

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 525**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/12** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2010 E 10737645 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 2454266**

54 Título: **Sal de citrato de 9E-15-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-7,12,25-trioxa-19,21,24-triaza-tetraciclo[18.3.1.1(2,5).1(14)18]-hexacosa-1(24),2,4,9,14,16,18(26),20,22-nonaeno**

30 Prioridad:

**15.07.2009 US 225609 P**

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

**15.11.2013**

73 Titular/es:

**CELL THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
3101 Western Avenue, Suite 600  
Seattle, WA 98121, US**

72 Inventor/es:

**DYMOCK, BRIAN;  
LEE, CHENG HSIA ANGELINE y  
WILLIAM, ANTHONY DEODAUNIA**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

**ES 2 429 525 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Sal de citrato de 9E-15-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-7,12,25-trioxa-19,21,24-triaza-tetraciclo[18.3.1.1(2,5).1(14)18)]-hexacosa-1(24),2,4,9,14,16,18(26),20,22-nonaeno

5

## Campo

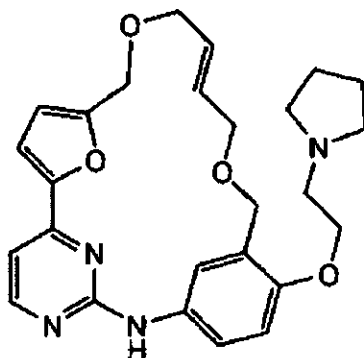
[0001] La presente invención se refiere a la sal de citrato de 9E-15-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-7,12,25-trioxa-19,21,24-triaza-tetraciclo[18.3.1.1(2,5).1(14,18)]hexacosa-1(24),2,4,9,14,16,18(26),20,22-nonaeno. Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen la sal de citrato y a métodos de uso de la sal en el tratamiento de ciertas afecciones médicas.

10

## Antecedentes

[0002] El compuesto 9E-15-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-7,12,25-trioxa-19,21,24-triaza-tetraciclo[18.3.1.1(2,5).1(14,18)]hexacosa-1(24),2,4,9,14,16,18(26),20,22-nonaeno (Compuesto I) se describió por primera vez en el documento PCT/SG2006/000352 y se muestra muy prometedor como agente farmacéuticamente activo para el tratamiento de numerosas afecciones médicas. El desarrollo farmacéutico de este compuesto se basa en la actualidad en los perfiles de actividad demostrados por el compuesto.

20



Compuesto I

[0003] En el desarrollo de un fármaco adecuado para la producción en masa y, en definitiva, comercial, el uso de niveles aceptables de actividad farmacológica frente a la diana de interés es solamente una de las variables importantes que se deben considerar. Por ejemplo, en la formulación de composiciones farmacéuticas es imperativo que la sustancia farmacéuticamente activa esté en una forma que se pueda producir de forma fiable en un procedimiento de fabricación comercial y que sea lo suficientemente resistente para soportar las condiciones a las que se expone una sustancia farmacéutica activa.

[0004] Desde la perspectiva de la fabricación, es importante que el procedimiento de fabricación comercial de una sustancia farmacéuticamente activa sea tal que se produzca el mismo material cuando se usen las mismas condiciones de fabricación. Además, es deseable que la sustancia farmacéuticamente activa exista en forma sólida, en la cual cambios leves en las condiciones de fabricación no conducen a cambios importantes en la forma sólida de la sustancia farmacéuticamente activa producida. Por ejemplo, es importante que el procedimiento de fabricación produzca un material que tenga las mismas propiedades cristalinas sobre una base fiable, y también que el procedimiento produzca un material que tenga el mismo nivel de hidratación.

[0005] Además, es importante que la sustancia farmacéuticamente activa sea estable frente a la degradación, higroscopicidad y cambios posteriores a su forma sólida. Esto es importante para facilitar la incorporación del ingrediente farmacéuticamente activo en formulaciones farmacéuticas. Si la sustancia farmacéuticamente activa es higroscópica ("pegajosa") en el sentido de que absorbe agua a lo largo del tiempo es casi imposible formular de forma fiable la sustancia farmacéuticamente activa en un fármaco, ya que la cantidad de sustancia que se tiene que añadir para proporcionar la misma dosificación variará enormemente dependiendo del grado de hidratación. Además, las variaciones en la hidratación o en la forma sólida ("polimorfismo") pueden conducir a cambios en las propiedades fisicoquímicas, tales como la solubilidad o la velocidad de disolución, que pueden conducir a su vez a una absorción oral inconsistente en el paciente.

[0006] Por lo tanto, la estabilidad química, la estabilidad de estado sólido, y el "periodo de validez" de un agente farmacéuticamente activo son factores muy importantes. En una situación ideal, el agente farmacéuticamente activo y cualquier composición que lo contenga, debería ser capaz de almacenarse de forma efectiva durante periodos de

50

tiempo considerables sin exhibir un cambio significativo en las características fisicoquímicas del componente activo tales como su actividad, contenido de humedad, características de solubilidad, forma sólida y similares.

5 [0007] En lo que respecta al 9E-15-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-7,12,25-trioxa-19,21,24-triaza-tetraciclo-  
[18.3.1.1(2,5).1(14,18)]hexacosa-1(24),2,4,9,14,16,18(26),20,22-nonaeno, se llevaron a cabo estudios iniciales de la  
sal de clorhidrato e indicaron que el polimorfismo era frecuente, encontrándose que el compuesto adopta más de  
una forma cristalina dependiendo de las condiciones de fabricación. Además, se observó que la proporción de  
polimorfos variaba de lote a lote, incluso cuando las condiciones de fabricación permanecían constantes. Estas  
inconsistencias de lote a lote hicieron a la sal de clorhidrato poco deseable desde un punto de vista comercial.

10

[0008] Por lo tanto, sería deseable desarrollar sales de 9E-15-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-7,12,25-trioxa-19,21,24-triaza-  
tetraciclo[18.3.1.1(2,5).1(14,18)]hexacosa-1(24),2,4,9,14,16,18(26),20,22-nonaeno que superen o mejoren uno o  
más de los problemas identificados anteriormente.

### 15 Descripción resumida

[0009] La presente invención proporciona una sal de citrato (sal del ácido cítrico) de 9E-15-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-  
7,12,25-trioxa-19,21,24-triaza-tetraciclo[18.3.1.1(2,5).1(14,18)]hexacosa-1(24),2,4,9,14,16,18(26),20,22-nonaeno.

20 [0010] En algunas realizaciones la sal es cristalina.

[0011] En algunas realizaciones la sal es la sal de citrato 1:1. En algunas realizaciones la sal de citrato muestra un  
pico de difracción de rayos X en la escala 2theta a  $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$ .

25 [0012] En algunas realizaciones la sal de citrato también muestra picos de difracción de rayos X en la escala 2theta  
a  $10,0^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $15,6^\circ \pm 0,5^\circ$  y  $17,2^\circ \pm 0,5^\circ$ .

[0013] En algunas realizaciones la sal de citrato muestra al menos cuatro picos de difracción de rayos X en la escala  
2theta seleccionados entre el grupo que consiste en  $7,9^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $10,0^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $15,6^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $15,9^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $16,8^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  
30  $17,2^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $21,1^\circ \pm 0,5^\circ$ , y  $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$ .

[0014] En algunas realizaciones la sal de citrato muestra al menos 6 picos de difracción de rayos X en la escala  
2theta seleccionados entre el grupo que consiste en  $7,9^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $10,0^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $15,6^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $15,9^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $16,8^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  
35  $17,2^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $21,1^\circ \pm 0,5^\circ$ , y  $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$ .

[0015] En algunas realizaciones la sal de citrato muestra picos de difracción de rayos X en la escala 2theta a  $7,9^\circ \pm$   
 $0,5^\circ$ ,  $10,0^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $15,6^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $15,9^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $16,8^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $17,2^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $21,1^\circ \pm 0,5^\circ$ , y  $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$ .

[0016] En algunas realizaciones la sal de citrato también muestra picos de difracción de rayos X en la escala 2theta  
40 a  $11,1^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $18,1^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $23,2^\circ \pm 0,5^\circ$ , y  $27,6^\circ \pm 0,5^\circ$ .

[0017] En algunas realizaciones la sal de citrato también muestra picos de difracción de rayos X en la escala 2theta  
a  $7,0^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $14,0^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $19,0^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $19,8^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $23,6^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $24,3^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $25,2^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $25,7^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $26,1^\circ \pm$   
45  $0,5^\circ$ ,  $26,5^\circ \pm 0,5^\circ$ , y  $32,1^\circ \pm 0,5^\circ$ .

[0018] La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal como se  
ha descrito anteriormente.

[0019] En otra realización la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención de un  
50 trastorno proliferativo que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de la  
invención a un paciente con necesidad de la misma. En algunas realizaciones el trastorno proliferativo es cáncer.

[0020] En otra realización la presente invención proporciona el uso de una sal de la invención en el tratamiento de  
un trastorno proliferativo. En algunas realizaciones el trastorno proliferativo es cáncer.

55

[0021] En otra realización la presente invención proporciona el uso de una sal de la invención en la preparación de  
un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo. En algunas realizaciones el trastorno proliferativo  
es cáncer.

### 60 Breve descripción de las figuras

[0022] La Figura 1 muestra el difractograma de Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD) de alta resolución para el  
Lote 1, la sal de HCl preparada en THF.

65 [0023] La Figura 2 muestra el difractograma de Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD) de alta resolución para el

Lote 2, la sal de HCl preparada en MeCN.

[0024] La **Figura 3** muestra el difractograma de Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD) de alta resolución para el Lote 3, la sal de HCl preparada en Acetona.

5

[0025] La **Figura 4** muestra el difractograma de Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD) de alta resolución para el Lote 4, la sal de citrato preparada en THF.

[0026] La **Figura 5** muestra el difractograma de Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD) de alta resolución para el Lote 5, la sal de citrato preparada en MeCN.

10

[0027] La **Figura 6** muestra el difractograma de Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD) de alta resolución para el Lote 6, la sal de citrato preparada en acetona.

[0028] La **Figura 7** muestra el difractograma de Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD) de alta resolución para el Lote 7, la sal de citrato preparada en acetona (escala de 20 g).

15

[0029] La **Figura 8** muestra el difractograma de Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD) de alta resolución para el Lote 8, la sal de citrato preparada en acetona (escala de 20 g).

20

[0030] La **Figura 9** muestra el difractograma de Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD) de alta resolución para los Lotes 4-6.

[0031] La **Figura 10** muestra el difractograma de Difracción de Rayos X de Polvo de baja resolución para los Lotes 4-6.

25

[0032] La **Figura 11** muestra una superposición de los difractogramas de Difracción de Rayos X de Polvo de baja resolución y alta resolución para el Lote 4.

[0033] La **Figura 12** muestra los diagramas de Difracción de Rayos X de Polvo para el Lote 4 antes y después de su almacenamiento a 40 °C y un 75 % de humedad relativa durante una semana.

30

[0034] La **Figura 13** muestra los diagramas de Difracción de Rayos X de Polvo para el Lote 5 antes y después de su almacenamiento a 40 °C y un 75 % de humedad relativa durante una semana.

35

[0035] La **Figura 14** muestra los diagramas de Difracción de Rayos X de Polvo para el Lote 6 antes y después de su almacenamiento a 40 °C y un 75 % de humedad relativa durante una semana.

[0036] La **Figura 15** muestra los datos de Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC, parte superior) y Análisis Termogravimétrico (TGA) para el Lote 4.

40

[0037] La **Figura 16** muestra una superposición de los diagramas de DSC para los Lotes 4-6.

[0038] La **Figura 17** muestra una superposición de los diagramas de TGA para los Lotes 4-6.

45

[0039] La **Figura 18** muestra un diagrama de la cinética de Adsorción Gravimétrica de Vapor para el Lote 4.

[0040] La **Figura 19** muestra un diagrama de la isoterma de Adsorción Gravimétrica de Vapor para el Lote 4.

[0041] La **Figura 20** muestra los diagramas de Difracción de Rayos X de Polvo para el Lote 4 antes y después de llevarse a cabo el experimento de Adsorción Gravimétrica de Vapor.

50

[0042] La **Figura 21** muestra los diagramas de Difracción de Rayos X de Polvo de muestras del análisis sistemático de solubilidad.

55

[0043] La **Figura 22** muestra un espectro de RMN <sup>1</sup>H para el Lote 4 en d<sub>6</sub>-DMSO.

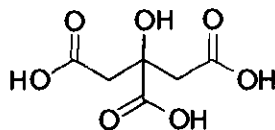
[0044] La **Figura 23** muestra un espectro de RMN <sup>1</sup>H para el Lote 4 en D<sub>2</sub>O.

## 60 Descripción detallada

[0045] Como se ha indicado anteriormente, se ha encontrado recientemente que ciertas sales de 9E-15-(2-pirolidin-1-il-etoxi)-7,12,25-trioxa-19,21,24-triaza-tetraciclo[18.3.1.1(2,5).1(14,18)]hexacosa-1(24),2,4,9,14,16,18(26),20,22-nonaeno existen como polimorfos resistentes únicos. En particular, los presentes solicitantes han encontrado que la sal de citrato (sal de ácido cítrico) de este compuesto existe en forma de un polimorfo único.

65

[0046] Aunque se considera que la estructura del ácido cítrico es evidente para un experto en la materia, la estructura se muestra a continuación para evitar cualquier incertidumbre.



Ácido cítrico

5

[0047] Los estudios comparativos que se describen en el presente documento para las sales de clorhidrato y de citrato se llevan a cabo en los lotes que se describen en la Tabla 1.

10 [0048]

**Tabla 1 - Lista de los lotes de sales de clorhidrato y de citrato usados para los estudios comparativos**

Número de lote	Sal	Disolvente de cristalización	Comentario de la forma sólida
1	HCl	THF	Cristalino
2	HCl	MeCN	Cristalino, la mayoría de las señales diferentes del Lote 1
3	HCl	Acetona	Cristalino, la mayoría de las señales diferentes de los Lotes 1 y 2
4	Citrato	THF	Forma Cristalina 1
5	Citrato	MeCN	Forma Cristalina 1
6	Citrato	Acetona	Forma Cristalina 1
7	Citrato	Acetona	Forma Cristalina 1
8	Citrato	Acetona	Forma Cristalina 1

[0049] Los estudios iniciales con el compuesto 1 implicaron la sal de clorhidrato. Se encontró, como se resume posteriormente, que la sal de clorhidrato preparada inicialmente produce una forma sólida inconsistente con una considerable variabilidad en los datos de difracción de rayos X de polvo (XRPD).

[0050] Se preparó el compuesto 1 en forma de la sal de clorhidrato en 3 disolventes diferentes, obteniéndose el Lote 1 (preparado en THF), el Lote 2 (preparado en acetonitrilo) y el Lote 3 (preparado en acetona) en forma de materiales cristalinos. Las Figuras 1, 2 y 3 muestran una variabilidad considerable en los difractogramas de XRPD entre estos lotes indicando que existe una inconsistencia general en la estructura cristalina de estas sales de HCl incluso cuando se preparan en condiciones similares en diferentes disolventes.

[0051] Como consecuencia de la variabilidad inaceptable observada con la sal de clorhidrato que se ha discutido anteriormente, se necesitaba una forma sólida resistente alternativa. Los esfuerzos de descubrimiento adicionales identificaron que la sal de citrato era tal forma sólida resistente.

[0052] Se caracterizaron cinco lotes de citrato de 9E-15-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-7,12,25-trioxa-19,21,24-triazatetraciclo[18.3.1.1(2,5).1(14,18)]hexacosa-1(24),2,4,9,14,16,18(26),20,22-nonaeno. Los resultados del análisis se muestran en los siguientes Ejemplos.

30

[0053] Se usó Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD) para caracterizar las sales de citrato del compuesto 1. En la Tabla 2 se incluye una lista de los picos de difracción de rayos X significativos para las sales de citrato de la presente invención, recogidos en condiciones de alta resolución.

