

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 094**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2006 E 06741240 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 1904478**

54 Título: **Sales de adición de ácido de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-[(1S)-1-piridin-3-ilbutil]amino}pirimidin-2-il)fenil]urea y sus usos**

30 Prioridad:

**15.06.2005 AU 2005903101**  
**15.06.2005 AU 2005903104**  
**15.06.2005 AU 2005903105**  
**15.06.2005 AU 2005903103**  
**15.06.2005 AU 2005903102**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.11.2013**

73 Titular/es:

**YM BIOSCIENCES AUSTRALIA PTY LTD (100.0%)**  
**2ND FLOOR-499 ST. KILDA ROAD**  
**MELBOURNE, VICTORIA 3004, AU**

72 Inventor/es:

**BURNS, CHRISTOPHER JOHN y**  
**HARTE, MICHAEL FRANCIS**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

**ES 2 429 094 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

5 Sales de adición de ácido de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-{{(1S)-1-piridin-3-ilbutil}amino}pirimidin-2-il)fenil]urea y sus usos

**Campo de la invención**

10 [0001] La invención se refiere a la formación de sales de adición de ácido de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-{{(1S)-1-piridin-3-ilbutil}amino}pirimidin-2-il)fenil]urea (Fórmula I), a las composiciones farmacéuticas que contienen dichas sales de adición y a las sales para uso en el tratamiento terapéutico de animales de sangre caliente, especialmente seres humanos, o su uso para la preparación de las preparaciones farmacéuticas para uso en el tratamiento terapéutico de animales con sangre caliente, especialmente seres humanos.

**Antecedentes de la invención**

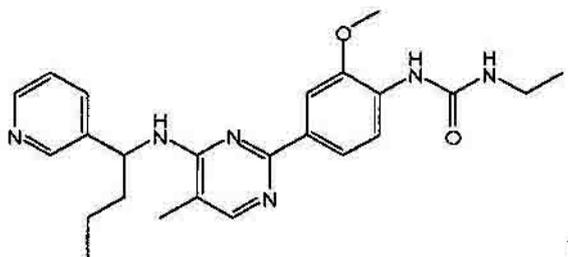
15 [0002] La preparación de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-{{(1S)-1-piridin-3-ilbutil}amino}pirimidin-2-il)fenil]urea y el uso de la misma, especialmente como agente antitumoral, se describen en la Solicitud de Patente Internacional N° PCT/AU2004/001689 (documento WO 2005/054199) en tramitación junto con la presente, de los inventores. Este compuesto se ilustra en esa publicación solo como su forma de base libre (no como sal).

20 [0003] El documento WO 2004/052868 describe derivados de pirazina para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.

25 [0004] Se ha descubierto ahora de forma sorprendente que las sales de adición de ácido de este compuesto tienen ventajosas propiedades.

**Resumen de la invención**

30 [0005] De acuerdo con esto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una sal de adición de ácido de un compuesto de Fórmula I:



35 en la que el ácido se selecciona entre el grupo que consiste en ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico y ácido tartárico

40 [0006] En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una sal de adición de ácido de acuerdo con el primer aspecto para el uso en un procedimiento para tratar un trastorno relacionado con la hiperproliferación.

45 [0007] En un tercer aspecto, la presente invención proporciona el uso de una sal de adición de ácido de acuerdo con el primer aspecto en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con la hiperproliferación.

[0008] En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de adición de ácido de acuerdo con el primer aspecto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**Breve descripción de las figuras**

50 [0009]

La **Figura 1** muestra el espectro de RMN <sup>1</sup>H de una sal de ácido cítrico de fórmula I. Se obtuvieron los espectros de RMN <sup>1</sup>H de 300 MHz a 300 K utilizando 15 mg de la sal de adición de ácido de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-{{(1S)-1-piridin-3-ilbutil}amino}pirimidin-2-il)fenil]urea disuelta en 0,5 ml de DMSO-*d*<sub>6</sub>.

La **Figura 2** muestra el espectro de RMN <sup>13</sup>C de una sal de adición de ácido cítrico del compuesto de fórmula I. Se

obtuvieron los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de 125 MHz a 300 k utilizando 80 mg de la sal de adición de ácido cítrico de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-[[[(1S)-1-piridin-3-ilbutil]amino]pirimidin-2-il]fenil]urea disuelta en 0,5 ml de DMSO- $d_6$ .

La **Figura 3** muestra el modelo de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de una sal de adición de ácido clorhídrico de fórmula 1. El modelo de difracción de rayos X en polvo (XRD) indica que la sal de adición de ácido clorhídrico de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-[[[(1S)-1-piridin-3-ilbutil]amino]pirimidin-2-il]fenil]urea tiene un medio para un elevado grado de cristalinidad.

La **Figura 4** muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de una sal de adición de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula I. Se obtuvo el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 300 MHz a 300 K utilizando 15 mg de la sal de adición de ácido clorhídrico de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-[[[(1S)-1-piridin-3-ilbutil]amino]pirimidin-2-il]fenil]urea disuelta en 0,5 ml de DMSO- $d_6$ .

La **Figura 5** muestra el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de una sal de adición de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula I. Se obtuvo el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 125 MHz a 300 K utilizando 80 mg de la sal de adición de ácido clorhídrico de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-[[[(1S)-1-piridin-3-ilbutil]amino]pirimidin-2-il]fenil]urea disuelta en 0,5 ml de DMSO- $d_6$ .

La **Figura 6** muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de una sal de adición de ácido metanosulfónico del compuesto de fórmula I. Se obtuvo el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 300 MHz a 300 K utilizando 20 mg de la sal de adición de ácido metanosulfónico de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-[[[(1S)-1-piridin-3-ilbutil]amino]pirimidin-2-il]fenil]urea disuelta en 0,5 ml de DMSO- $d_6$ .

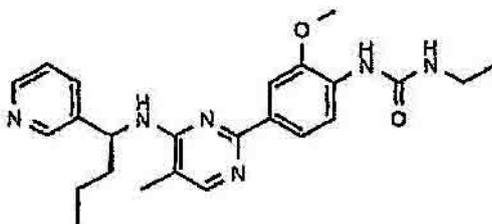
La **Figura 7** muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de una sal de adición de ácido oxálico del compuesto de fórmula 1. Se obtuvieron los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de 300 MHz a 300 K utilizando 15 mg de la sal de adición de ácido oxálico de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-[[[(1S)-1-piridin-3-ilbutil]amino]pirimidin-2-il]fenil]urea disuelta en 0,5 ml de DMSO- $d_6$ .

