximo de pico a 353 cm<sup>-1</sup>.
4. Un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende disolver 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida y añadir agua hasta la precipitación.
5. La preparación del compuesto de la fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende suspender 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida en un disolvente acuoso y después agitar o sacudir hasta que se produce la conversión en el compuesto de la fórmula (II).
6. Un compuesto de la fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.
7. Un compuesto de la fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento de tumores sólidos, linfomas, sarcomas, leucemias, cánceres de mama, del tracto respiratorio, del cerebro, de órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de la cabeza y el cuello, de tiroides y/o de paratiroides.
8. El uso del compuesto de la fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.
9. El uso de la reivindicación 8 para el tratamiento de tumores sólidos, linfomas, sarcomas, leucemias, cánceres de mama, del tracto respiratorio, del cerebro, de los órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de la cabeza y el cuello, de tiroides y/o de paratiroides.
10. Una composición farmacéutica que comprende principalmente el compuesto de la fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, ninguna fracción significativa de otra forma de 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida y uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 que contiene más del 90 por ciento en peso del compuesto de la fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en relación con la cantidad total del compuesto de la fórmula (II) presente en la composición.
12. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11 para el tratamiento de trastornos.
13. Una combinación que comprende el compuesto de la fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y uno o más agentes farmacéuticos distintos.
14. La combinación de la reivindicación 13 en la que el uno o más agentes farmacéuticos distintos son agentes citotóxicos, inhibidores de transducción de señal, agentes anticancerosos o antieméticos.
15. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 que comprende uno o más agentes farmacéuticos distintos.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 en la que el uno o más agentes farmacéuticos distintos son agentes antihiperproliferativos, agentes citotóxicos, inhibidores de transducción de señal, agentes anticancerosos y/o antieméticos.

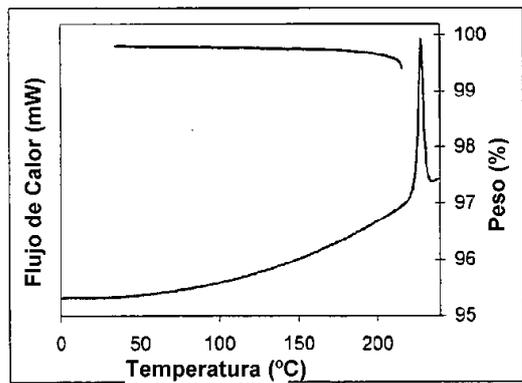
Fig 1: Termogramas DSC y TGA de 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato y polimorfo I



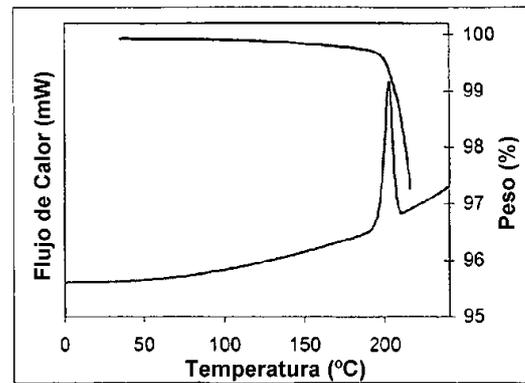
Monohidrato



Monohidrato



Polimorfo I



Polimorfo I

Fig. 2: Difractogramas de rayos X de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato (primero) y polimorfo I (segundo)