[0054]

**Tabla 2 - Lista de picos de difracción de rayos X significativos para la sal de citrato**

Posición del pico (2-theta°, ± 0,5°)	Intensidad relativa
7,0	débil
7,9	fuerte
10,0	fuerte
11,1	media
14,0	media
15,6	fuerte
15,9	fuerte
16,8	fuerte
17,2	fuerte
18,1	fuerte
19,0	media
19,8	media
21,1	fuerte
21,8	media
22,4	fuerte
23,2	media
23,6	media
24,3	media
25,2	débil
25,7	media
26,1	media
26,5	débil
27,6	fuerte
32,1	débil

**[0055]** Como se puede observar, la sal de citrato se puede caracterizar porque muestra un pico de difracción de rayos X en la escala 2theta a  $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$ .

**[0056]** La sal de citrato también se puede caracterizar porque muestra picos de difracción de rayos X en la escala 2theta a  $10,0^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $15,6^\circ \pm 0,5^\circ$  y  $17,2^\circ \pm 0,5^\circ$ .

10 **[0057]** En algunas realizaciones la sal de citrato se puede caracterizar además porque muestra al menos cuatro picos de difracción de rayos X en la escala 2theta seleccionados entre el grupo que consiste en  $7,9^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $10,0^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $15,6^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $15,9^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $16,8^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $17,2^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $21,1^\circ \pm 0,5^\circ$ , y  $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$ .

15 **[0058]** En algunas realizaciones la sal de citrato se puede caracterizar además porque muestra al menos 6 picos de difracción de rayos X en la escala 2theta seleccionados entre el grupo que consiste en  $7,9^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $10,0^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $15,6^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $15,9^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $16,8^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $17,2^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $21,1^\circ \pm 0,5^\circ$ , y  $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$ .

20 **[0059]** En algunas realizaciones la sal de citrato se puede caracterizar además porque muestra picos de difracción de rayos X en la escala 2theta a  $7,9^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $10,0^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $15,6^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $15,9^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $16,8^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $17,2^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $21,1^\circ \pm 0,5^\circ$ , y  $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$ .

**[0060]** En algunas realizaciones la sal de citrato también muestra picos de difracción de rayos X en la escala 2theta

a  $11,1^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $18,1^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $23,2^\circ \pm 0,5^\circ$ , y  $27,6^\circ \pm 0,5^\circ$ .

[0061] En algunas realizaciones la sal de citrato se puede caracterizar además porque muestra picos de difracción de rayos X en la escala 2theta a  $7,9^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $10,0^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $11,1^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $15,6^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $15,9^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $16,8^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $17,2^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $18,1^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $21,1^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $23,2^\circ \pm 0,5^\circ$ , y  $27,6^\circ \pm 0,5^\circ$ .

[0062] Mientras que los picos que se han indicado anteriormente son los picos característicos, la sal de citrato también muestra picos de difracción de rayos X en la escala 2theta a  $7,0^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $14,0^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $19,0^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $19,8^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $23,6^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $24,3^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $25,2^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $25,7^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $26,1^\circ \pm 0,5^\circ$ ,  $26,5^\circ \pm 0,5^\circ$ , y  $32,1^\circ \pm 0,5^\circ$ .

[0063] Como podrá entender un experto en la materia, las intensidades relativas de las difracciones pueden variar dependiendo de diversos factores tales como el método de preparación de la muestra y el tipo de instrumento utilizado. Además, en ciertos ejemplos, algunos de los picos a los que se ha hecho referencia anteriormente pueden no ser detectables.

[0064] Las sales de la presente invención se pueden producir por reacción de la base libre del compuesto 1 con ácido cítrico en un disolvente apropiado y recuperación de la sal resultante de la mezcla de reacción después de cristalización, precipitación o evaporación.

[0065] La reacción para formar la sal se puede llevar a cabo en cualquier disolvente que no interfiera, o en una mezcla de disolventes, en el cual la base libre tiene una solubilidad apropiada. Ejemplos de disolventes adecuados de este tipo incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano y acetona. El procedimiento implica habitualmente la disolución de la base libre en un disolvente apropiado a una temperatura elevada tal como mayor de  $20^\circ\text{C}$ . En algunas realizaciones, por ejemplo acetona, la base libre se disuelve en el disolvente a una temperatura de aproximadamente  $56^\circ\text{C}$ . En algunas realizaciones, por ejemplo acetonitrilo, la base libre se disuelven en el disolvente a una temperatura de aproximadamente  $82^\circ\text{C}$ .

[0066] Una vez que la base libre se ha disuelto en el disolvente apropiado, el procedimiento implica a continuación la adición de una cantidad adecuada de ácido. El ácido se añade habitualmente en forma de una solución en un disolvente apropiado, habitualmente el mismo disolvente que se usa para disolver la base libre. La cantidad de ácido puede variar aunque la cantidad de ácido usada habitualmente es una cantidad estequiométrica equivalente o un ligero exceso estequiométrico. Después de la adición del ácido, a continuación el procedimiento implica habitualmente la agitación de la mezcla de reacción a la temperatura de la adición durante un periodo de 1 hora, seguido del enfriamiento de la mezcla de reacción a una temperatura por debajo de la temperatura de reacción para facilitar la cristalización. Una vez que se ha producido el nivel deseado de formación cristalina, los cristales se pueden aislar por filtración y secado usando medios normales en la técnica.

[0067] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de las sales de la invención en el tratamiento de trastornos proliferativos. Las formulaciones y metodología para el uso de compuestos de este tipo y los trastornos que se pueden tratar de ese modo son los que se desvelan en el documento PCT/SG2006/000352.

[0068] La presente invención se describirá a continuación por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. Las sales de clorhidrato se prepararon como se ha discutido anteriormente para los ejemplos comparativos y se analizaron de una forma análoga.

[0069] **Ejemplo 1 - Formación de la sal de HCl (Lote 1) en THF como disolvente:**

[0070] Se añadió la base libre del Compuesto 1 (0,200 g, 0,432 mmoles, 1 eq) a 15 ml de THF. La solución se calentó a reflujo hasta que se observó la disolución completa y se mantuvo durante 1 h. A continuación se añadió lentamente HCl 1 N (0,518 ml, 0,518 mmoles, 1,2 eq) en condiciones de reflujo. La mezcla se calentó a reflujo durante un periodo adicional de 15 min y a continuación se enfrió. Se observó cristalización con el enfriamiento gradual. Los cristales se agitaron a temperatura ambiente durante 12 h y se filtraron al vacío. El producto se secó al vacío para proporcionar 165 mg.

[0071] **Ejemplo 2 - Formación de la sal de HCl (Lote 2) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  como disolvente:**

[0072] Se añadió la base libre del Compuesto 1 (0,300 g, 0,648 mmoles, 1 eq) a 70 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}$ . La solución se calentó a reflujo hasta que se observó la disolución completa y se mantuvo durante 1 h. A continuación se añadió lentamente HCl 1 N (0,778 ml, 0,778 mmoles, 1,2 eq) en condiciones de reflujo. La mezcla se calentó a reflujo durante un periodo adicional de 15 min y a continuación se enfrió. Se observó cristalización con el enfriamiento gradual. Los cristales se agitaron a temperatura ambiente durante 12 h y se filtraron al vacío. El producto se secó al vacío para proporcionar 190 mg.

[0073] **Ejemplo 3 - Formación de la sal de HCl (Lote 3) en Acetona como disolvente:**

65

[0074] Se añadió la base libre del Compuesto 1 (0,200 g, 0,432 mmoles, 1 eq) a 50 ml de acetona. La solución se calentó a reflujo hasta que se observó la disolución completa y se mantuvo durante 1 h. A continuación se añadió lentamente HCl 1 N (0,518 ml, 0,518 mmoles, 1,2 eq) en condiciones de reflujo. La mezcla se calentó a reflujo durante un período adicional de 15 min y a continuación se enfrió. Se observó cristalización con el enfriamiento gradual. Los cristales se agitaron a temperatura ambiente durante 12 h y se filtraron al vacío. El producto se secó al vacío para proporcionar 180 mg.

**[0075] Ejemplo 4 - Formación de la sal de Citrato (Lote 4) en THF como disolvente:**

10 [0076] Se añadió la base libre del compuesto 1 (0,300 g, 0,648 mmoles, 1 eq) a 12 ml de THF. La solución se calentó a reflujo hasta que se observó la disolución completa y se mantuvo durante 1 h. A continuación se añadió lentamente una solución de ácido cítrico (0,149 g, 0,778 mmoles, 1,2 eq) disuelto en 12 ml de THF en condiciones de reflujo. La mezcla se calentó a reflujo durante un período adicional de 15 min y a continuación se enfrió. Se observó cristalización con el enfriamiento gradual. Los cristales se agitaron a temperatura ambiente durante 12 h y se filtraron al vacío. El producto se secó al vacío para proporcionar 250 mg.

**[0077] Ejemplo 5 - Formación de la sal de Citrato (Lote 5) en CH<sub>3</sub>CN como disolvente:**

20 [0078] Se añadió la base libre del compuesto 1 (0,200 g, 0,432 mmoles, 1 eq) a 45 ml de CH<sub>3</sub>CN. La solución se calentó a reflujo hasta que se observó la disolución completa y se mantuvo durante 1 h. A continuación se añadió lentamente una solución de ácido cítrico (0,099 g, 0,518 mmoles, 1,2 eq) disuelto en 12 ml de CH<sub>3</sub>CN en condiciones de reflujo. La mezcla se calentó a reflujo durante un período adicional de 15 min y a continuación se enfrió. Se observó cristalización con el enfriamiento gradual. Los cristales se agitaron a temperatura ambiente durante 12 h y se filtraron al vacío. El producto se secó al vacío para proporcionar 220 mg.

25

**[0079] Ejemplo 6 - Formación de la sal de Citrato (Lote 6) en Acetona como disolvente:**

30 [0080] Se añadió la base libre del compuesto 1 (0,200 g, 0,432 mmoles, 1 eq) a 50 ml de acetona. La solución se calentó a reflujo hasta que se observó la disolución completa y se mantuvo durante 1 h. A continuación se añadió lentamente una solución de ácido cítrico (0,099 g, 0,518 mmoles, 1,2 eq) disuelto en 20 ml de acetona en condiciones de reflujo. La mezcla se calentó a reflujo durante un período adicional de 15 min y a continuación se enfrió. Se observó cristalización con el enfriamiento gradual. Los cristales se agitaron a temperatura ambiente durante 12 h y se filtraron al vacío. El producto se secó al vacío para proporcionar 198 mg.

35 **[0081] Ejemplo 7 - Estudios de difracción de rayos X de polvo**

**[0082] Condiciones 1a (alta resolución)**

40 [0083] Se recogieron los diagramas de Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD) en un difractor αSIEMENS D5000 usando radiación K del Cu (1,54 Å), 40 kV; el modo de 30 barridos continuos con tamaño de etapa de 0,03° y tiempo de etapa de 0,5s, fue θ - θ mA. Un intervalo de θ empleado como distancia muestra-detector ofrece un efectivo de 2° - 50°. El tiempo de análisis de muestra (el que estaría expuesta al haz de rayos X) fue de 13 minutos y 33 segundos. El software que se usó para la recogida de datos fue DIFFRAC plus -D5000 #1 y los datos se analizaron y se presentaron usando Diffrac Plus -D5000 #1.

45

[0084] Las muestras procesadas en condiciones ambiente se prepararon en forma de ejemplares de placa plana usando polvo que se preparó sin molienda. Se presionaron ligeramente 100-200 mg de la muestra sobre un portaobjetos de vidrio para obtener una superficie plana.

50 **[0085] Condiciones 1b (alta resolución)**

[0086] Se recogieron los diagramas de Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD) en un difractor Bruker AXS C2 GADDS usando radiación K del Cu (40 kV, 40 mA), automatizado en la etapa XYZ, microscopio de video láser para auto-posicionamiento de la muestra y un detector de área bidimensional HiStar. La óptica de rayos X consiste en un espejo multicapa Göbel único acoplado a un colimador *pinhole* de 0,3 mm. La divergencia del haz, es decir, el tamaño efectivo del haz de rayos X en la muestra, fue de aproximadamente 4 mm. Se empleó un modo de barrido continuo θ - θ con una distancia muestra-detector de 20 cm que ofrece un intervalo efectivo de 2θ de 3,2° - 29,7°. Habitualmente, la muestra se debería exponer al haz de rayos X durante 120 segundos. El software que se usó para la recogida de datos fue GADDS para WNT 4.1.16 y los datos se analizaron y se presentaron usando Diffrac Plus EVA v 9.0.0.2 o v 13.0.0.2. Las muestras procesadas en condiciones ambiente se prepararon en forma de ejemplares de placa plana usando polvo que se preparó sin molienda. Se presionaron ligeramente 1-2 mg de la muestra sobre un portaobjetos de vidrio para obtener una superficie plana.

60

**[0087] Condiciones 2 (baja resolución)**

65



[0088] Los diagramas de Difracción de Rayos X de Polvo también se recogieron en un difractorómetro Bruker D8 usando radiación K del Cu (40 kV, 40 mA), goniómetro de  $\theta - 2\theta$  y divergencia de V4 y rendijas receptoras, un monocromador Ge y un detector Lynxeye. Se comprueba el rendimiento del instrumento usando un Corindón patrón certificado (NIST 1976). El software usado para la recogida de datos fue Diffrac Plus XRD Commander v2.5.0 y los datos se analizaron y se presentaron usando Diffrac Plus EVA v 11.0.0.2 o v 13.0.0.2. Las muestras se procesaron en condiciones ambiente en forma de ejemplares de placa plana usando polvo según se recibieron. La muestra se hizo rotar en su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recogida de datos son:

- Intervalo angular: 2 a 42  $^{\circ}2\theta$
- 10 • Tamaño de etapa: 0,05  $^{\circ}2\theta$
- Tiempo de recogida: 0,5 s.etapa<sup>-1</sup>

[0089] Se obtuvieron diagramas de XRPD de alta resolución (Condiciones 1a) para cada una de las muestras, y los resultados que se muestran en las Figuras 4-8 muestran que las cinco muestras de sal de citrato tienen todas la misma fase cristalina. También se recogieron datos para los Lotes 4-6 en las Condiciones 1b y la Figura 9 en muestra una superposición que indica que los diagramas son muy similares y muestra que todas son la misma fase cristalina.

[0090] También se obtuvieron diagramas de XRPD de baja resolución (Condiciones 2) usando el difractorómetro Bruker GADDS, de modo que se dispuso de diagramas de referencia para el análisis sistemático de polimorfismo. En la Figura 10 se muestra una superposición de los diagramas para los Lotes 4-6 y en la Figura 11 se muestra una comparación de los diagramas de alta resolución y de baja resolución para el Lote 4.

[0091] Las muestras que se habían preparado para la recogida de diagramas de XRPD de baja resolución se colocaron en una cámara mantenida a 40  $^{\circ}\text{C}$  y un 75 % de humedad relativa. Después de una semana, las muestras se volvieron a analizar mediante XRPD de baja resolución (Condiciones 2), para evaluar los cambios de fase. Los resultados, en comparación con el diagrama inicial de XRPD se muestran de la Figura 12 a la Figura 14. Se puede observar que no se produce ningún cambio de fase, y que las sales de citrato de la invención son estables durante al menos una semana en estas condiciones.

### 30 [0092] Ejemplo 8 - Estudios de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

[0093] Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se recogieron en un instrumento Bruker de 400 MHz equipado con un automuestreador y controlado por una consola DRX400. Se consiguieron experimentos automatizados usando iCON-RMN v4.0.4 (desarrollo 1) trabajando con Topspin v 1.3 (parche de nivel 8) usando los experimentos cargados estándar de Bruker. Las muestras se prepararon en  $d_6$ -DMSO o  $\text{D}_2\text{O}$ . El análisis fuera de línea se llevó a cabo usando ACD SpecManager v 9.09 (desarrollo 7703).