La **Figura 8** muestra el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de una sal de adición de ácido de ácido oxálico del compuesto de fórmula 1. Se obtuvieron los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de 125 MHz a 300 k utilizando 80 mg de la sal de adición de ácido oxálico de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-[[[(1S)-1-piridin-3-ilbutil]amino]pirimidin-2-il]fenil]urea disuelta en 0,5 ml de DMSO- $d_6$ .

La **Figura 9** muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de una sal de adición de ácido tartárico del compuesto de fórmula 1. Se obtuvieron los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de 300 MHz a 300 K utilizando 15 mg de la sal de adición de ácido tartárico de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-[[[(1S)-1-piridin-3-ilbutil]amino]pirimidin-2-il]fenil]urea disuelta en 0,5 ml de DMSO- $d_6$ .

### Descripción detallada de la invención

[0010] En un primer aspecto, la presente invención proporciona una sal de adición de ácido de un compuesto de Fórmula I:



I

[0011] El compuesto de Fórmula I es la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-[[[(1S)-1-piridin-3-ilbutil]amino]pirimidin-2-il]fenil]urea.

[0012] El ácido se selecciona entre el grupo que consiste en ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico y ácido tartárico.

[0013] En una realización preferida la sal de adición de ácido es una sal de adición de ácido cítrico.

[0014] En una realización preferida, la sal de adición de ácido es una sal de adición de ácido clorhídrico. De forma más preferible, la sal de adición de ácido es una sal de adición de ácido diclorhídrico.

**[0015]** En otra realización preferida más, la sal de adición de ácido es una sal de adición de ácido metanosulfónico. De forma más preferible, la sal es una sal de adición de ácido dimetanosulfónico.

5 **[0016]** En otra realización preferida más, la sal de adición de ácido es una sal de adición de ácido oxálico. De forma más preferible, la sal de adición de ácido es una sal de adición de ácido monooxálico.

**[0017]** En otra realización preferida más, la sal de adición de ácido es una sal de adición de ácido tartárico. De forma más preferible, la sal de adición de ácido es una sal de adición de ácido monotartárico.

10

**[0018]** Preferiblemente, la sal de adición de ácido está en una forma cristalina.

**[0019]** Las sales de adición de ácido del primer aspecto son muy adecuadas para la formulación farmacéutica tanto para formas de dosificación en disolución como para formas de dosificación sólidas. Por ejemplo, la solubilidad en agua a  $24 \pm 3^\circ \text{C}$  para cada una de las sales de adición del ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico y ácido tartárico del compuesto de Fórmula I es  $> 2,1 \text{ mg/ml}$ . Se ha mostrado que estas sales particulares son también no higroscópicas y esto continúa inalterado cuando se almacenan en un ambiente húmedo. La menor higroscopicidad es una ventaja adicional para el procesamiento y el almacenamiento de dichas sales de adición de ácido.

15

20

**[0020]** Además, las sales de adición de ácido del compuesto de fórmula I poseen propiedades farmacológicas valiosas y pueden, por ejemplo, utilizarse como agentes antitumorales, y agentes vasculares que se dirigen a la quimioterapia del cáncer.

25

**[0021]** De acuerdo con esto, en un segundo aspecto, la presente invención proporciona una sal de adición de ácido de acuerdo con el primer aspecto, para el uso en un procedimiento para tratar un trastorno relacionado con la hiperproliferación.

30

**[0022]** Un mecanismo farmacológicamente importante de la inhibición de la proliferación celular es por medio de la unión a la tubulina. La tubulina es un dímero asimétrico compuesto de subunidades alfa y beta, que polimeriza para formar los componentes estructurales del citoesqueleto denominados microtúbulos. Los microtúbulos deben ser muy dinámicos a fin de llevar a cabo muchas de sus funciones. En determinadas etapas del ciclo celular, o en tipos u orgánulos celulares particulares, se requieren microtúbulos estables, tales como para el transporte en el interior de los axones o para el movimiento ciliar y flagelar. Los microtúbulos se ensamblan durante la fase G2 del ciclo celular, y participan en la formación del huso mitótico que facilita la segregación de las cromátidas hermanas durante el proceso de la división celular. El papel esencial de los microtúbulos en la división celular y la capacidad de los fármacos que interactúan con la tubulina de interferir con el ciclo celular han hecho de la tubulina una diana satisfactoria para aplicaciones que incluyen fármacos, fungicidas, y herbicidas anticancerosos.

35

40

**[0023]** Preferiblemente, el trastorno relacionado con la hiperproliferación se puede tratar mediante la modulación de la polimerización de los microtúbulos.

45

**[0024]** El compuesto de fórmula I, y por analogía, sus sales de adición de ácido, inhibe la polimerización de la tubulina con una  $\text{CI}_{50}$  de  $3 \mu\text{M}$ . El compuesto muestra también una actividad vascular dirigida a modelos tumorales in vivo. La inhibición de la polimerización de la tubulina hace a un compuesto de fórmula I adecuado para el tratamiento del cáncer, infecciones víricas y bacterianas, restenosis vascular, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, y psoriasis.

50

**[0025]** Por tanto, las sales de adición de ácido del compuesto de fórmula I son útiles en el tratamiento de sarcomas, carcinomas y/o leucemias. Los trastornos a modo de ejemplo para los cuales se puede utilizar el procedimiento sujeto solo o como parte de un régimen de tratamiento incluyen: fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma espinocelular, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, Cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer de cuello de útero, tumor de testículo, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, y retinoblastoma.

55

60

**[0026]** Las sales de adición de ácido del compuesto de fórmula I son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como carcinomas que se forman a partir del tejido de la mama, próstata, riñón, vejiga o colon.

65

**[0027]** Las sales de adición de ácido del compuesto de fórmula I, especialmente las formas cristalinas de estas

sales de adición de ácido, son útiles para tratar trastornos hiperplásicos o neoplásicos que surgen en el tejido adiposo, tales como tumores de adipocitos, por ejemplo, lipomas, fibrolipomas, lipoblastomas, lipomatosis, hibemomas, hemangiomas y/o liposarcomas.

5 **[0028]** En otras realizaciones adicionales, se pueden controlar también los agentes infecciosos y parasíticos (por ejemplo, bacterias, tripanosomas, hongos, etc.) utilizando las sales de adición de ácido del primer aspecto.