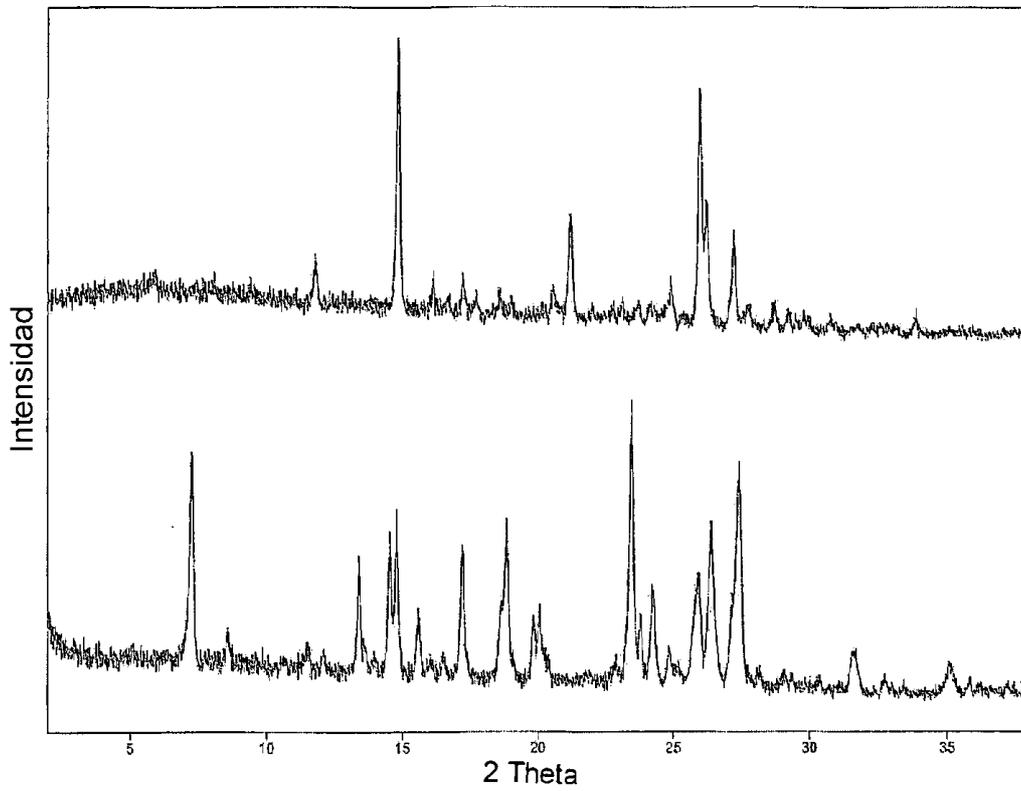


Fig. 3: Espectro de IR de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato (primero) y polimorfo I (segundo)

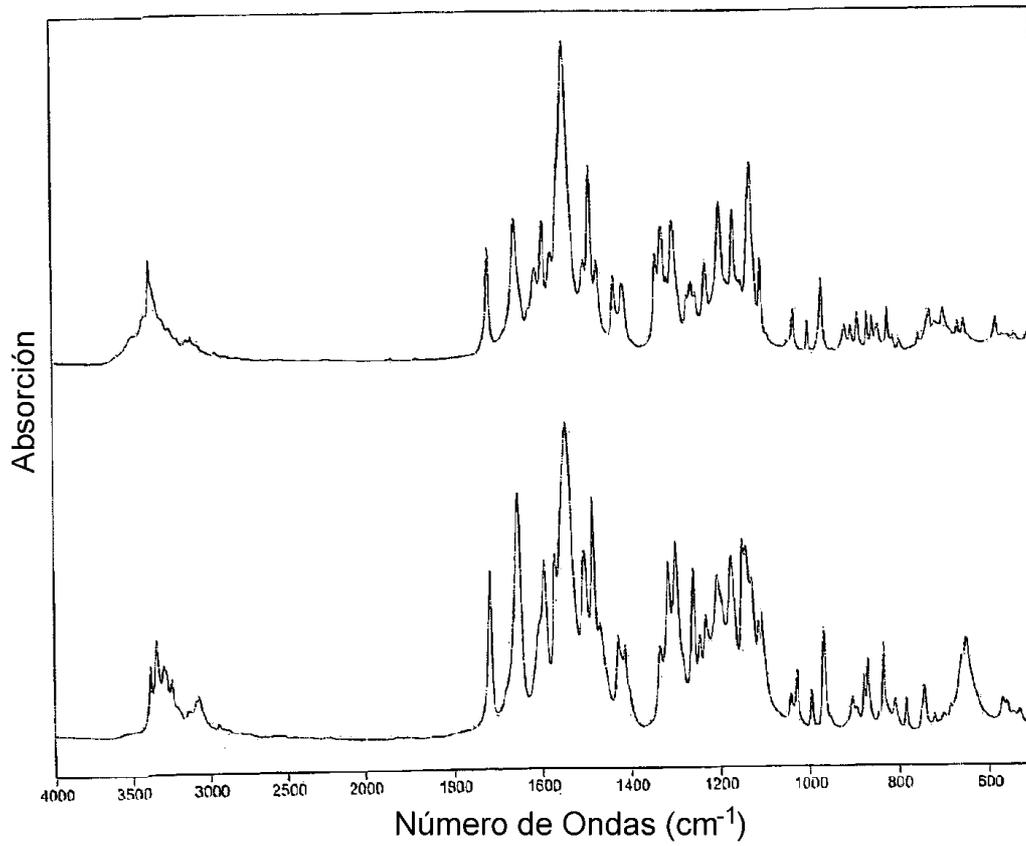


Fig. 4: Espectro Raman de 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato (primero) y polimorfo I (segundo)