[0094] Los datos de RMN  $^1\text{H}$  muestran que las tres muestras son el mismo compuesto. La determinación del estequiométrica del citrato se llevó a cabo por integración de las señales del contraion. Sin embargo, estas aparecen en el espectro debajo de la señal del DMSO (Lote 4, Figura 22), y como consecuencia no se pudo realizar la integración de las señales del ácido cítrico. La Figura 23 muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del Lote 4 en  $\text{D}_2\text{O}$ . En este disolvente, la integración de la señal del ácido cítrico mostró que la estequiometría era 1:1 según lo esperado.

### 45 [0095] Ejemplo 9 - Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) y Análisis Termogravimétrico (TGA)

[0096] Se recogieron los datos de Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) en un instrumento Mettler DSC 823e equipado con un automuestreador de 34 posiciones. Se realizó la calibración del instrumento para energía y temperatura usando indio certificado. Se calentaron habitualmente 0,5-3 mg de cada muestra, en un crisol de aluminio agujereado, a 10  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  de 25  $^{\circ}\text{C}$  a 350  $^{\circ}\text{C}$ . Se mantuvo una purga de nitrógeno a 50  $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$  sobre la muestra. El software de control del instrumento y de análisis de datos fue STARe v 9.10.

[0097] Se recogieron los datos del Análisis Termogravimétrico (TGA) en un instrumento Mettler TGA/SDTA 851e equipado con un automuestreador de 34 posiciones. Se calibró la temperatura del instrumento usando indio certificado. Se cargaron habitualmente de 5-30 mg de cada muestra en un crisol de aluminio pesado previamente y se calentó a 10  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  de la temperatura ambiente a 350  $^{\circ}\text{C}$ . Se mantuvo una purga de nitrógeno a 50  $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$  sobre la muestra. El software de control del instrumento y de análisis de datos fue STARe v 9.10.

[0098] El diagrama de DSC para el Lote 4 (Figura 15) existe un suceso térmico significativo a 176  $^{\circ}\text{C}$ . Se produce una pérdida de peso correspondiente de ~ 20 % observada en el TGA (Figura 15). Esta pérdida de peso, junto con la forma del complejo de la endoterma de DSC, indica que la degradación principal se produce a > 176  $^{\circ}\text{C}$ . Sin el deseo de quedar unido a teoría alguna, esto puede ser indicativo de la disociación de la sal y la posterior degradación del ácido cítrico.

65 [0099] Los Lotes 5 y 6 mostraron diagramas de DSC y TGA similares (las Figuras 16 y 17 muestran superposiciones

de los datos de DSC y TGA, respectivamente).

**[0100] Ejemplo 10 - Adsorción Gravimétrica de Vapor (GVS)**

5 **[0101]** Las isotermas de adsorción se obtuvieron usando un analizador de absorción de humedad SMS DVS Intrinsic, controlado por el software SMS Analysis Suite. La temperatura de la muestra se mantuvo a 25 °C mediante los controles del instrumento. La humedad se controló mezclando corrientes de nitrógeno seco y húmedo, con un caudal total de 200 ml.min<sup>-1</sup>. La humedad relativa se midió mediante una sonda calibrada Rotronic (rango dinámico de 1,0-100 % de humedad relativa), localizada cerca de la muestra. El cambio de peso, (relajación de masa) de la muestra en función del % de HR, se monitorizó constantemente mediante una microbalanza (precisión de ± 0,005 mg). Se colocaron habitualmente 5-20 mg de muestra en una cesta de malla de acero inoxidable tarada en condiciones ambiente. La muestra se cargó y se descargó a un 40 % de HR y 25 °C (condiciones ambiente habituales). Se llevó a cabo una isoterma de adsorción de humedad como se perfila posteriormente (2 barridos dando 1 ciclo completo). La isoterma estándar se llevó a cabo a 25 °C con intervalos de un 10 % de HR durante una  
10  
15 intervalo total de 0,5-90 % de HR.

**[0102]**

**Tabla 3 -Parámetros del método para los experimentos de SMS DVS Intrinsic**

Parámetros	Valores
Adsorción - Barrido 1	40-90
Desorción / Adsorción - Barrido 2	90 - Sequedad, Sequedad - 40
Intervalos (% de HR)	10
Número de barridos	2
Caudal ( ml.min <sup>-1</sup> )	200
Temperatura (°C)	25
Estabilidad (°C.min <sup>-1</sup> )	0,2
Tiempo de adsorción (horas)	6 horas de tiempo de espera

20 **[0103]** Se estudió la higroscopicidad del citrato llevando a cabo el experimento de adsorción gravimétrica de vapor en el Lote 4. Una muestra de aproximadamente 20 mg se mantuvo a 25 °C mientras se cambió la humedad de su entorno a lo largo de dos ciclos completos. La gráfica de la cinética que se muestra en la Figura 18 muestra que la muestra del Lote 4 alcanza el peso de equilibrio en cada etapa de % de HR. La muestra tarda más en alcanzar el equilibrio en las etapas iniciales del experimento. Esto puede ser debido al desplazamiento del disolvente residual.

25

**[0104]** La gráfica de la isoterma que se muestra en la Figura 19, muestra que la muestra acepta < 0,6 % de agua entre un 40 % de HR y un 90 % de HR. La diferencia máxima de peso (entre un 0 % de HR y un 90 % de HR) es menor de un 1 % p/p, lo que indica que el citrato no es higroscópico. Además, no existe ninguna evidencia de la existencia de una forma hidratada del citrato.

30

**[0105]**

**Tabla 4 -Valores de peso de la isoterma para la GVS del Lote 4**

	Objetivo	Masa adsorbida			Objetivo	Masa adsorbida
	HR (%)	Cambio (%)			HR (%)	Cambio (%)
<b>Ciclo 1 de adsorción</b>	40,0	-0,1186		<b>Ciclo 2 de adsorción</b>	40,0	-0,0643
	50,0	-0,0817			50,0	-0,0100
	60,0	0,0329			60,0	0,0513
	70,0	0,1086			70,0	0,1281
	80,0	0,2342			80,0	0,2567
	90,0	0,5631			90,0	0,5397

	Objetivo	Masa adsorbida			Objetivo	Masa adsorbida
	HR (%)	Cambio (%)			HR (%)	Cambio (%)
<b>Ciclo 1 de desorción</b>	90,0	0,5631		<b>Ciclo 2 de desorción</b>	90,0	0,5397
	80,0	0,2905			80,0	0,2771
	70,0	0,1610			70,0	0,1535
	60,0	0,0743			60,0	0,0738
	50,0	0,0100			50,0	0,0045
	40,0	-0,0548			40,0	-0,0528
	30,0	-0,1076			30,0	-0,1032
	20,0	-0,1545			20,0	-0,1565
	10,0	-0,2093			10,0	-0,2093
	0,0	-0,2816			0,0	-0,2836
<b>Ciclo 1 de readsorción</b>	0,0	-0,2816		<b>Ciclo 2 de readsorción</b>	0,0	-0,2863
	10,0	-0,2138			10,0	-0,2168
	20,0	-0,1620			20,0	-0,1630
	30,0	-0,1146			30,0	-0,1116
	40,0	-0,0643			40,0	-0,0653

[0106] Al final del experimento de GVS, se recuperó la muestra y se analizó por XRPD para comprobar cualquier cambio de fase global. Los resultados (Figura 20) muestran que no existe ningún cambio de fase global.

5

[0107] Ejemplo 11 - Determinación de la pureza química mediante Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC)

[0108] El análisis de pureza se llevó a cabo en un sistema Agilent de la serie HP1100 equipado con un detector de red de diodos y usando software ChemStation vB.02.01-SR1. Los parámetros utilizados se resumen en la Tabla 5.

10

[0109]

**Tabla 5 - Parámetros del método de HPLC para las determinaciones de pureza química**

Preparación de la muestra:	0,5 mg/ml en acetonitrilo : agua 1:1 v/v
Columna:	Phenomenex Luna C18 (2), 150 x 4,6 mm, 5µm
Temperatura de la columna (°C):	25
Inyección (µL):	5
Detección: Longitud de onda, Ancho de banda (nm):	255,90
Caudal ( ml.min <sup>-1</sup> ):	1
Fase A:	TFA al 0,1 % en agua
Fase B:	0,085 % en acetonitrilo

Programación:	Tiempo (min)	% de Fase A	% de Fase B
	0	95	8
	25	5	95
	25,2	95	5
	30	95	5

[0110] La pureza química de los Lotes 4-6 del citrato se determinó usando tres procedimientos de HPLC. Los resultados numéricos se muestran en la Tabla 6.

5

[0111]

**Tabla 6 - Resultados de la determinación de pureza**

Muestra	Lote 4	Lote 5	Lote 6
Disolvente de disolución	AcN : H <sub>2</sub> O 1:1 v/v		
Tiempo de retención	2,76	2,76	2,76
Área del pico precursor	1431,73	1299,9	1368,57
TRR	Área %	Área %	Área %
0,97	0,61	0,41	0,48
1,00	98,12	98,45	98,37
1,04	0,14	0,16	0,14
1,05	0,22	0,13	0,20
1,07	0,18	0,13	0,14
1,12	0,28	0,31	0,28

[0112] Como se puede observar, la pureza medida para cada muestra es mayor de un 98,1 %.

10

[0113] Ejemplo 12 - Evaluación de la solubilidad y el polimorfismo

[0114] Para cada disolvente estudiado, se pesaron aproximadamente 8 mg del compuesto 1 en un vial de vidrio de rosca superior de 8 ml. El disolvente se añadió en alícuotas de 10 volúmenes y la mezcla se sonico y se calentó (con una pistola de aire caliente) para estimular la disolución. Si no se consiguió la disolución después de la adición de 100 volúmenes de disolvente, se añadieron 100 volúmenes adicionales. Los detalles de cada experimento y las observaciones (Tabla 7) muestran que la disolución total sólo se consiguió en agua.

15

[0115]

20

**Tabla 7 - Detalles de la evaluación de solubilidad**

ID de muestra	Lote	Peso (mg)	Disolvente (volúmenes)	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	200
HC531-16-01	4	8,1	Tolueno	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HC531-16-02	4	8,0	TBME	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HC531-16-03	4	7,3	Acetato de etilo	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HC531-16-04	4	7,9	Acetato de i-propilo	X	X	-	X	-	X	-	X	-	X	X
HC531-16-05	5	7,9	THF	X	X	X	X	-	X	-	X	-	X	X

ID de muestra	Lote	Peso (mg)	Disolvente (volúmenes)	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	200
HC531-16-06	5	8,2	IPA	X	X	X	X	-	X	-	X	-	X	X
HC531-16-07	5	8,2	MEK	X	X	X	X	X	X	-	X	-	X	X
HC531-16-08	5	8,2	Acetona	X	X	-	X	-	X	-	X	-	X	X
HC531-16-09	5	9,7	Etanol	X	X	X	X	-	X	-	X	-	X	X
HC531-16-10	5	9,6	Acetonitrilo	X	X	X	X	-	X	-	X	-	X	X
HC531-16-11	5	7,8	Agua	H	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[0116] Los viales se colocaron a continuación en una cámara de humedad y se sometieron a ciclos de 25 °C / 50 °C (ciclos de 8 horas) durante 24 horas. Al final de este periodo las muestras se examinaron y a continuación se dejaron con los tapones aflojados para permitir la evaporación del disolvente. Las muestras que se secaron se transfirieron a una matriz de cuarzo, mientras que en las que el disolvente aún estaba presente, se filtraron al vacío en un sinter. A continuación se analizaron las muestras por XRPD para evaluar su estado y forma cristalina. Los resultados del análisis por XRPD (Figura 21) muestran que (con el agua como única excepción) todas las muestras estaban en la Forma 1. La muestra obtenida de la solución acuosa era amorfa (Figura 21, el diagrama de la parte superior no muestra ningún pico definido).

[0117] Se comprobó que la solubilidad del citrato del compuesto 1 en disolventes orgánicos era extremadamente limitada. La carencia de coloración de los disolventes en contacto con los cristales amarillos indica que la solubilidad fue mínima. Todos los residuos cristalinos de las muestras analizadas sistemáticamente con disolventes orgánicos fueron de la Forma 1. Se encontró que el citrato se disuelve en agua a un nivel de 100 mg.ml<sup>-1</sup>. Se encontró que el sólido recuperado al permitir que se evaporara la solución era amorfo. El análisis sistemático de solubilidad no reveló la existencia de ningún solvato o polimorfo de las sales de citrato.

[0118] Los resultados de los Ejemplos 1-12 se resumen en la siguiente tabla.

20

[0119]

**Tabla 8 - Resumen de la caracterización de lotes**

	Lote 4	Lote 5	Lote 6
XRPD	Forma Cristalina 1	Forma Cristalina 1	Forma Cristalina 1
Estabilidad de fase de 1 semana @ 40 °C / 75 % de HR	Forma Cristalina 1	Forma Cristalina 1	Forma Cristalina 1
Adsorción Gravimétrica de Vapor	Cambio de peso máximo < 1 % Ningún cambio de fase	-	-
Análisis Termogravimétrico	-0,4 % p/p de t.a. a 160 °C	-0,4 % p/p de t.a. a 160 °C	-0,3 % p/p de t.a. a 160 °C
	-20 % p/p de 160 a 250 °C	-21 % p/p de 160 a 250 °C	-20 % p/p de 160 a 250 °C
Calorimetría de Barrido Diferencial	Comienzo de endoterma compleja a 176 °C	Comienzo de endoterma compleja a 178 °C	Comienzo de endoterma compleja a 176 °C
Pureza por HPLC	98,12 % a/a	98,45 % a/a	98,37 % a/a

## REIVINDICACIONES

1. Sal cristalina de citrato de 9E-15-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-7,12,25-trioxa-19,21,24-triaza-tetraciclo[18.3.1.1(2,5).1(14,18)]hexacosa-1(24),2,4,9,14,16,18(26),20,22-nonaeno.
- 5 2. Sal de acuerdo con la reivindicación 1 donde la sal es la sal 1:1.
3. Sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 que muestra un pico de difracción de rayos X en la escala 2theta a  $22,4^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ .
- 10 4. Sal de acuerdo con la reivindicación 3 que también muestra picos de difracción de rayos X en la escala 2theta a  $10,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $15,6^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$  y  $17,2^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ .
- 15 5. Sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que muestra al menos cuatro picos de difracción de rayos X en la escala 2theta seleccionados entre el grupo que consiste en  $7,9^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $10,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $15,6^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $15,9^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $16,8^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $17,2^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $21,1^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ , y  $22,4^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ .
- 20 6. Sal de acuerdo con la reivindicación 4 que muestra al menos 6 picos de difracción de rayos X en la escala 2theta seleccionados entre el grupo que consiste en  $7,9^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $10,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $15,6^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $15,9^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $16,8^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $17,2^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $21,1^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ , y  $22,4^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ .
7. Sal de acuerdo con la reivindicación 5 que muestra picos de difracción de rayos X en la escala 2theta a  $7,9^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $10,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $15,6^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $15,9^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $16,8^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $17,2^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $21,1^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ , y  $22,4^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ .
- 25 8. Sal de acuerdo con la reivindicación 7 que también muestra picos de difracción de rayos X en la escala 2theta a  $11,1^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $18,1^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $21,8^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $23,2^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ , y  $27,6^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ .
9. Sal de acuerdo con la reivindicación 8 que también muestra picos de difracción de rayos X en la escala 2theta a  $7,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $14,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $19,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $19,8^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $23,6^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $24,3^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $25,2^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $25,7^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $26,1^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ,  $26,5^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ , y  $32,1^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ .
- 30 10. Composición farmacéutica que comprende una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
11. Sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo.
- 35 12. Sal para uso de acuerdo con la reivindicación 11 donde el trastorno proliferativo es cáncer.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 para uso en un método de tratamiento de un trastorno proliferativo.
- 40 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, donde el trastorno proliferativo es cáncer.