10 **[0029]** La invención se refiere también a las sales de adición de ácido de la invención para el uso en el tratamiento de animales de sangre caliente que padecen de dichas enfermedades, especialmente una enfermedad tumoral, en la que una cantidad de una sal de adición de ácido del compuesto de fórmula I que es eficaz frente a esta enfermedad se refiere, especialmente a una cantidad con eficacia antiproliferativa y que inhibe especialmente el tumor, se administra a animales de sangre caliente que necesitan de dicho tratamiento. La sal de adición de ácido del compuesto de fórmula I se puede utilizar también para la inhibición de la tubulina o para la preparación de composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal, especialmente para el tratamiento de carcinomas que se forman a partir del tejido de la mama, próstata, riñón, vejiga o colon. Dependiendo de la especie, edad, dolencia individual, modo de administración, y la imagen clínica en cuestión, las dosis efectivas, por ejemplo, dosis diarias de aproximadamente 1-2500 mg, preferiblemente 1-1000 mg, especialmente 5-500 mg, se administran a animales de sangre caliente de aproximadamente 70 kg de peso corporal.

20 **[0030]** En un tercer aspecto, la presente invención proporciona el uso de una sal de adición de ácido de acuerdo con el primer aspecto en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con la hiperproliferación

25 **[0031]** En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de adición de ácido de acuerdo con el primer aspecto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 **[0032]** De acuerdo con esto, la invención se refiere también a una preparación farmacéutica que contiene una cantidad eficaz, especialmente una cantidad eficaz para la prevención o el tratamiento de una de las mencionadas enfermedades, de una sal de adición de ácido del compuesto de fórmula I, junto con los vehículos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la administración tópica, entérica, por ejemplo oral o rectal, o parenteral y pueden ser inorgánicos u orgánicos y sólidos o líquidos. Se utilizan especialmente comprimidos o cápsulas de gelatina que contienen la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, y/o glicerina, y/o lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, o sus sales, normalmente estearato de magnesio o estearato de calcio, y/o polietilenglicol, para la administración oral. Los comprimidos pueden, igualmente, contener aglutinantes, por ejemplo, silicato de aluminio magnesio, almidones, normalmente de maíz, almidón de trigo o de arroz, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea de esta manera, desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico, o una de sus sales, normalmente alginato de sodio, y/o mezclas efervescentes, o adsorbentes, agentes colorantes, aromas, y agentes endulzantes.

40 **[0033]** Los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención pueden utilizarse adicionalmente en la forma de preparaciones para la administración parenteral o disoluciones para infusión. Dichas disoluciones son preferiblemente disoluciones o suspensiones acuosas isotónicas, preparándose estas posiblemente antes del uso, por ejemplo, en el caso de preparaciones liofilizadas que contienen la sustancia activa tanto sola como junto a un vehículo, por ejemplo, manitol. Las sustancias farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden contener excipientes, por ejemplo, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para la regulación de la presión osmótica, y/o tampones. Las presentes preparaciones farmacéuticas que, si se desea de esta manera, pueden contener sustancias farmacológicamente activas adicionales, tales como antibióticos, se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezcla, granulación, revestimiento, disolución o liofilización, y contienen entre aproximadamente 1% a 100%, especialmente entre aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, de la sustancia o sustancias activas.

55 **[0034]** A fin de que la naturaleza de la presente invención pueda ser más claramente comprensible, se describirán ahora las formas preferidas de la misma con referencia a los ejemplos no limitantes

### **Ejemplo de referencia 1**

#### **Síntesis de la base libre**

60 **[0035]** En la Solicitud de Patente internacional N° PCT/AU2004/001689 ((WO 2005/054199) se describe la síntesis de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-[[[(1S)-1-piridin-3-ilbutil]amino]pirimidin-2-il]fenil] urea. El compuesto se puede preparar también en dos etapas como se reseña a continuación.

65 **[0036]** Se llevó a cabo la monoación de la 1(S)-piridin-3-il-butilamina a 2,4-dicloro-5-metilpirimidina en un disolvente tal como N-metilpirrolidinona a -50° C durante 15 h. Tras elaboración exhaustiva con un disolvente tal como tolueno, se purificó el intermedio mediante un ciclo ácido-base y se usó en la siguiente etapa como una

disolución en, por ejemplo, una mezcla de tolueno y etanol.

[0037] La segunda etapa de la síntesis es una reacción de acoplamiento de Suzuki del intermedio preparado anteriormente con 1-etil-3-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenil]urea. Se aisló el producto mediante extracción de la mezcla de reacción con un disolvente tal como acetato de isopropilo y se purificó mediante extracción ácido base y tratamiento con un secuestrante de paladio (tal como un reactivo soportado por sólido) y se aisló mediante trituración con acetonitrilo.

### Ejemplo 2

#### Síntesis de una sal de adición de ácido cítrico

[0038] Se preparó la sal de adición de ácido cítrico a partir de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-(((1S)-1-piridin-3-ilbutil] amino}pirimidin-2-il)fenil]urea mediante la adición de 0,66 equivalentes de una disolución de ácido cítrico en metanol a la base libre disuelta en metanol. Se eliminó el metanol a vacío y el sólido resultante se trituró con éter y éter de petróleo.

[0039] Se caracterizó la forma cristalina de la sal de citrato de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-(((1S)-1-piridin-3-ilbutil] amino}pirimidin-2-il)fenil]urea como un sólido de color amarillo pálido y no es higroscópica. Se confirmó la estructura mediante la espectrometría de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y la espectrometría de masas.

[0040]  $^1\text{H}$ -n.m.r. (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0,93 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,06 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,23-1,37 (m, 1H), 1,41-1,54 (m, 1H), 1,73-1,84 (m, 1H), 1,96-2,08 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,64 and 2,74 (cuartete AB, 2,6H,  $J = 15,3\text{Hz}$ ), 3,07-3,18 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,26-5,34 (m, 1H), 6,91 (t, 1H,  $J = 5,4$  Hz), 7,10 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,32 (ddd, 1H,  $J = 7,8,4,8,0,6$  Hz), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,97-7,98 (m, 2H) 8,15 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 8,38 (dd, 1H,  $J = 4,8, 1,8$  Hz), 8,73 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz).

[0041]  $^{13}\text{C}$ -n.m.r. (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13,5, 13,6, 15,1, 19,3, 33,8, 37,9, 42,7, 52,1, 55,5, 72,2, 108,9, 111,4, 116,7, 120,0, 123,3, 130,4, 131,3, 133,7, 140,1, 146,6, 147,6, 148,4, 152,9, 154,7, 159,8, 160,1, 171,1, 174,6.