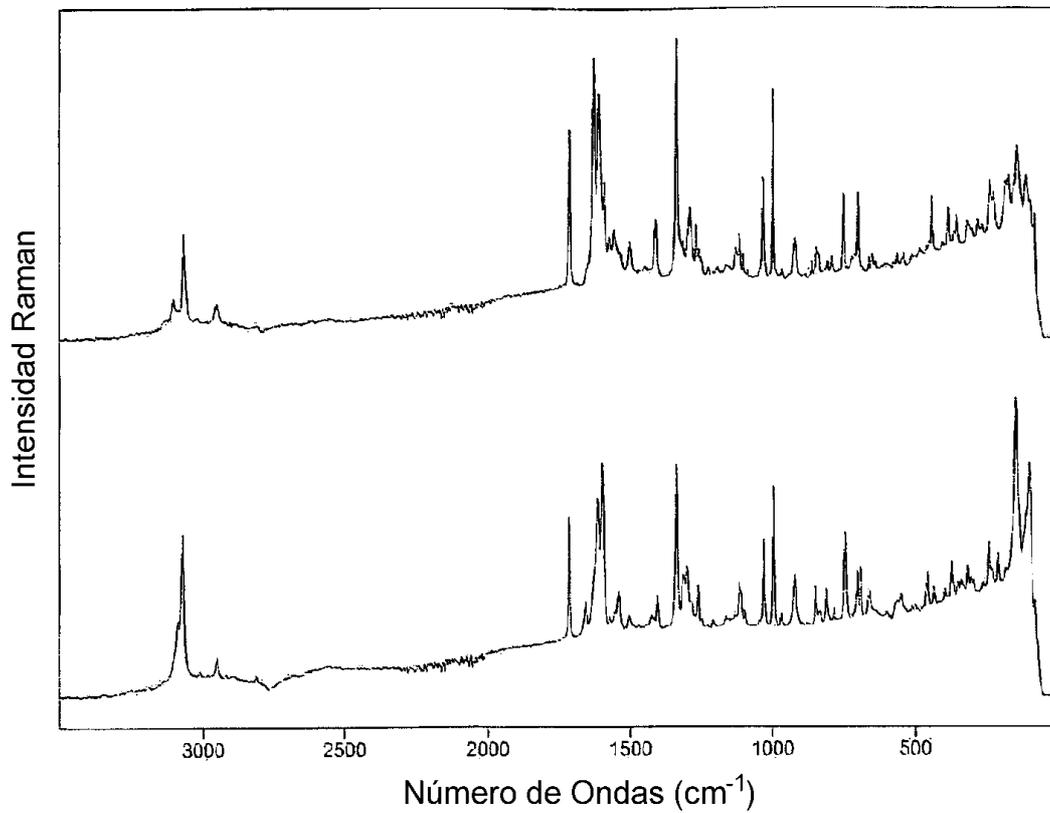


Fig. 5: Espectro FIR de 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato (primero) y polimorfo I (segundo)