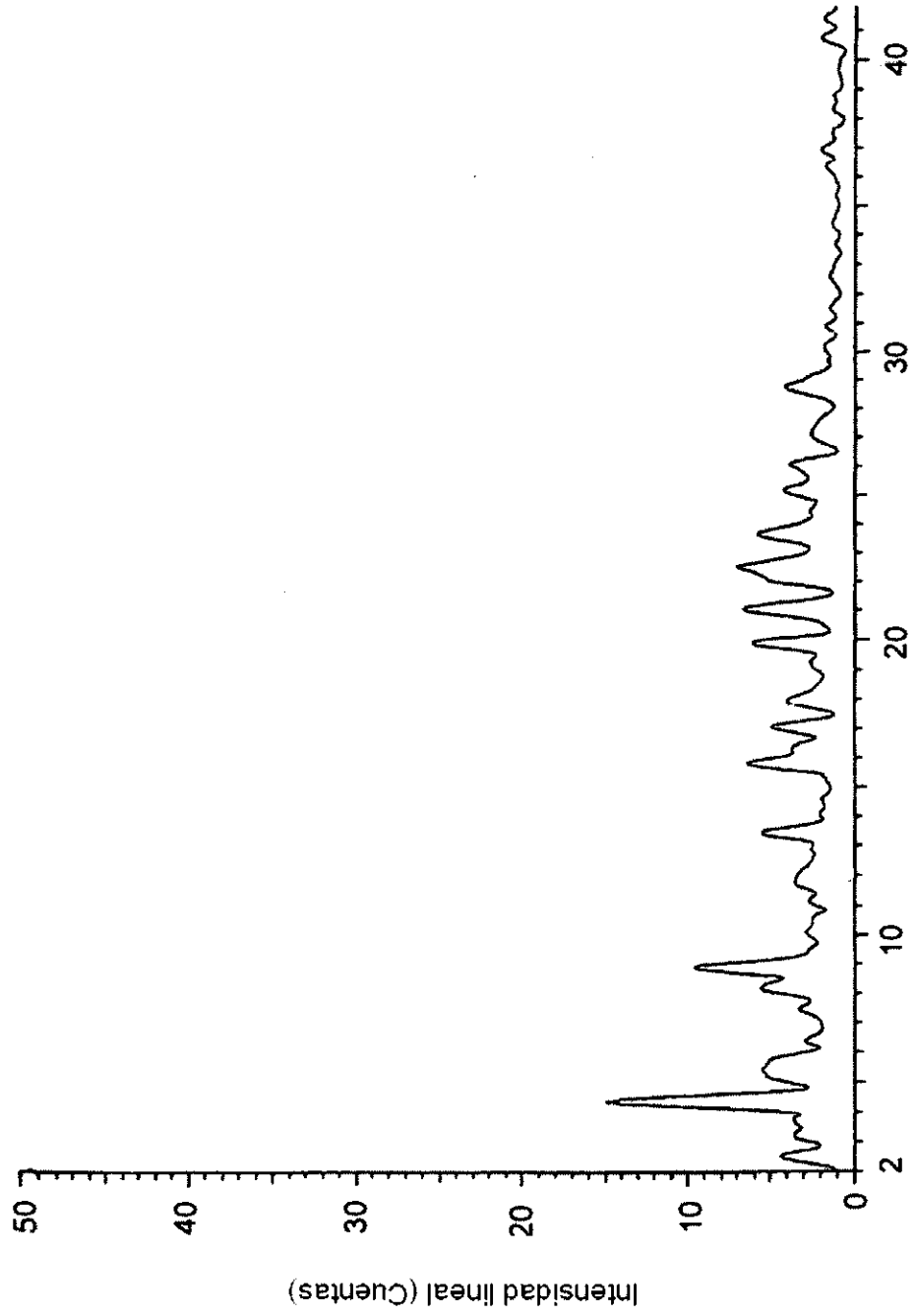


FIG 1

Escala - 2-Theta

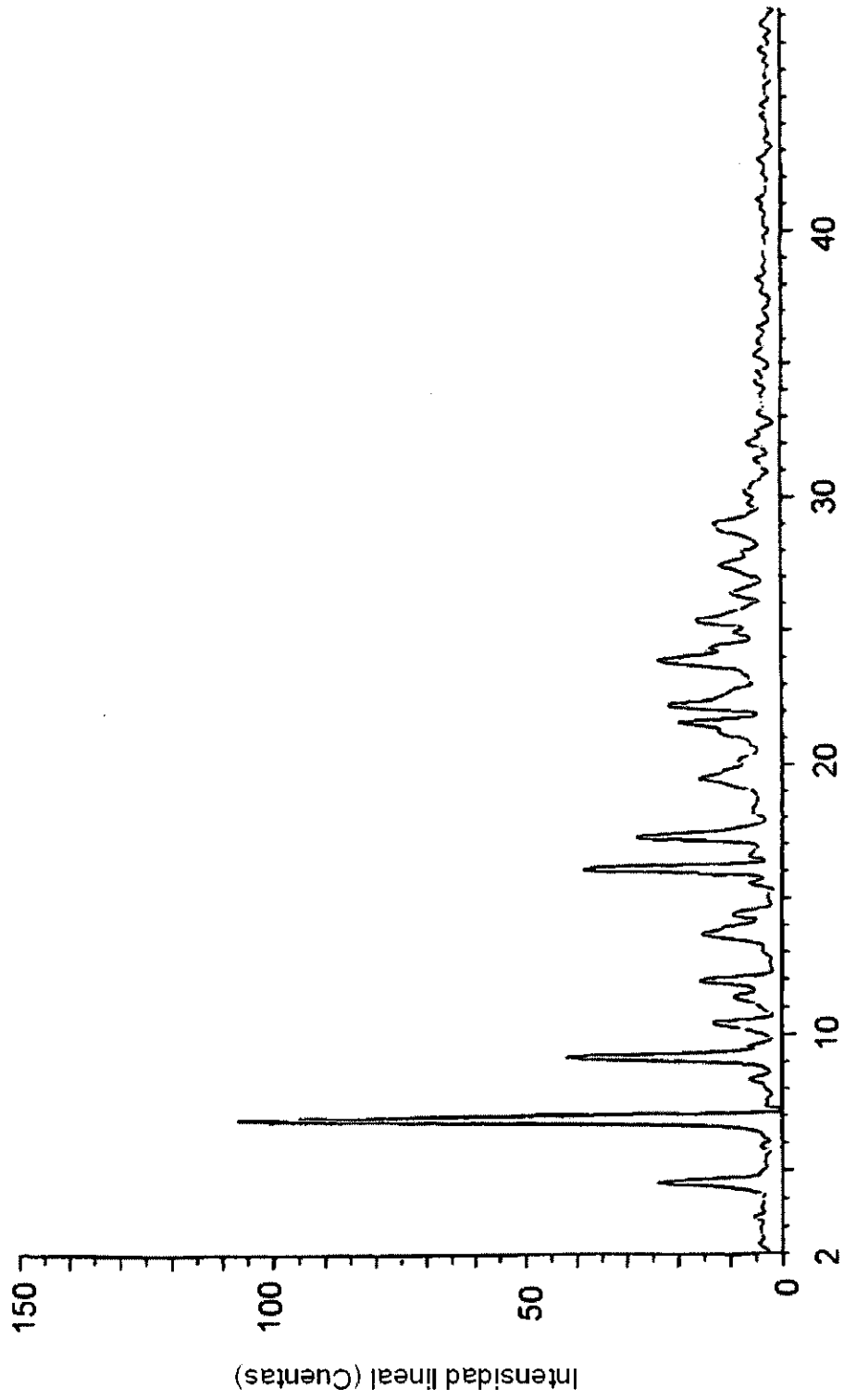


FIG 2

Escala - 2-Theta



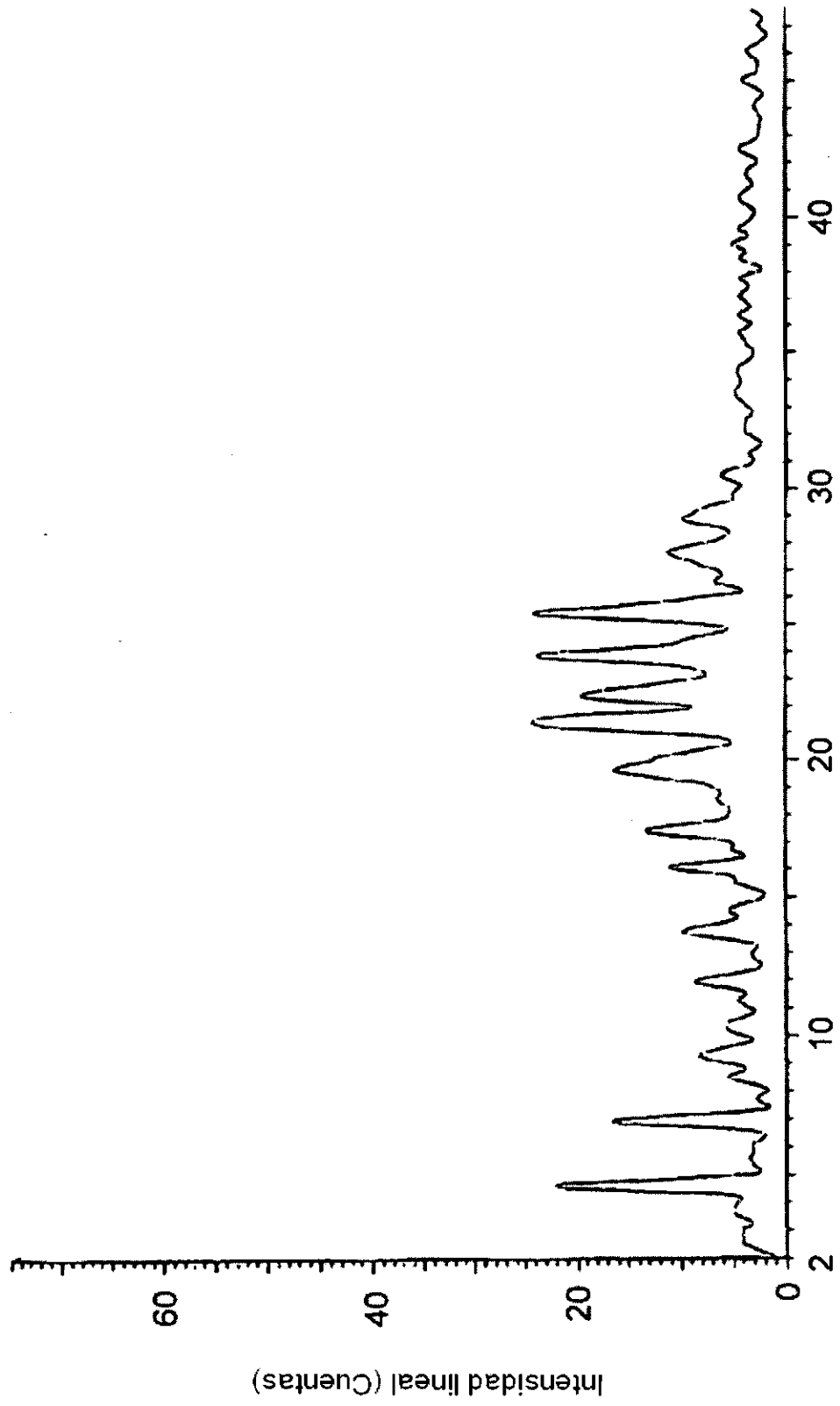


FIG 3

Escala - 2-Theta

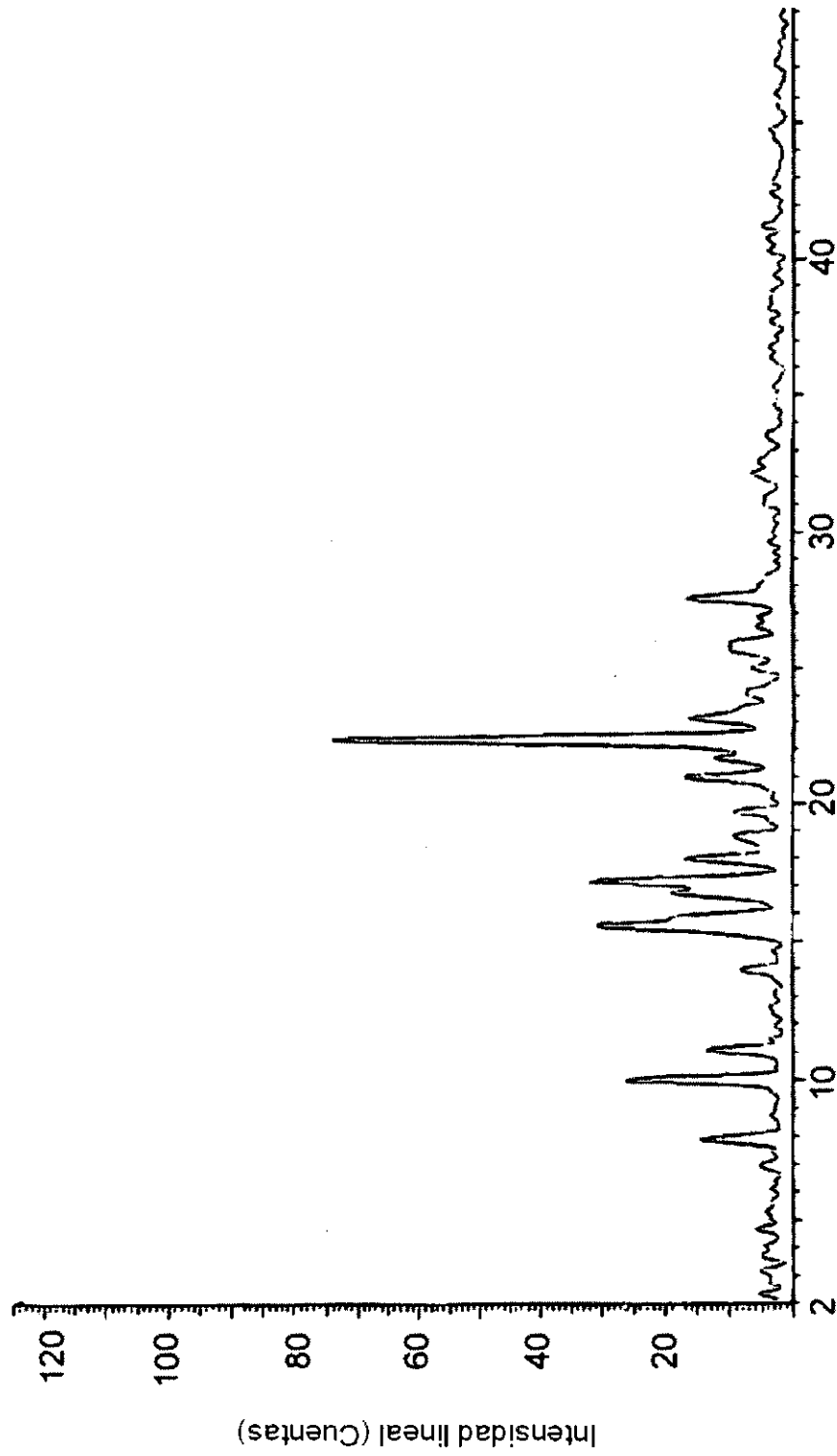


FIG 4

Escala - 2-Theta