### Ejemplo 3

#### Síntesis de una sal de adición de ácido diclorhídrico

[0042] Se preparó la sal de adición del ácido clorhídrico a partir del material preparado tal como se ha descrito anteriormente mediante la adición de cloruro de hidrógeno etanólico en exceso y posterior cristalización con un disolvente tal como acetato de metilo.

[0043] Se caracterizó la forma cristalina de la sal de diclorhidrato de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-(((1S)-1-piridin-3-ilbutil] amino}pirimidin-2-il)fenil]urea como un sólido de color amarillo pálido y no es higroscópica (p.f. 241 – 248° C). Se confirmó la estructura mediante la espectroscopía de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , la espectrometría de masas, la espectroscopía de IR y UV así como el análisis elemental y el análisis de difracción de rayos X en polvo.

[0044] Las Figuras 1 a 3 representan gráficamente de forma respectiva los espectros de difracción de rayos X en polvo, el espectro de RMN  $^1\text{H}$  y el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la sal de diclorhidrato.

[0045]  $^1\text{H}$ -n.m.r. (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  0,92 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz), 1,04 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,13-1,38 (m, 1H), 1,44-1,55 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 1H), 2,08-2,21 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 3,08-3,12 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 5,63-5,66 (m, 1H), 7,20 (t, 1H,  $J = 5,4$  Hz), 7,85-7,92 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,34 (d, 1H,  $J = 0,9$  Hz), 8,36 (s, 1H), 8,64 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 8,71 (m, 1H), 9,09 (m, 1H), 9,10 (m, 1H).

[0046]  $^{13}\text{C}$ -n.m.r. (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  13,42,13,66, 15,02, 19,11, 33,74, 36,65, 52,79, 56,44, 109,70, 113,67, 116,48, 121,29, 122,15, 126,98, 134,78, 140,19, 140,57, 142,76, 143,85, 146,74, 154,45, 155,00, 161,27

### Ejemplo 4

#### Síntesis de una sal de adición de ácido Dimetanosulfónico

[0047] Se preparó la sal de adición de ácido dimetanosulfónico a partir de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-(((1S)-1-piridin-3-ilbutil] amino}pirimidin-2-il)fenil]urea mediante la adición de 2,0 equivalentes de una disolución de ácido metanosulfónico en tetrahidrofurano a la base libre disuelta en metanol. Se eliminó el metanol a vacío y el sólido resultante se trituró con éter y éter de petróleo.

[0048] Se caracterizó la forma cristalina de la sal de dimetanosulfonato de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-(((1S)-1-piridin-3-ilbutil] amino}pirimidin-2-il)fenil]urea como un sólido de color amarillo y no es higroscópica. Se confirmó la

estructura mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y espectrometría de masas.

**[0049]**  $^1\text{H}$ -n.m.r. (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,96 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,07 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,27-1,41 (m, 1H), 1,49-1,61 (m, 1H), 1,87-1,99 (m, 1H), 2,11-2,24 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,43 (s, 6H), 3,12 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 5,67-5,75 (m, 1H), 7,13 (br s, 1H), 7,66 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,79 (dd,  $J = 8,7, 1,8$  Hz, 1H), 8,10 (dd,  $J = 8,1, 5,7$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,38 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,79 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,85 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 8,97 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 9,14 (s, 1H).

### **Ejemplo 5**

#### **Síntesis de una sal de adición de ácido oxálico**

**[0050]** Se preparó la sal de adición de ácido oxálico a partir de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-[[[(1S)-1-piridin-3-ilbutil] amino]pirimidin-2-il]fenil]urea mediante la adición de 0,5 equivalentes de una disolución de ácido oxálico en metanol a la base libre disuelta en metanol. Se eliminó el metanol a vacío y el sólido resultante se trituró con éter y éter de petróleo.

**[0051]** Se caracterizó la forma cristalina de la sal de monooxalato de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-[[[(1S)-1-piridin-3-ilbutil] amino]pirimidin-2-il]fenil]urea como un sólido de color amarillo pálido y no es higroscópica. Se confirmó la estructura mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y espectrometría de masas.

**[0052]**  $^1\text{H}$ -n.m.r. (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,93 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,06 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,25-1,37 (m, 1H), 1,41-1,54 (m, 1H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,13 (d, 3H,  $J = 0,6$  Hz), 3,07-3,14 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 5,29-5,36 (m, 1H), 6,93 (t, 1H,  $J = 5,4$  Hz), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,86-7,90 (m, 1H), 8,00 (d, 1H,  $J = 0,9$  Hz), 8,03 (s, 1H), 8,18 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 8,39 (dd, 1H,  $J = 4,8, 1,5$  Hz), 8,74 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz).

**[0053]**  $^{13}\text{C}$ -n.m.r. (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,4, 13,5, 15,2, 19,3, 33,7, 37,7, 52,3, 55,6, 108,9, 111,6, 117,0, 120,2, 123,4, 129,1, 131,8, 133,9, 139,9, 146,6, 147,6, 148,3, 151,2, 154,6, 159,4, 160,0, 161,6.

### **Ejemplo 6**

#### **Síntesis de una sal de adición de ácido tartárico**

**[0054]** Se preparó la sal de adición de ácido tartárico a partir de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-[[[(1S)-1-piridin-3-ilbutil] amino]pirimidin-2-il]fenil]urea mediante la adición de 0,5 equivalentes de una disolución de ácido tartárico en metanol a la base libre disuelta en metanol. Se eliminó el metanol a vacío y el sólido resultante se trituró con éter y éter de petróleo.

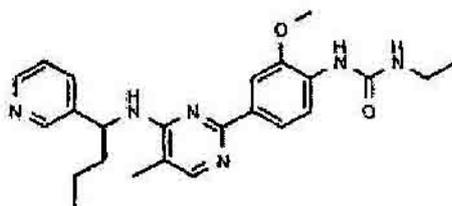
**[0055]** Se caracterizó la forma cristalina de la sal de tartrato de la N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-[[[(1S)-1-piridin-3-ilbutil] amino]pirimidin-2-il]fenil]urea como un sólido de color amarillo pálido y no es higroscópica. Se confirmó la estructura mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y espectroscopía de masas

**[0056]**  $^1\text{H}$ -n.m.r. (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,93 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,06 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,25-1,37 (m, 1H), 1,41-1,54 (m, 1H), 1,72-1,84 (m, 1H), 1,97-2,07 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 3,06-3,15 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 5,26-5,33 (m, 1H), 6,90 (t, 1H,  $J = 5,4$  Hz), 7,06 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 7,32 (dd, 1H,  $J = 7,8, 4,8$  Hz), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,97 (br s, 2H), 8,15 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz), 8,38 (d, 1H,  $J = 3,3$  Hz), 8,74 (br s, 1H).