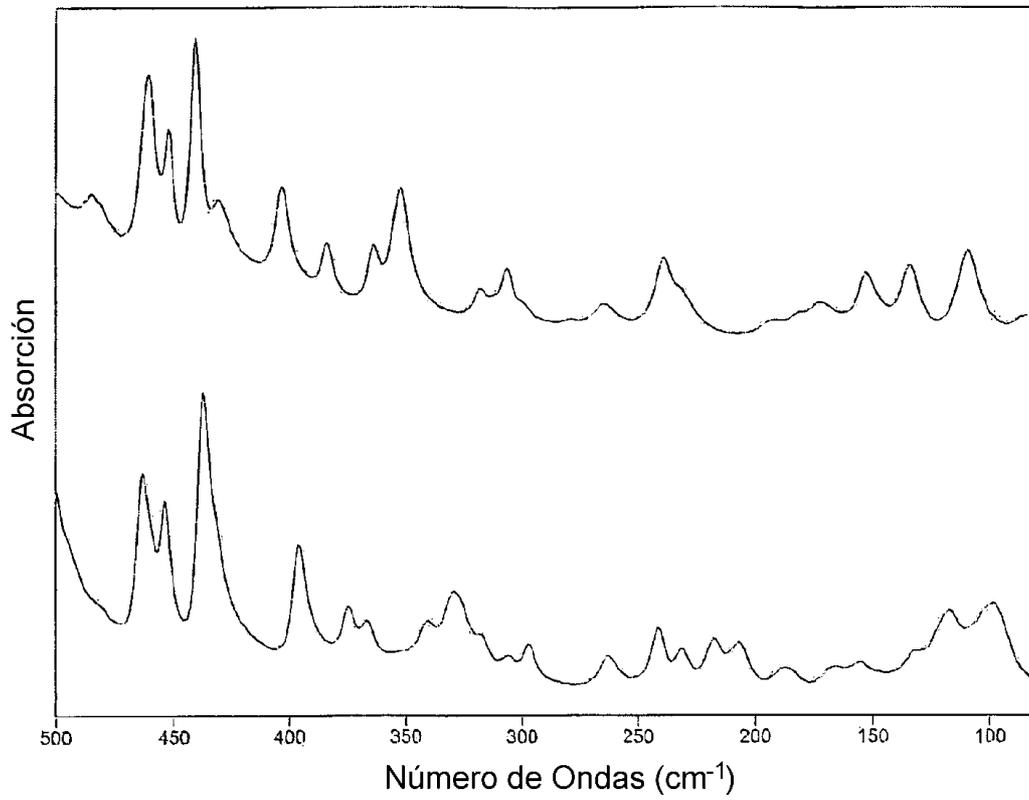


Fig. 6: Espectro NIR de 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato (primero) y polimorfo I (segundo)

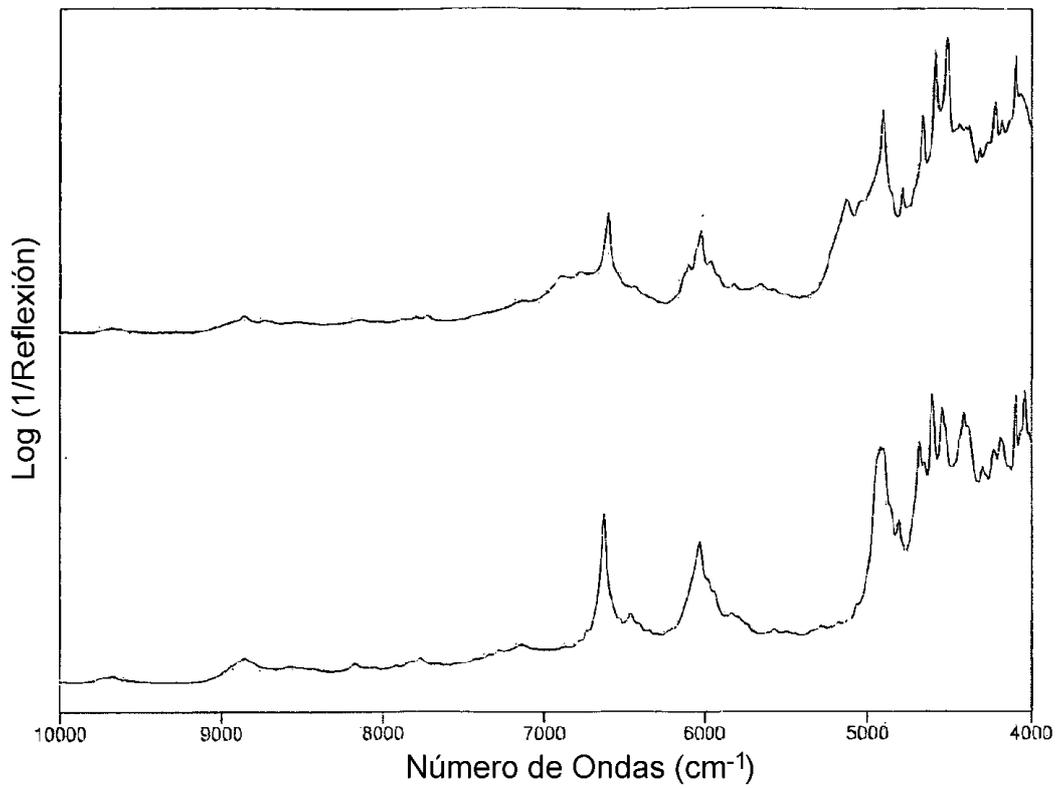


Fig. 7: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato (primero) y polimorfo I (segundo)