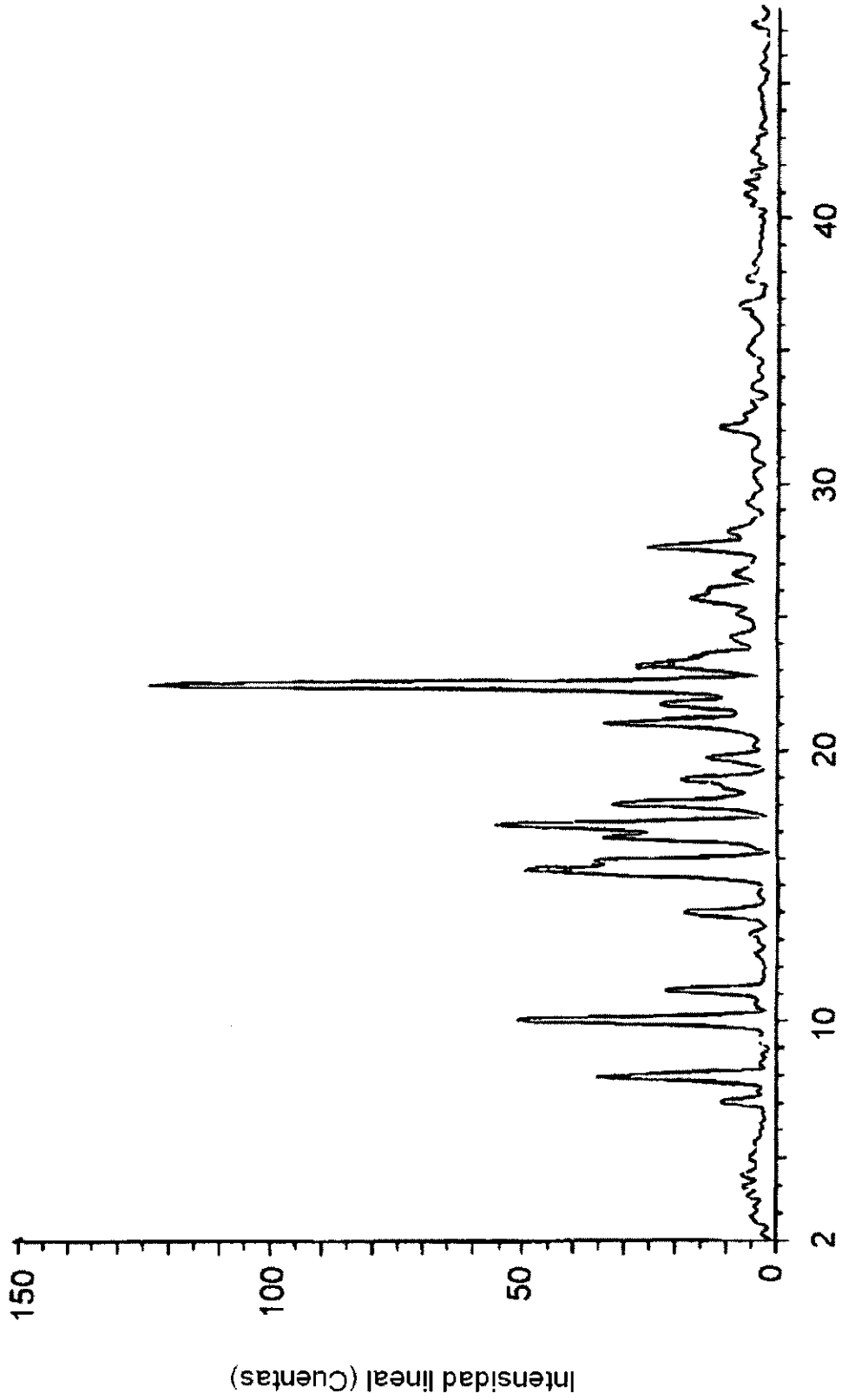
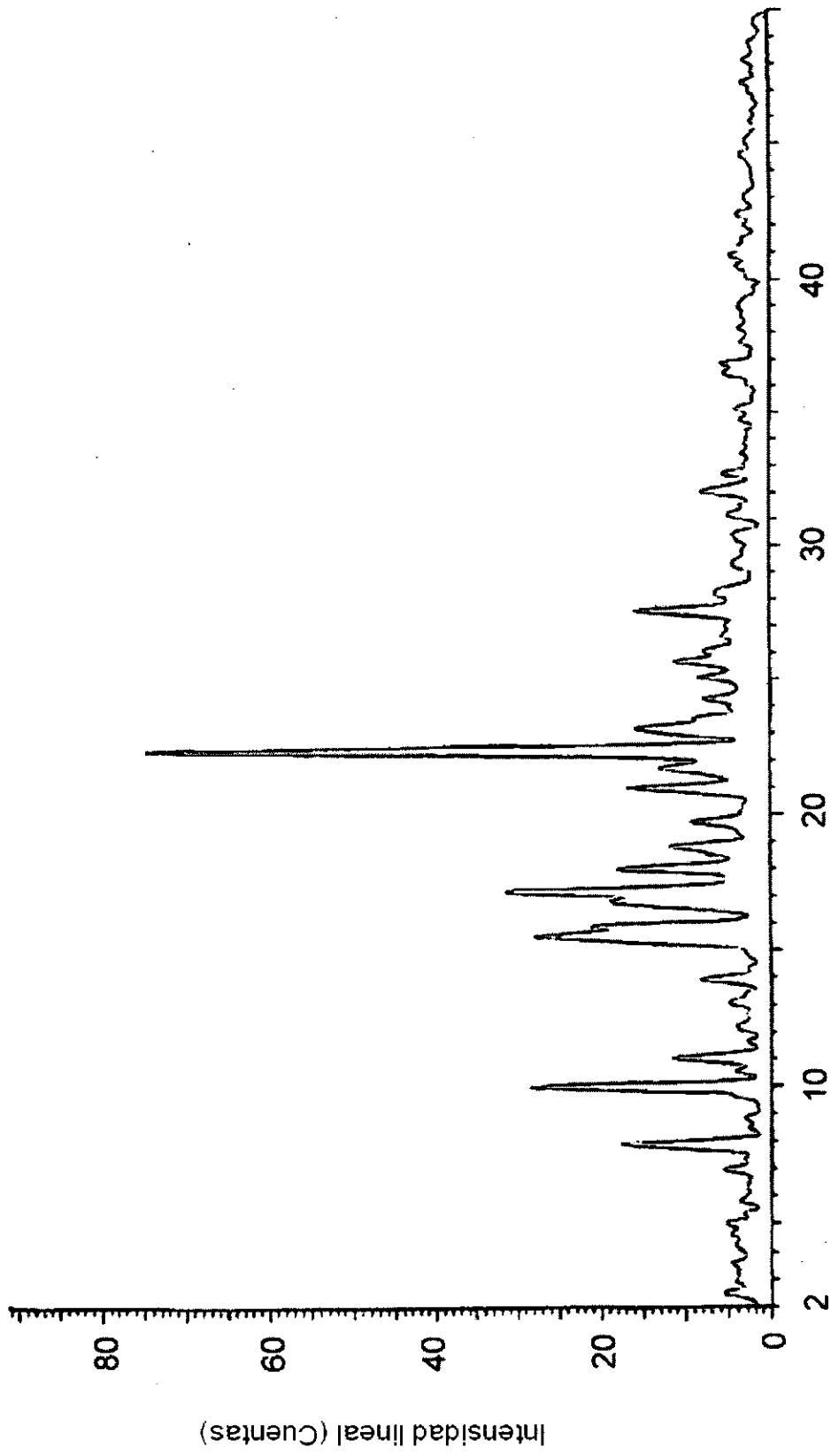


FIG 5

Escala - 2-Theta



Escala - 2-Theta

FIG 6

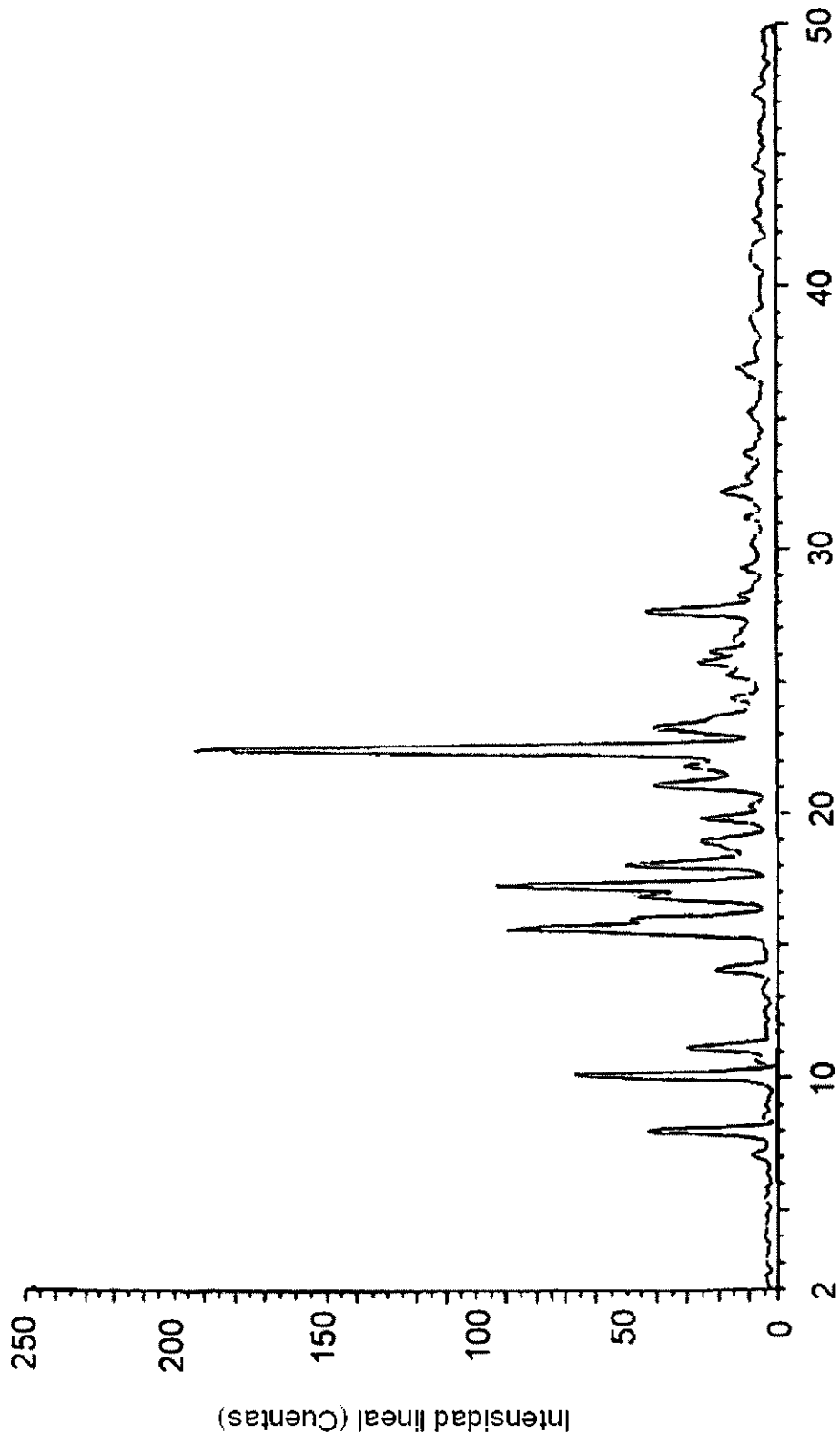


FIG 7

Escala - 2-Theta

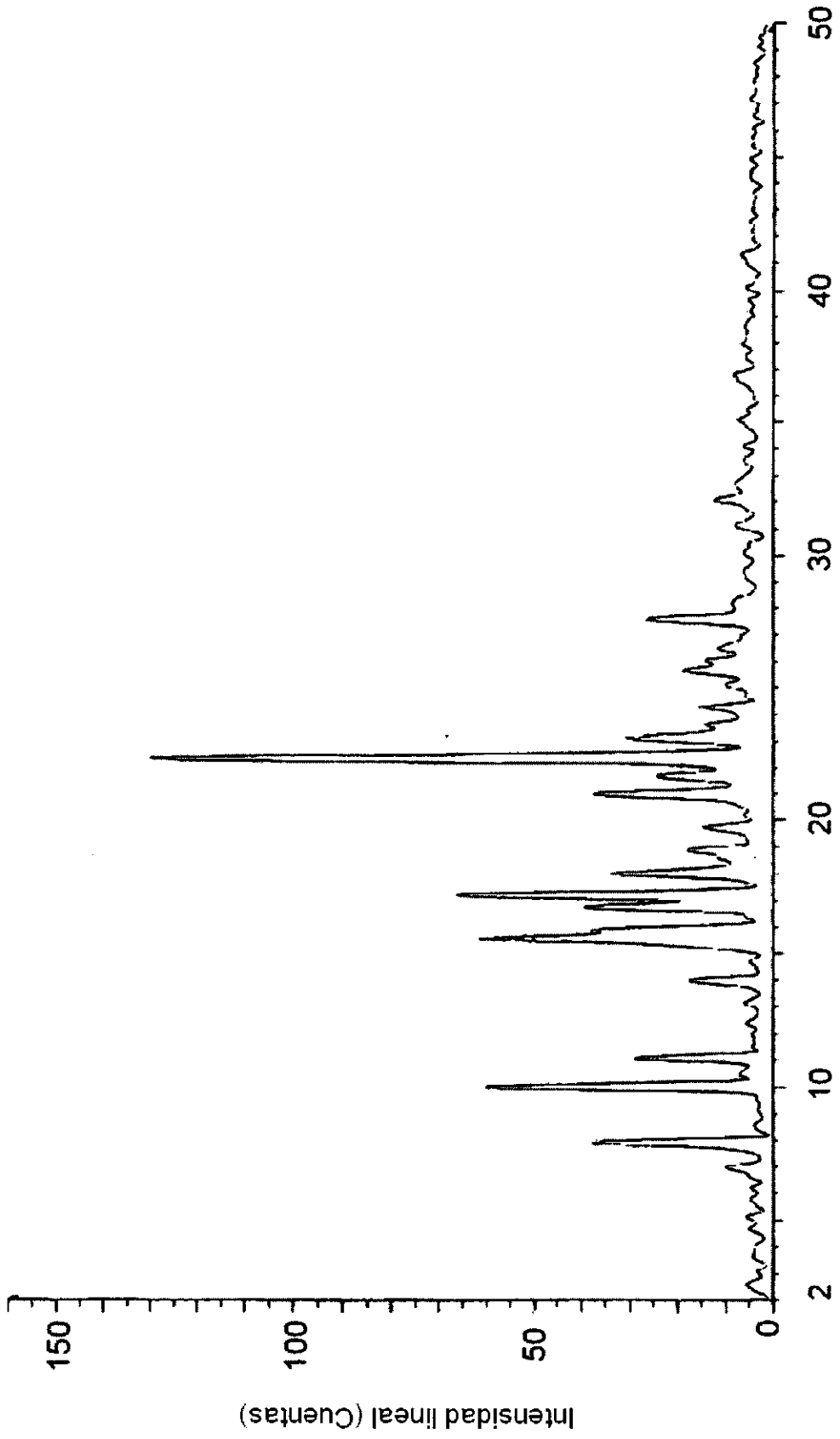
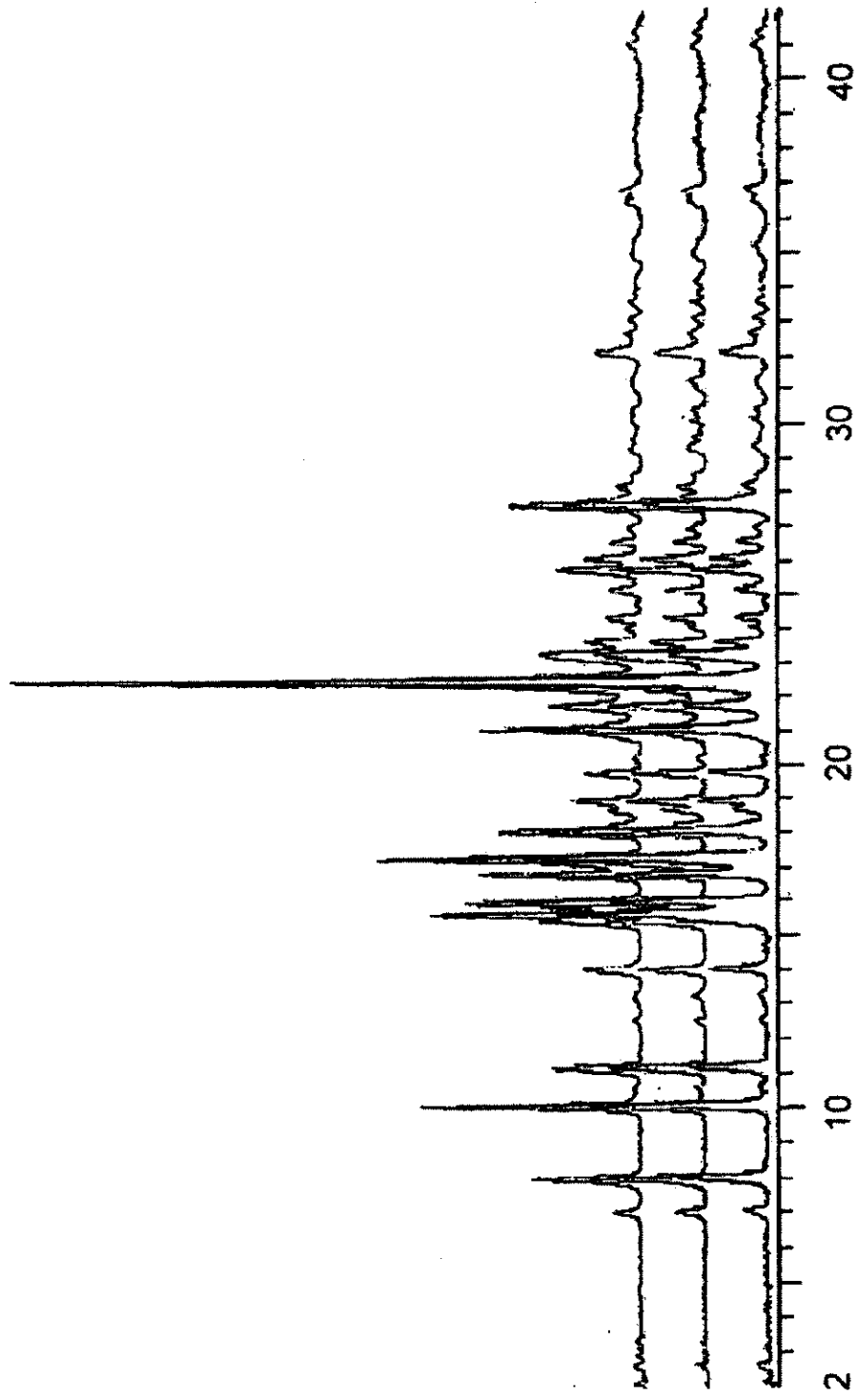