**[0057]** A lo largo de esta memoria descriptiva, la palabra "comprende" o variaciones tales como "comprenden" o "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un elemento indicado, entero o etapa, o grupo de elementos, enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, entero o etapa, o grupo de elementos, enteros o etapas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una sal de adición de ácido de un compuesto de Fórmula I:



I

- 10 en la que el ácido se selecciona entre el grupo que consiste en ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico y ácido tartárico
- 15 2. Una sal de adición de ácido de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal es una sal de adición de ácido cítrico
3. Una sal de adición de ácido de acuerdo a la reivindicación 1, en la que la sal es una sal de adición de ácido clorhídrico.
- 20 4. Una sal de adición de ácido de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal es una sal de adición de ácido metanosulfónico.
5. Una sal de adición de ácido de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal es una sal de adición de ácido oxálico.
6. Una sal de adición de ácido de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal es una sal de adición de ácido tartárico.
- 25 7. Una sal de adición de ácido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la sal está en una forma cristalina.
8. Una sal de adición de ácido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con la hiperproliferación.
- 30 9. Una sal de adición de ácido de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el trastorno relacionado con la hiperproliferación se puede tratar mediante la modulación de la polimerización de microtúbulos.
- 35 10. Una sal de adición de ácido de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en la que el trastorno relacionado con la hiperproliferación se selecciona entre el grupo que incluye cáncer, infecciones víricas y bacterianas, restenosis vascular, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes y psoriasis.
- 40 11. Uso de una sal de adición de ácido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con la hiperproliferación tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 8 a 10.
- 45 12. Una composición farmacéutica que comprende:  
una sal de adición de ácido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; y  
un vehículo farmacéuticamente aceptable

FIGURA 1

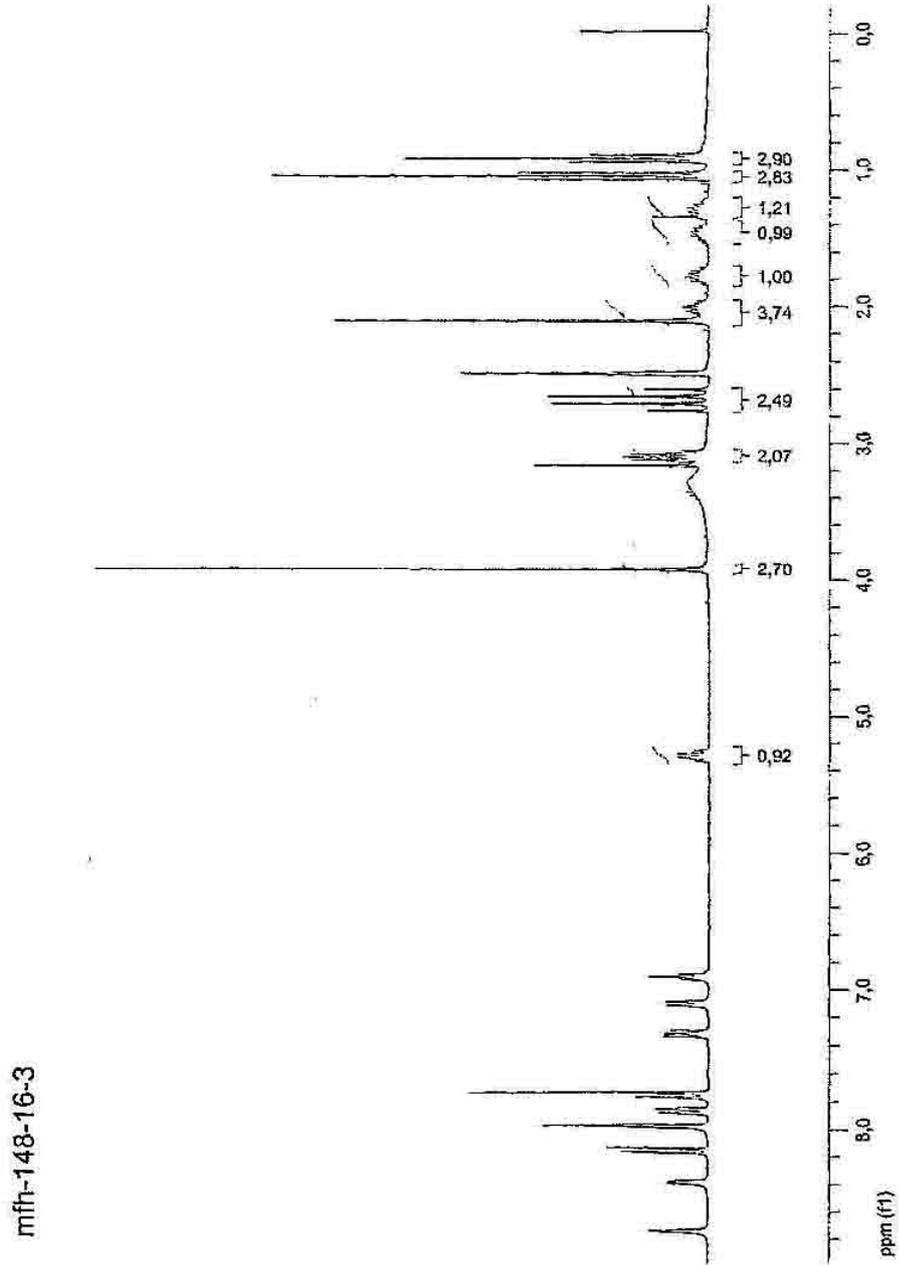


FIGURA 2

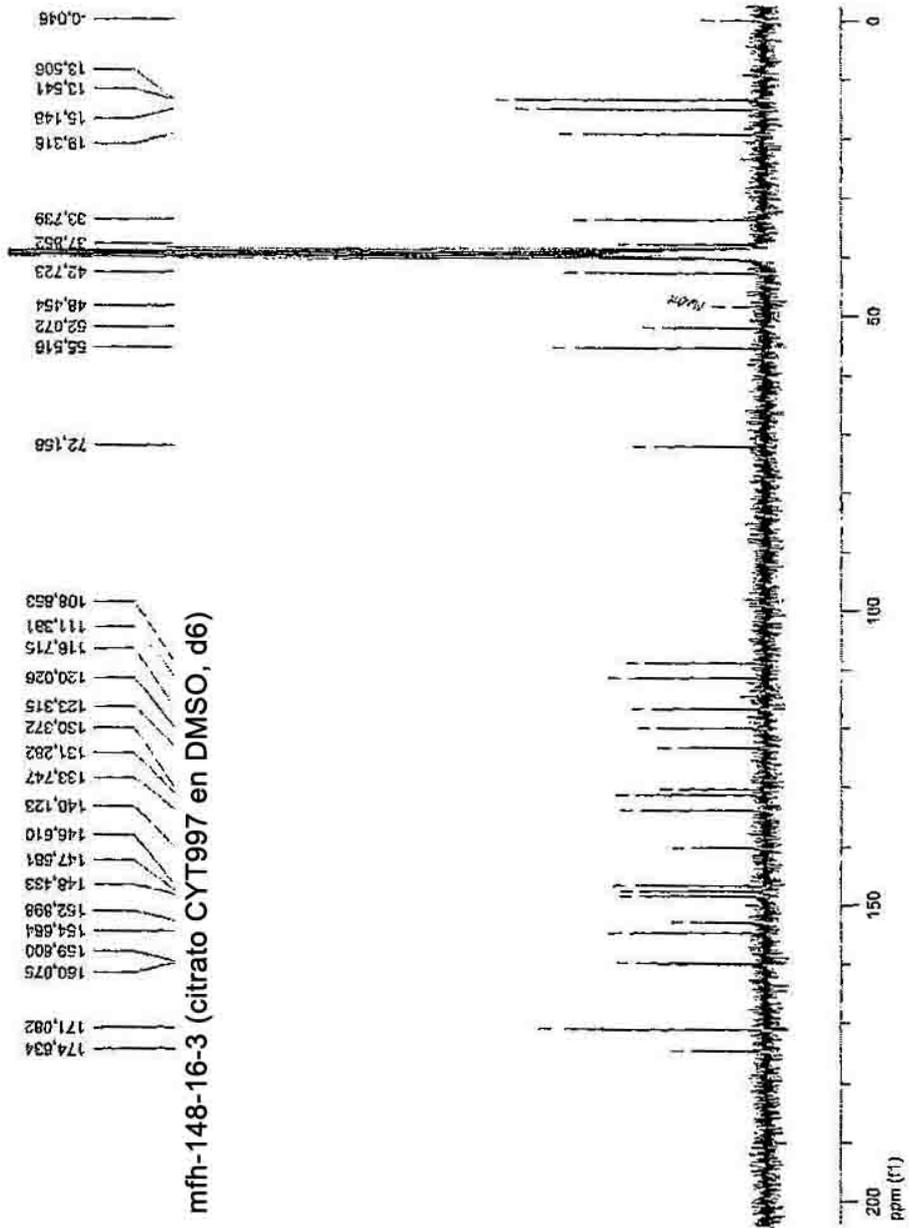


FIGURA 3

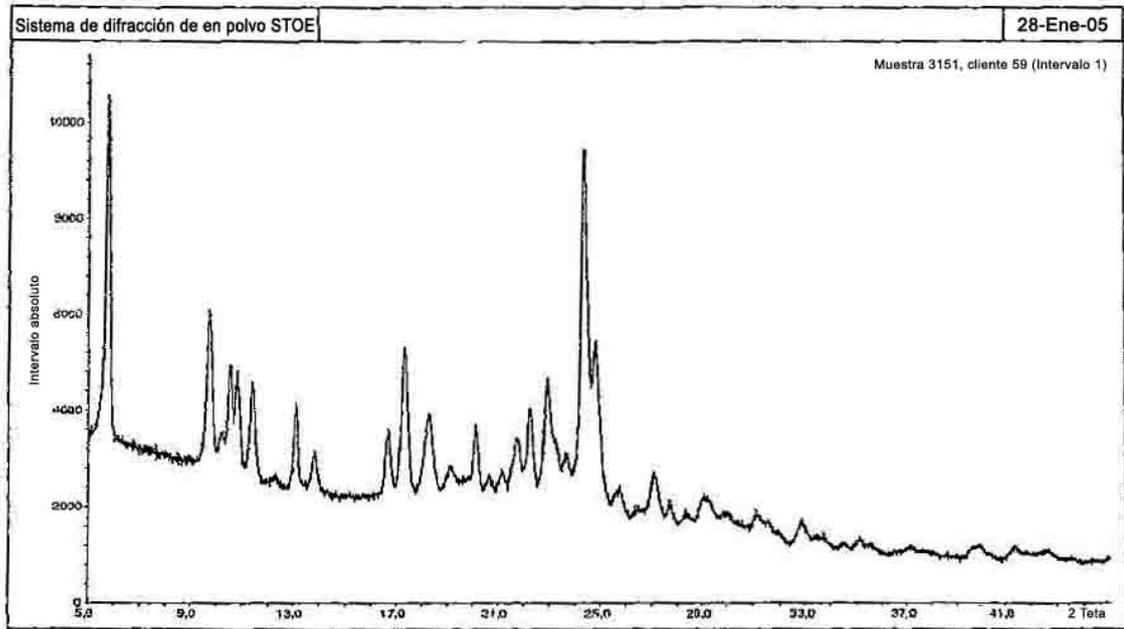
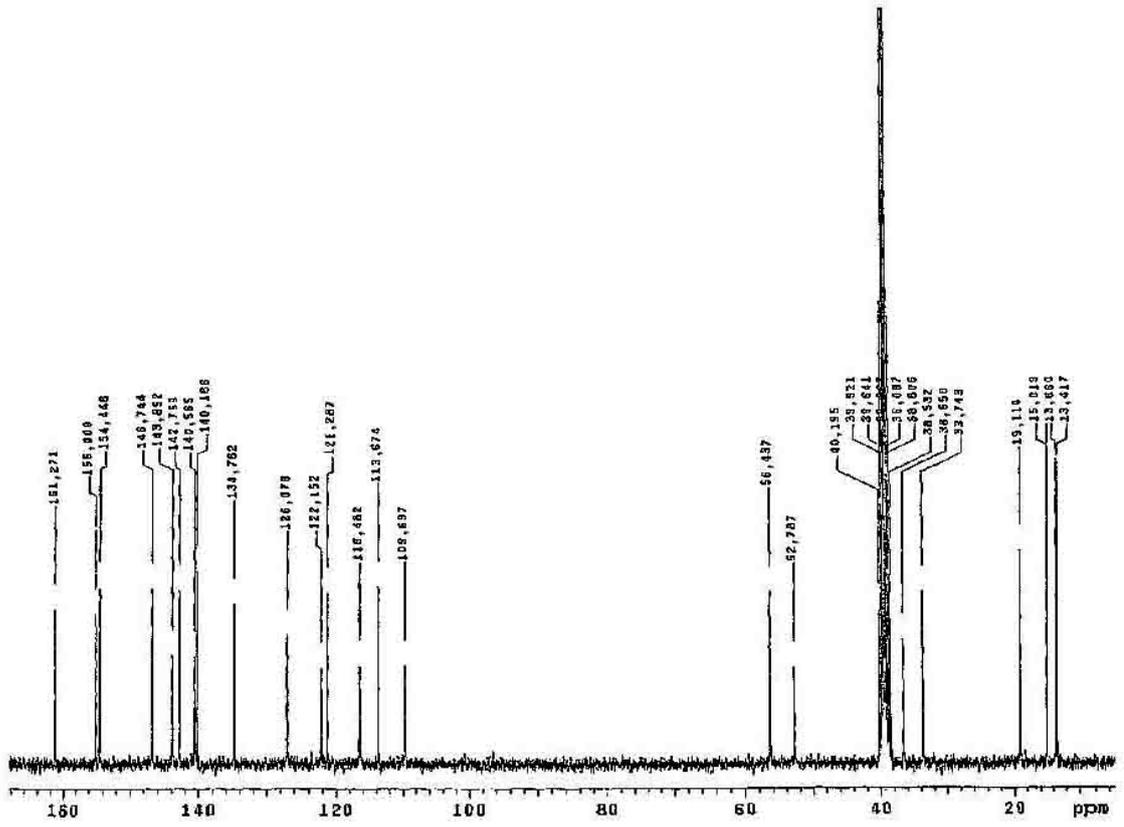