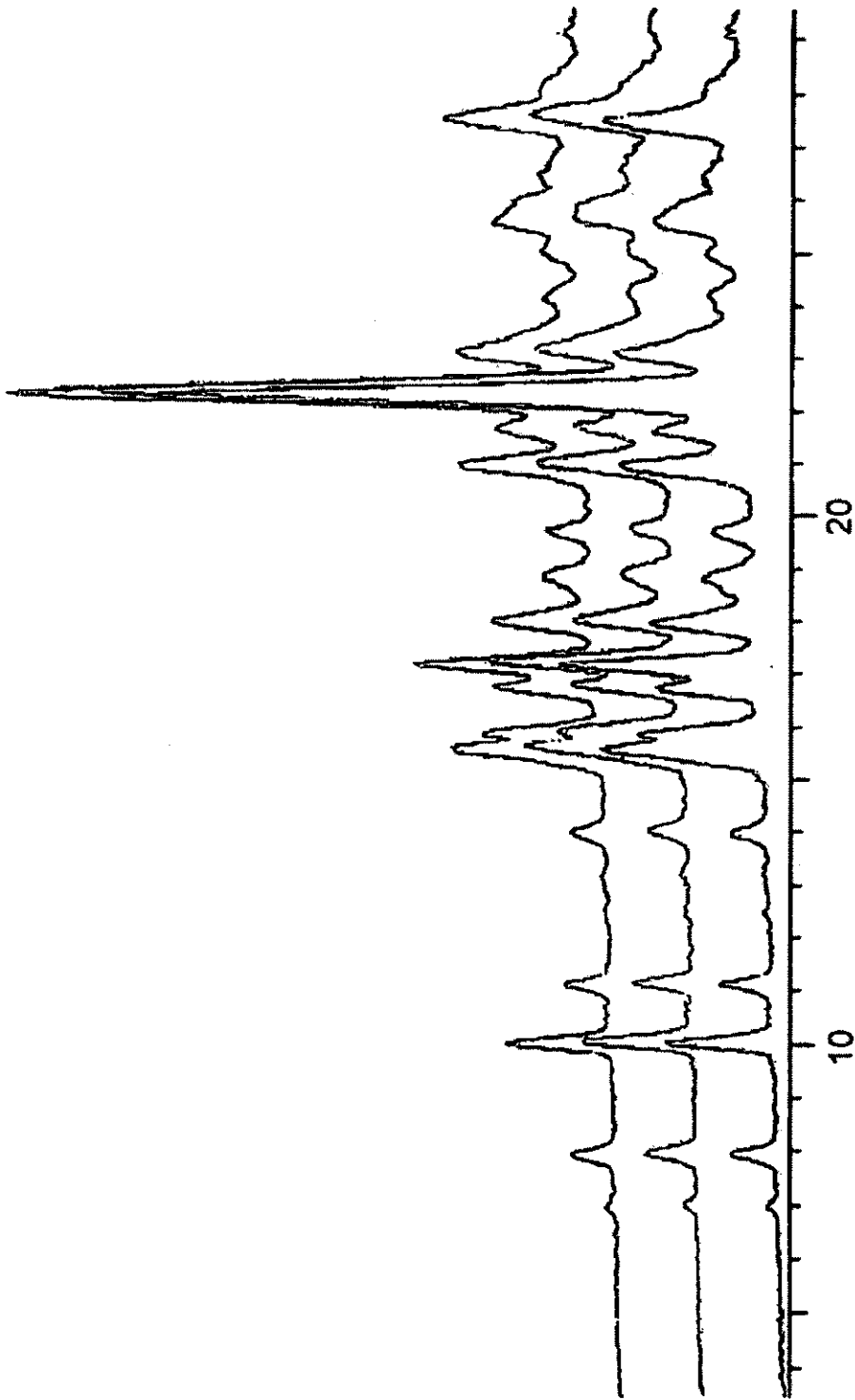
FIG 8

Escala - 2-Theta



Escala - 2-Theta

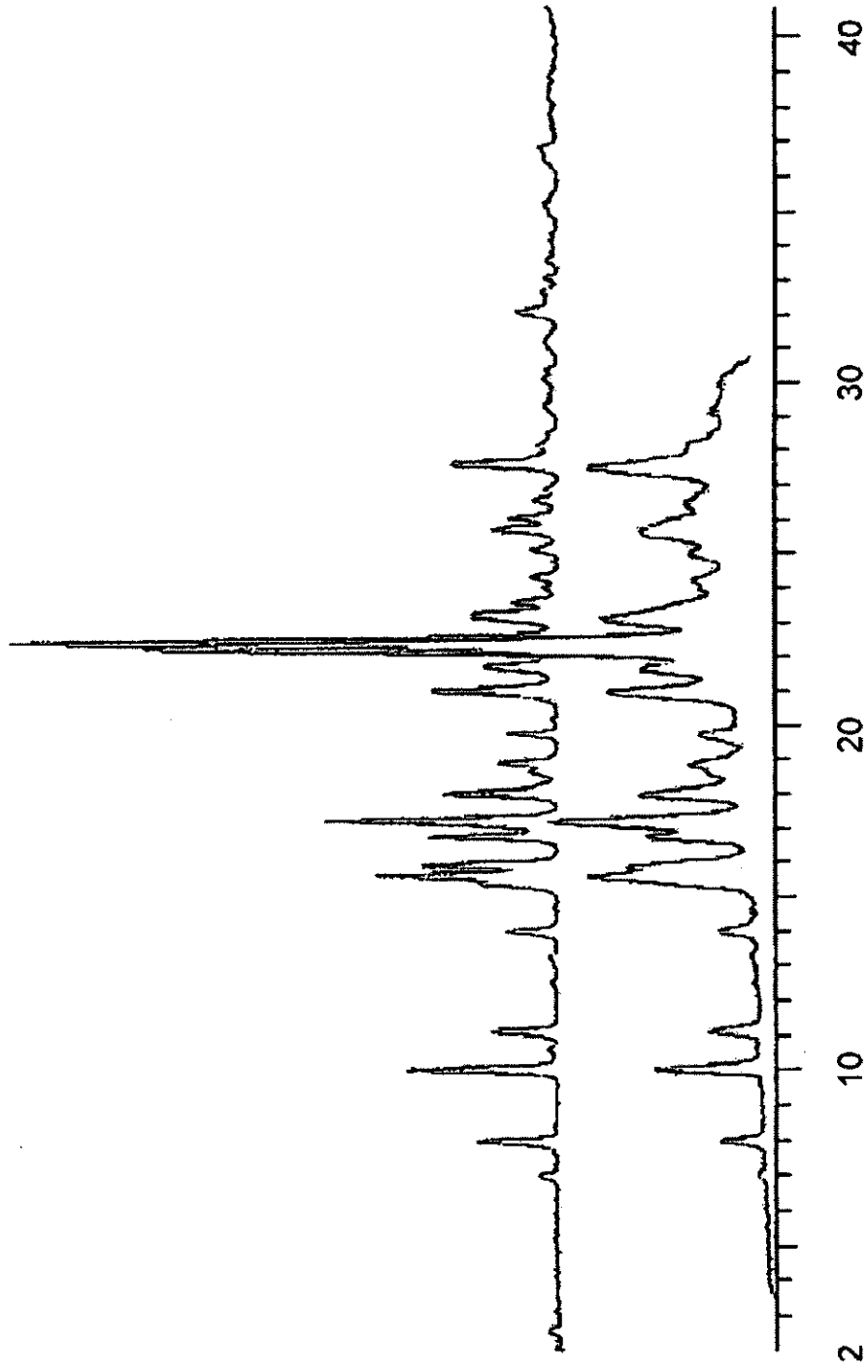
FIG 9



Escala - 2-Theta

FIG 10





Escala - 2-Theta

FIG 11

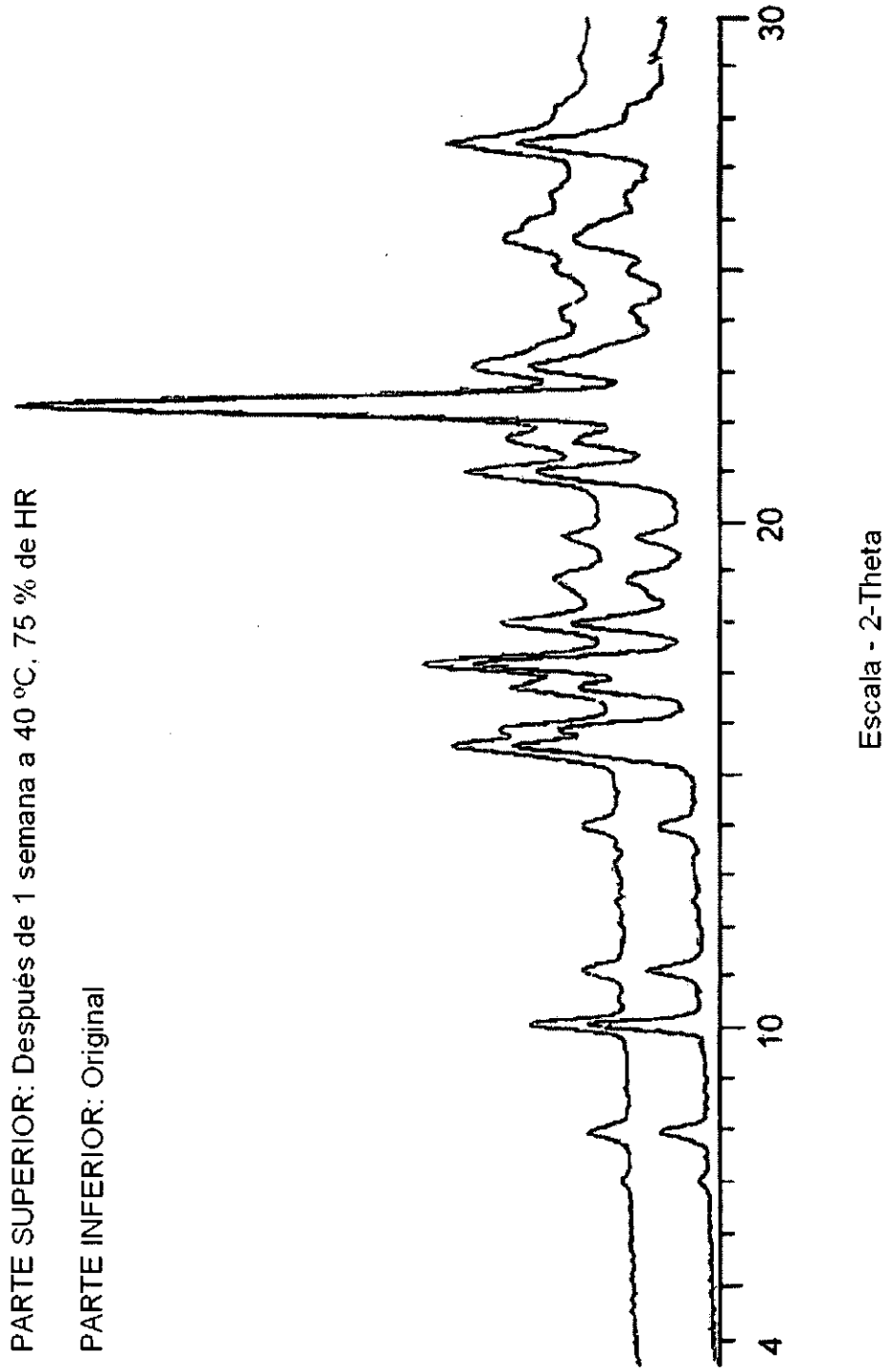


FIG 12

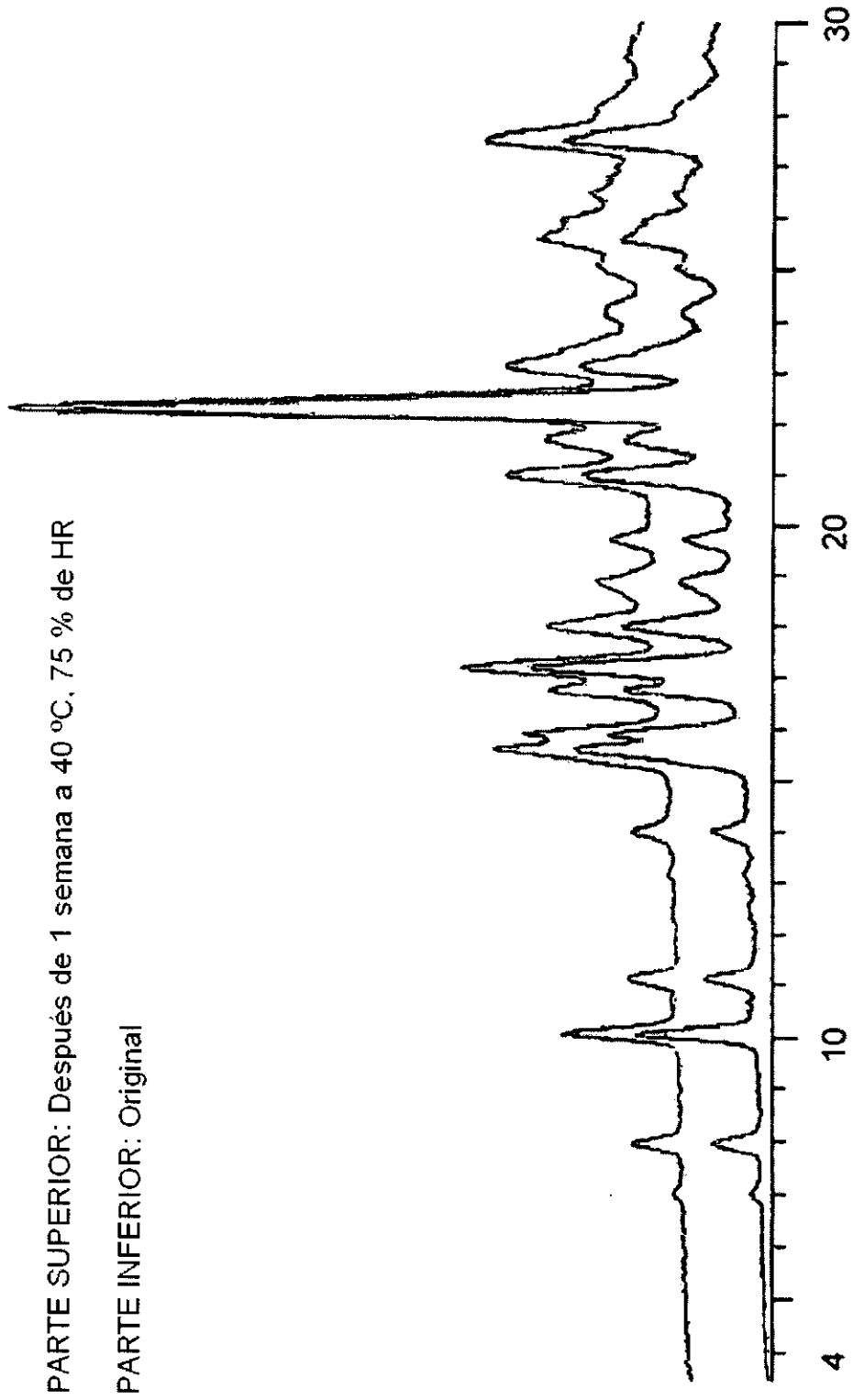
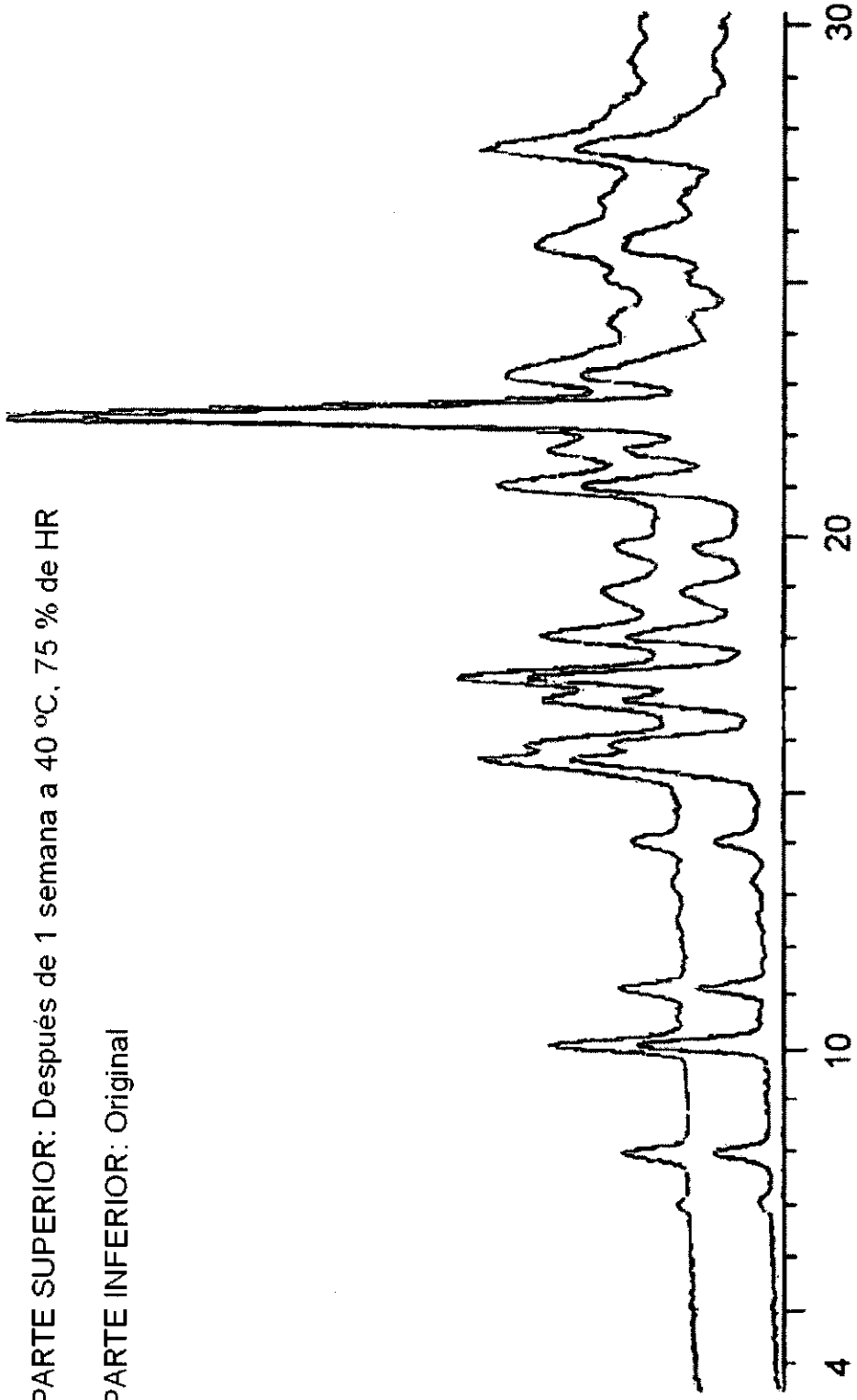