FIGURA 5



**FIGURA 6**

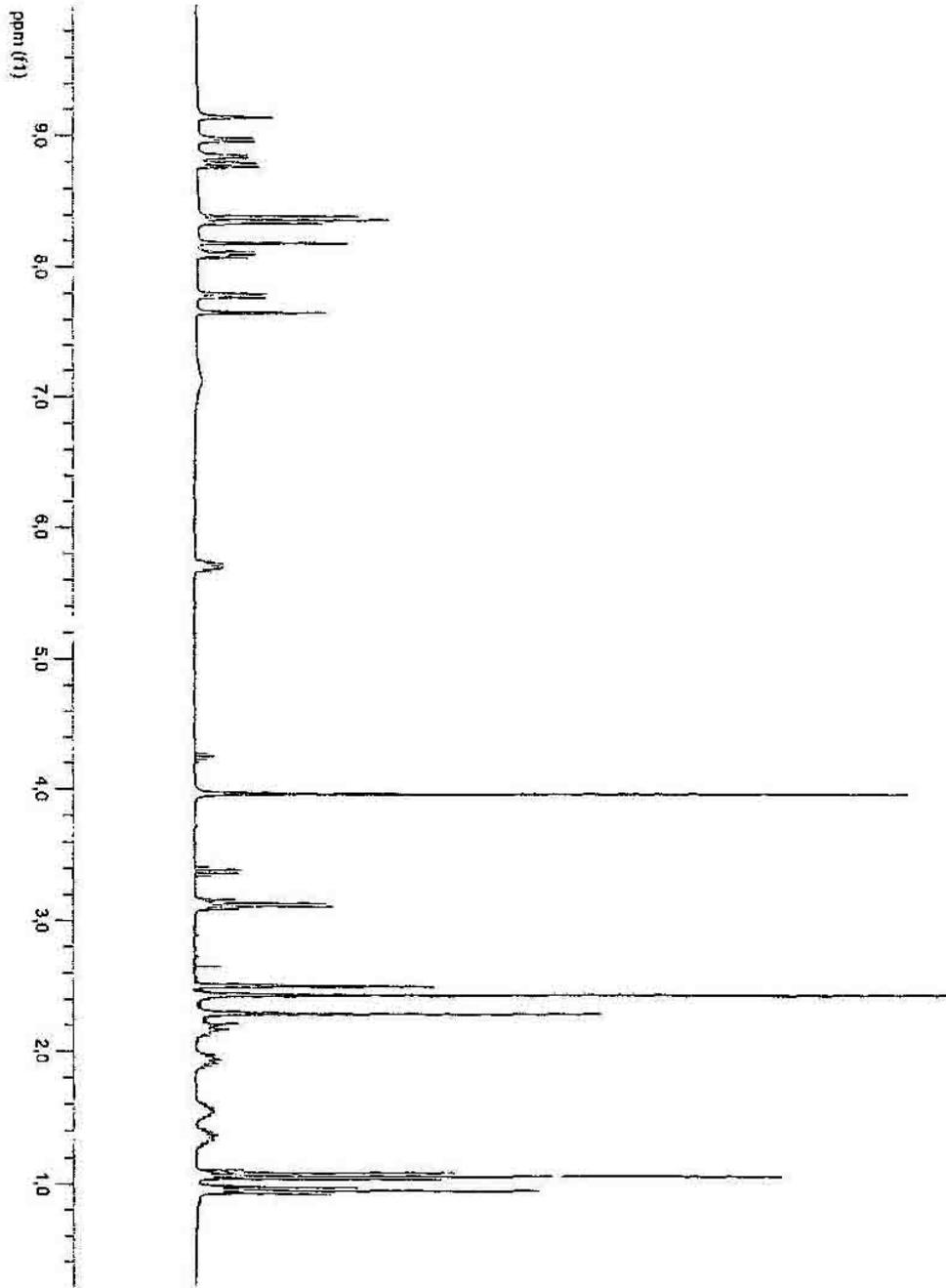
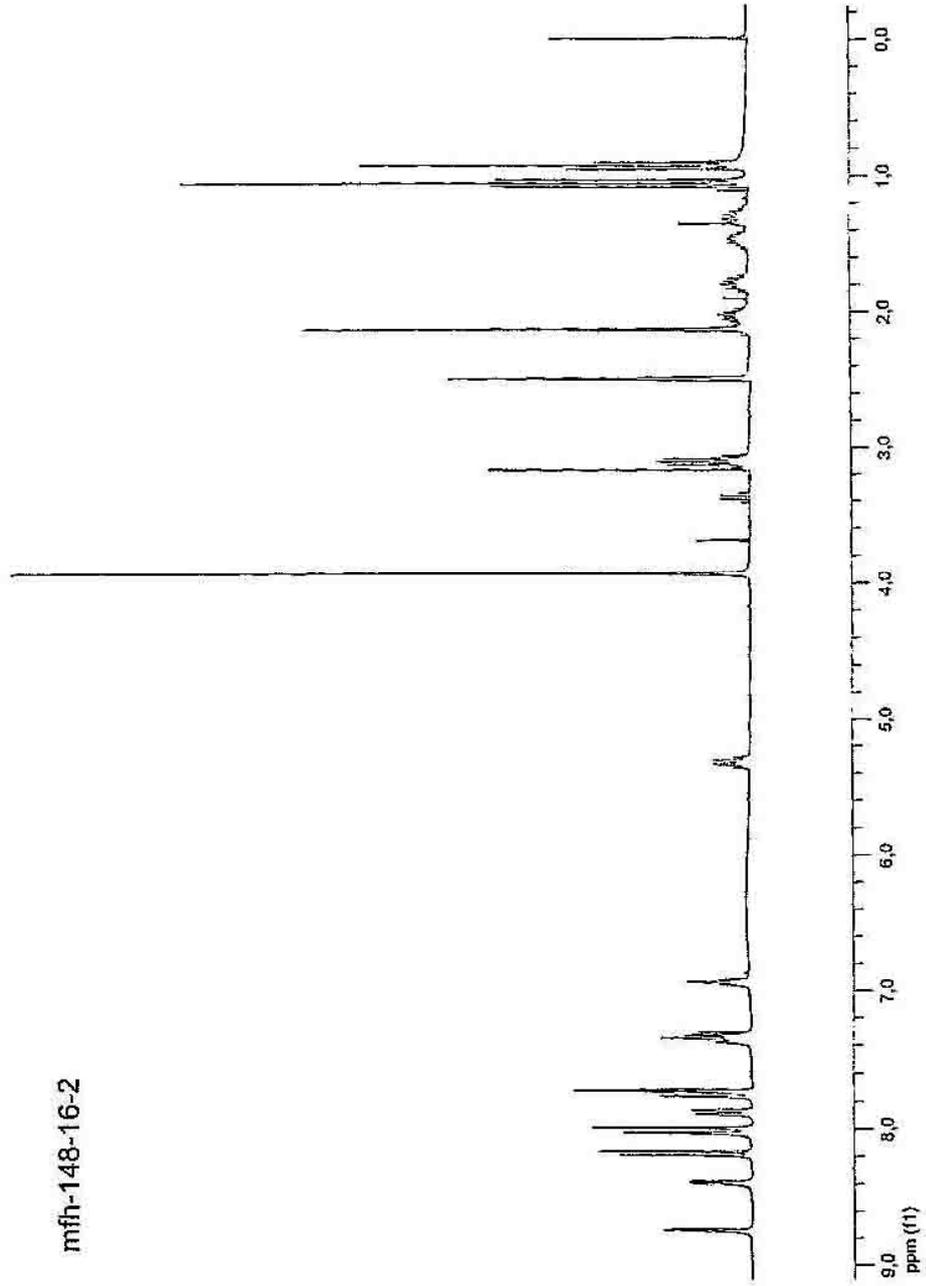


FIGURA 7



**FIGURA 8**

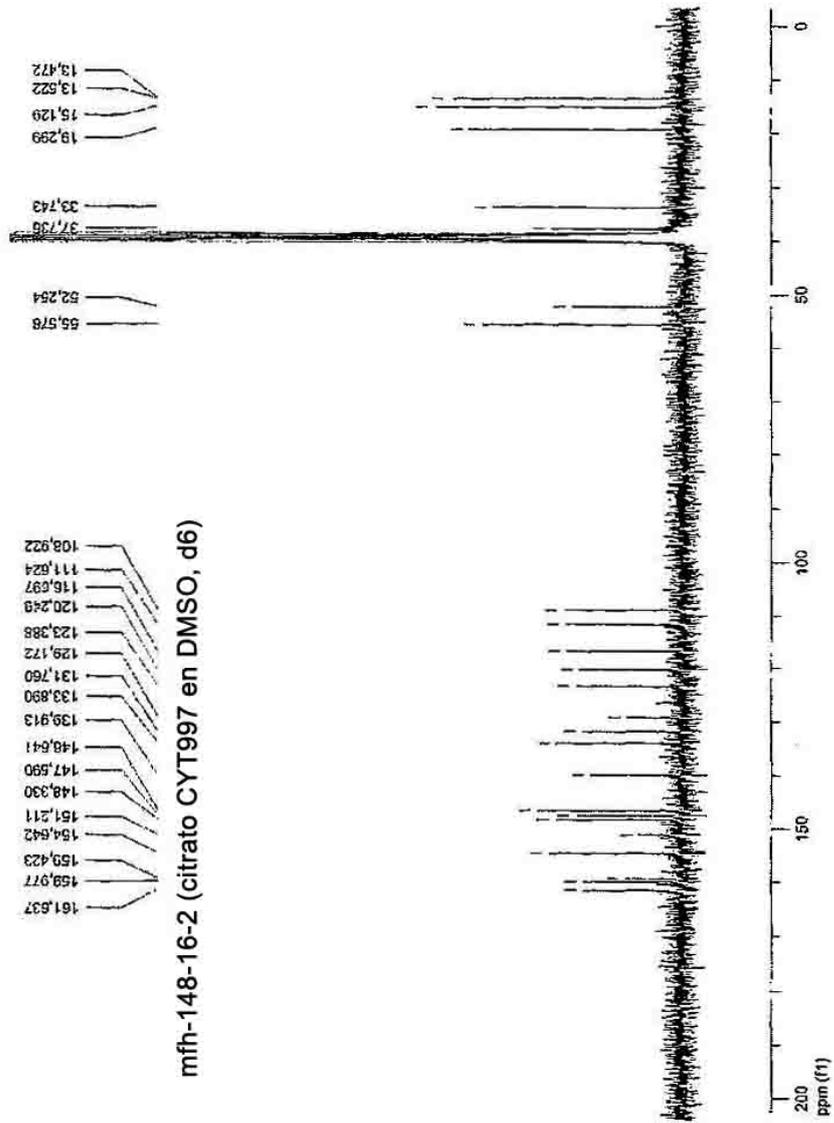


FIGURA 9