FIG 13

PARTE SUPERIOR: Después de 1 semana a 40 °C, 75 % de HR

PARTE INFERIOR: Original



Escala - 2-Theta

FIG 14

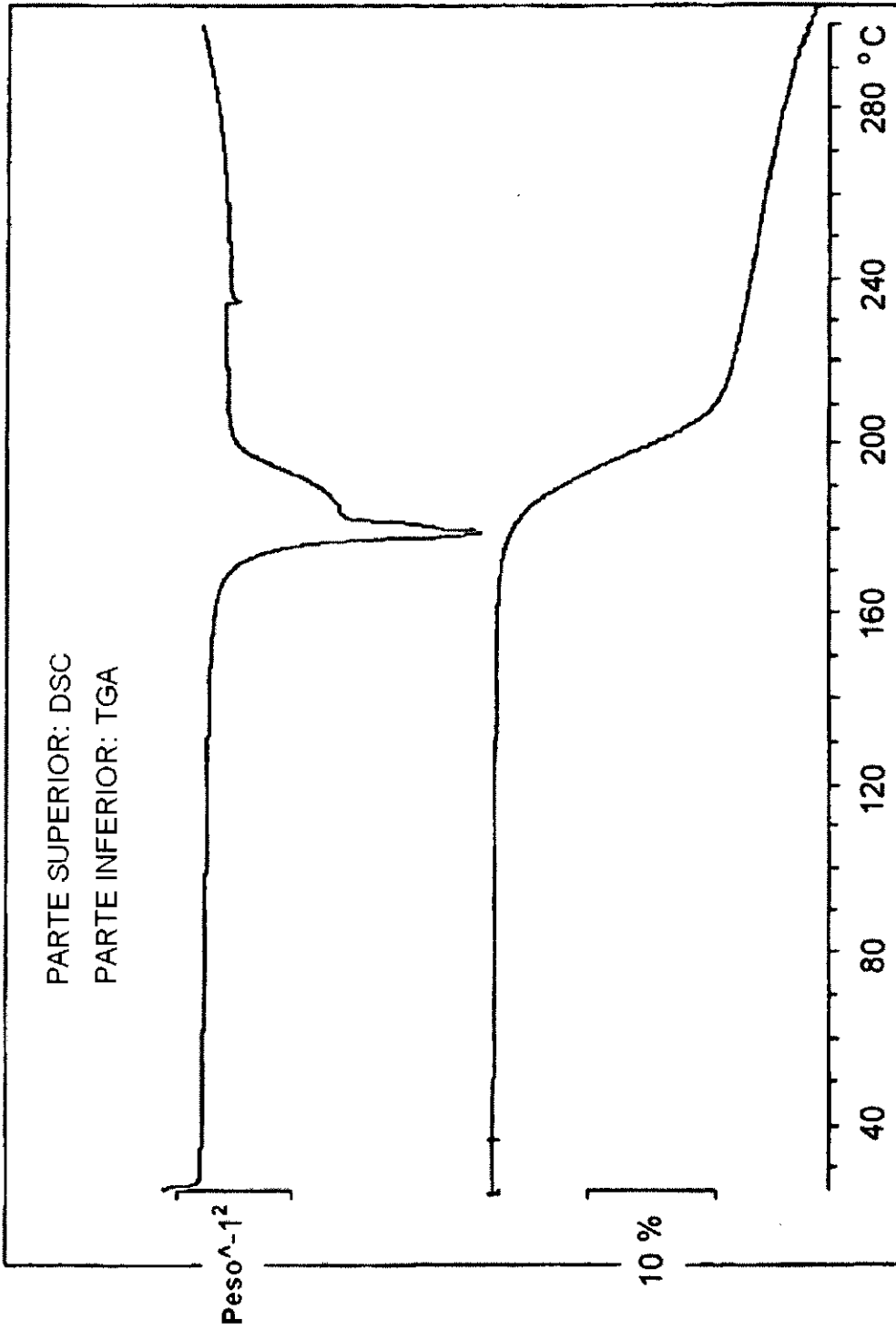


FIG 15

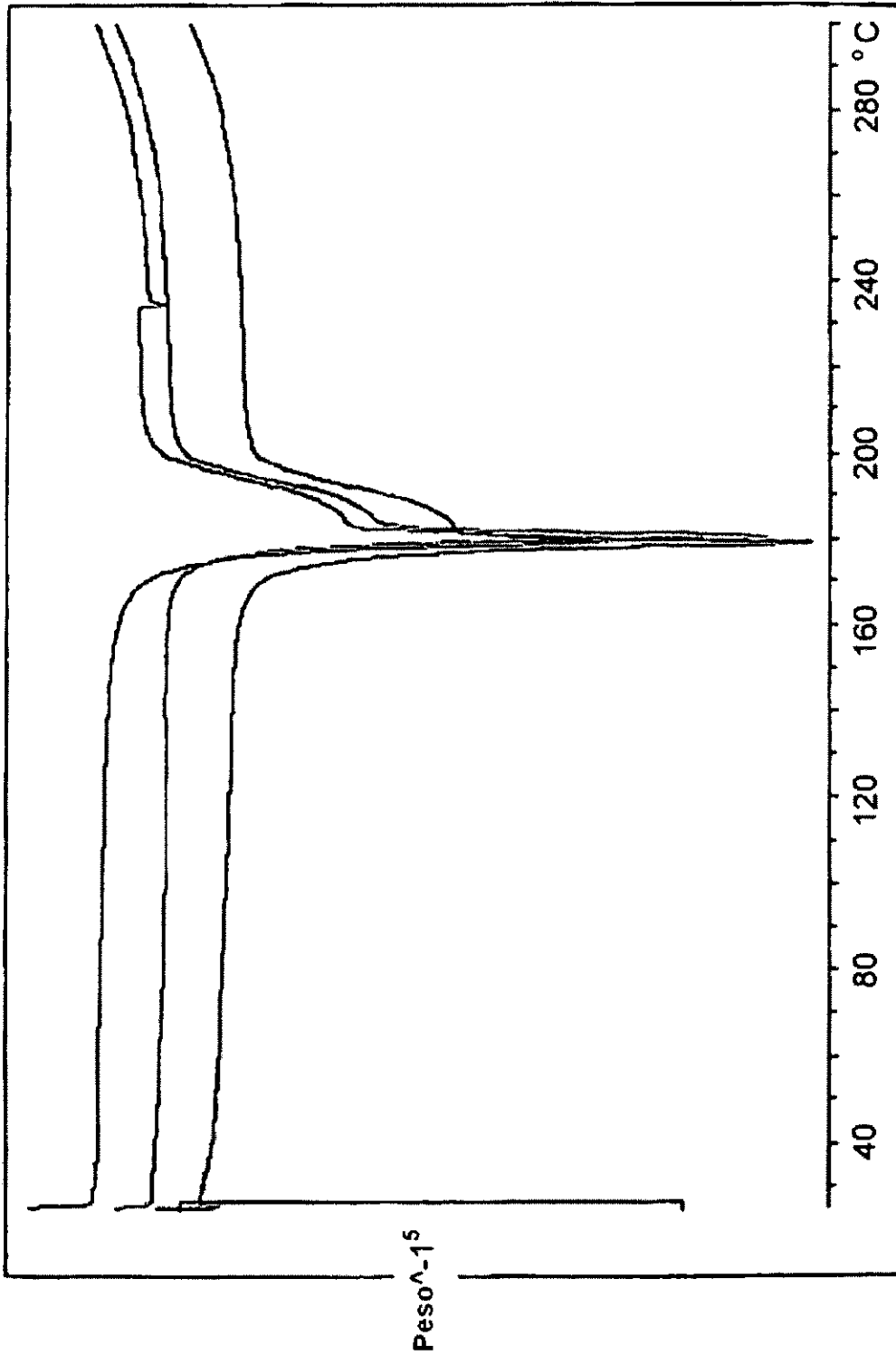


FIG 16

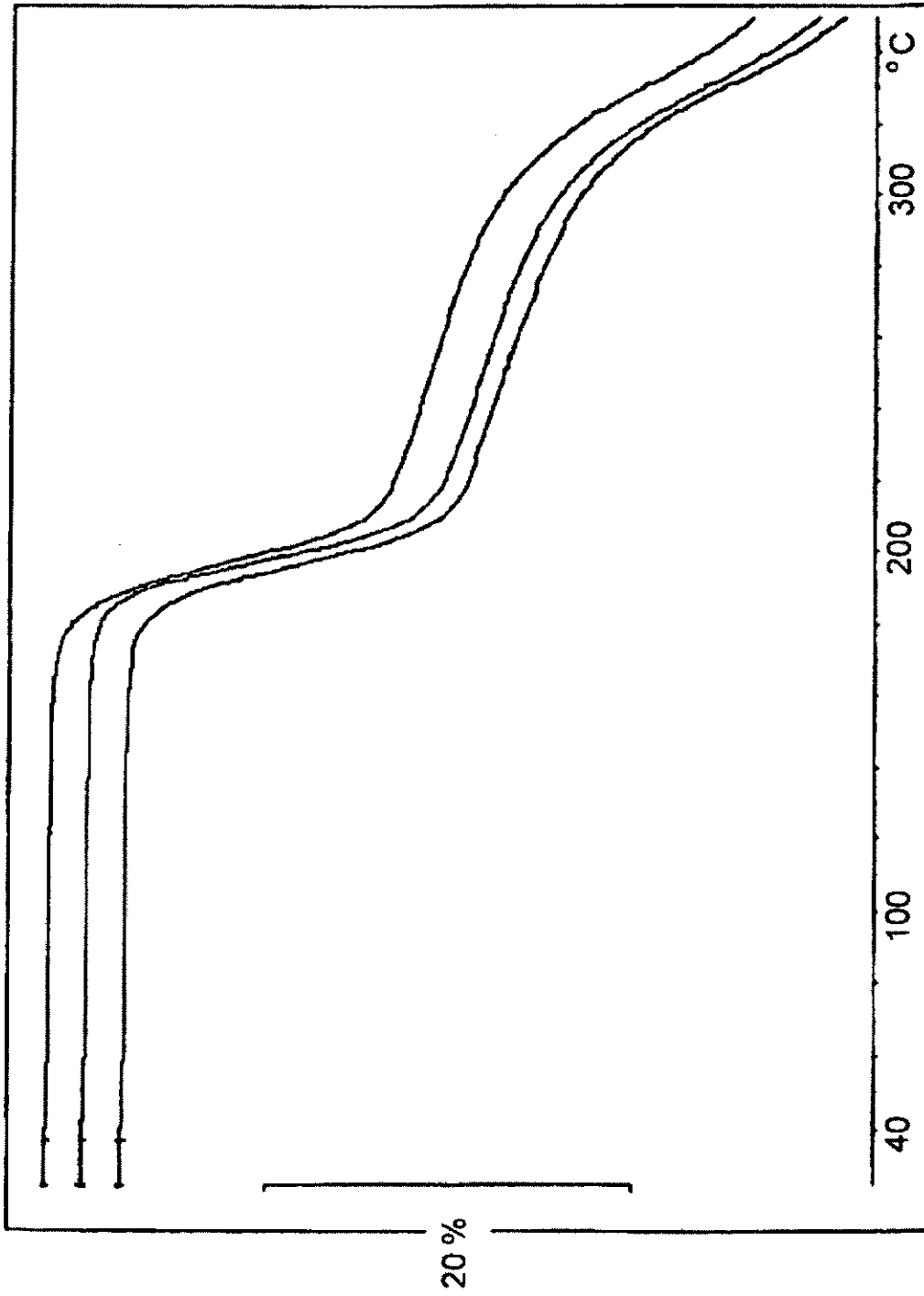


FIG 17

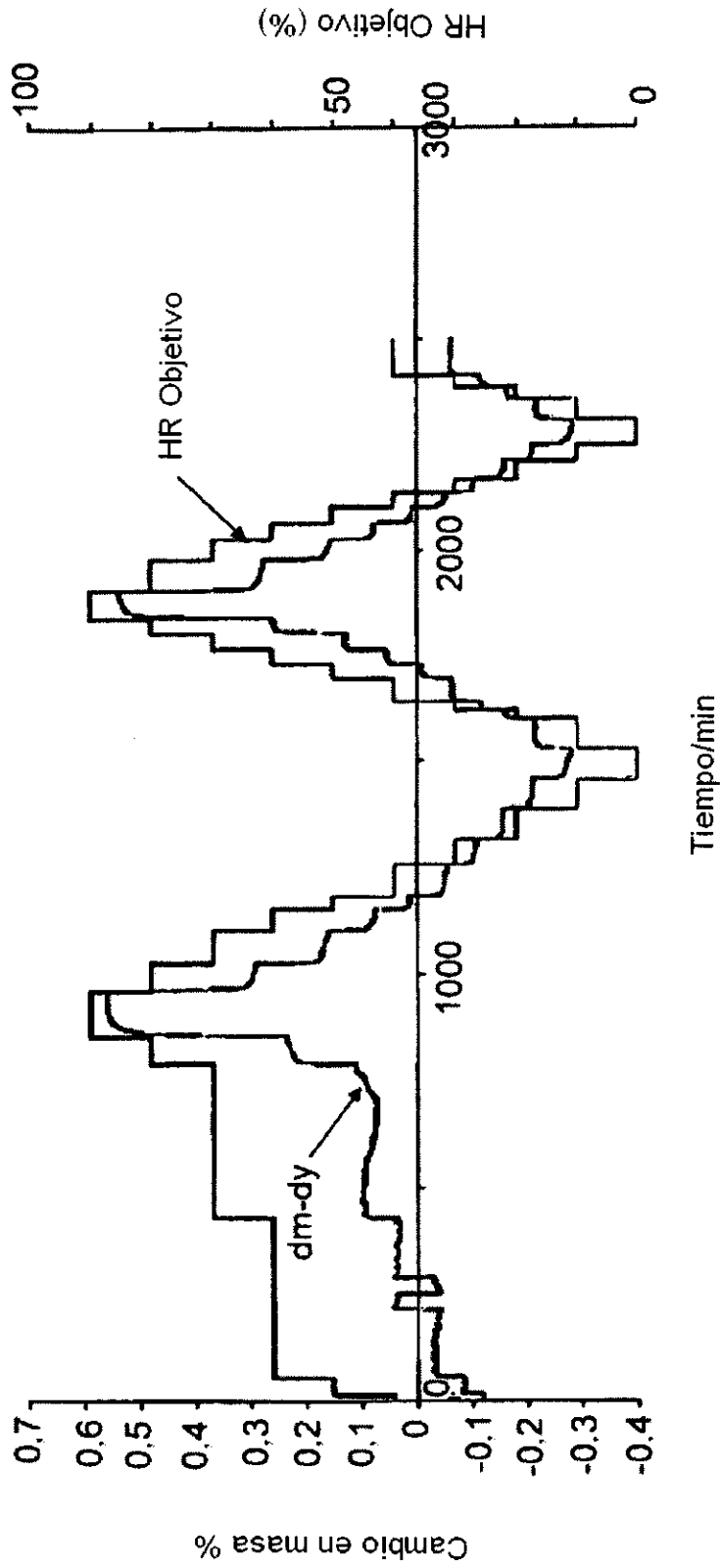


FIG 18



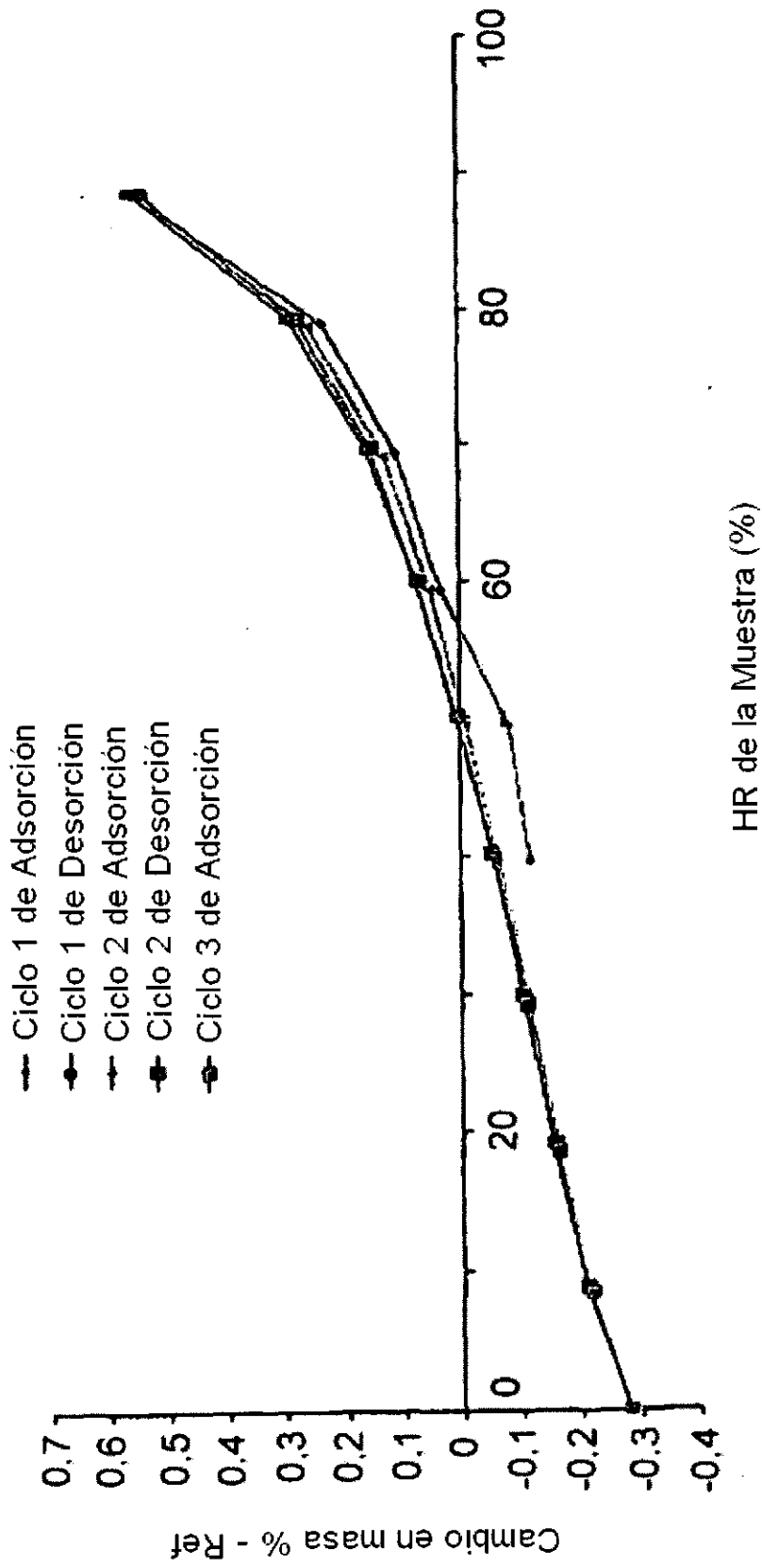
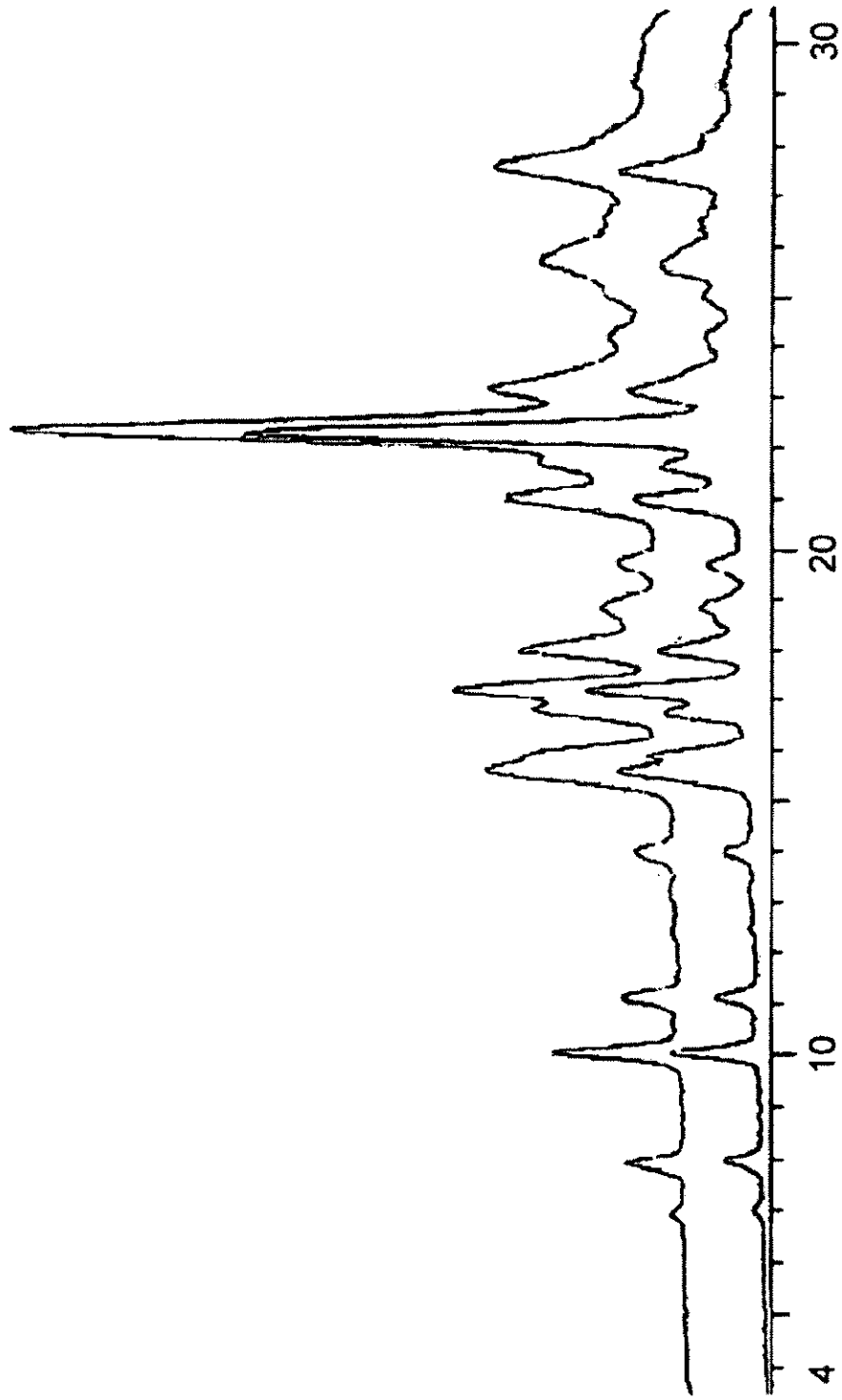
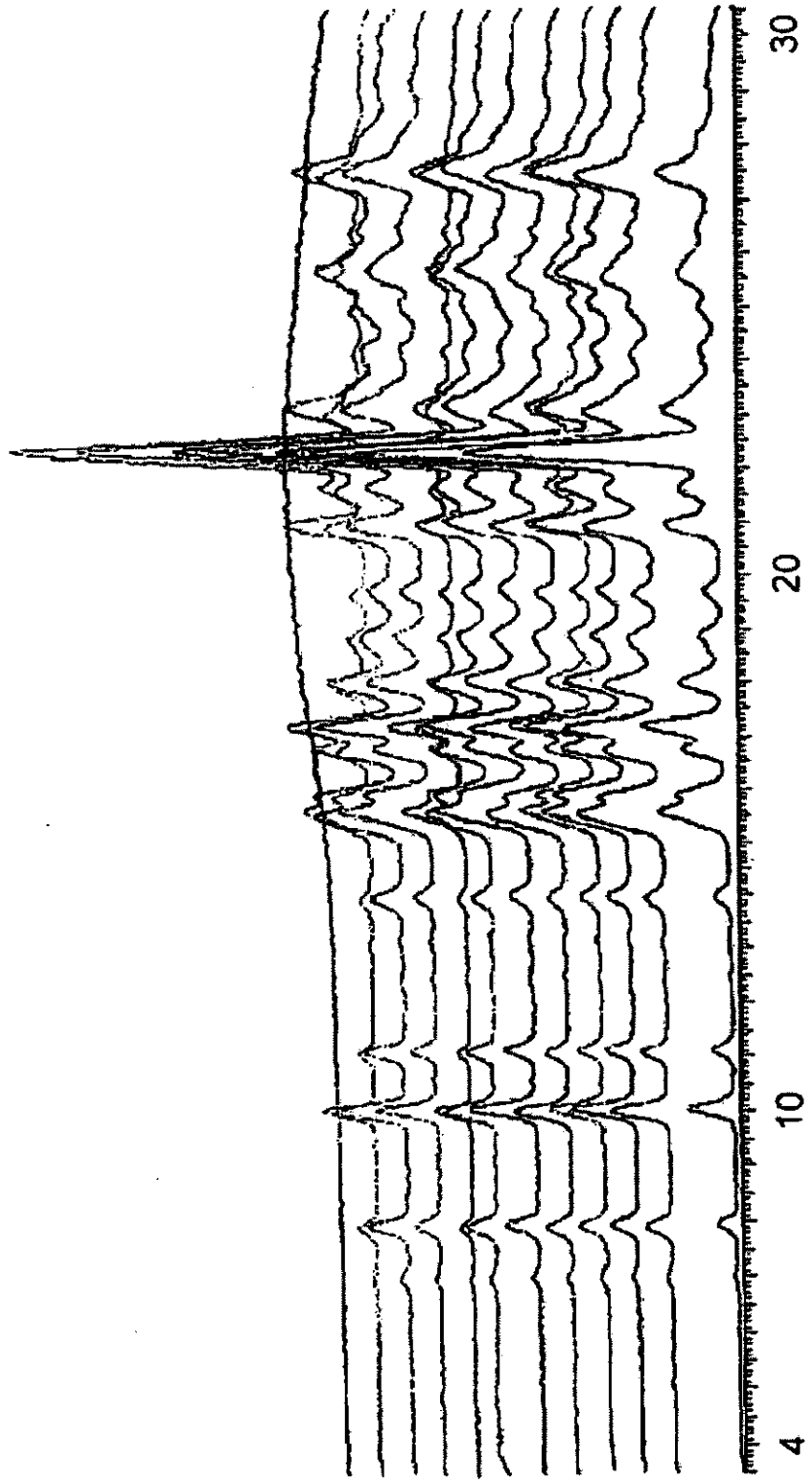


FIG 19



Escala - 2-Theta

FIG 20



Escala - 2-Theta

FIG 21

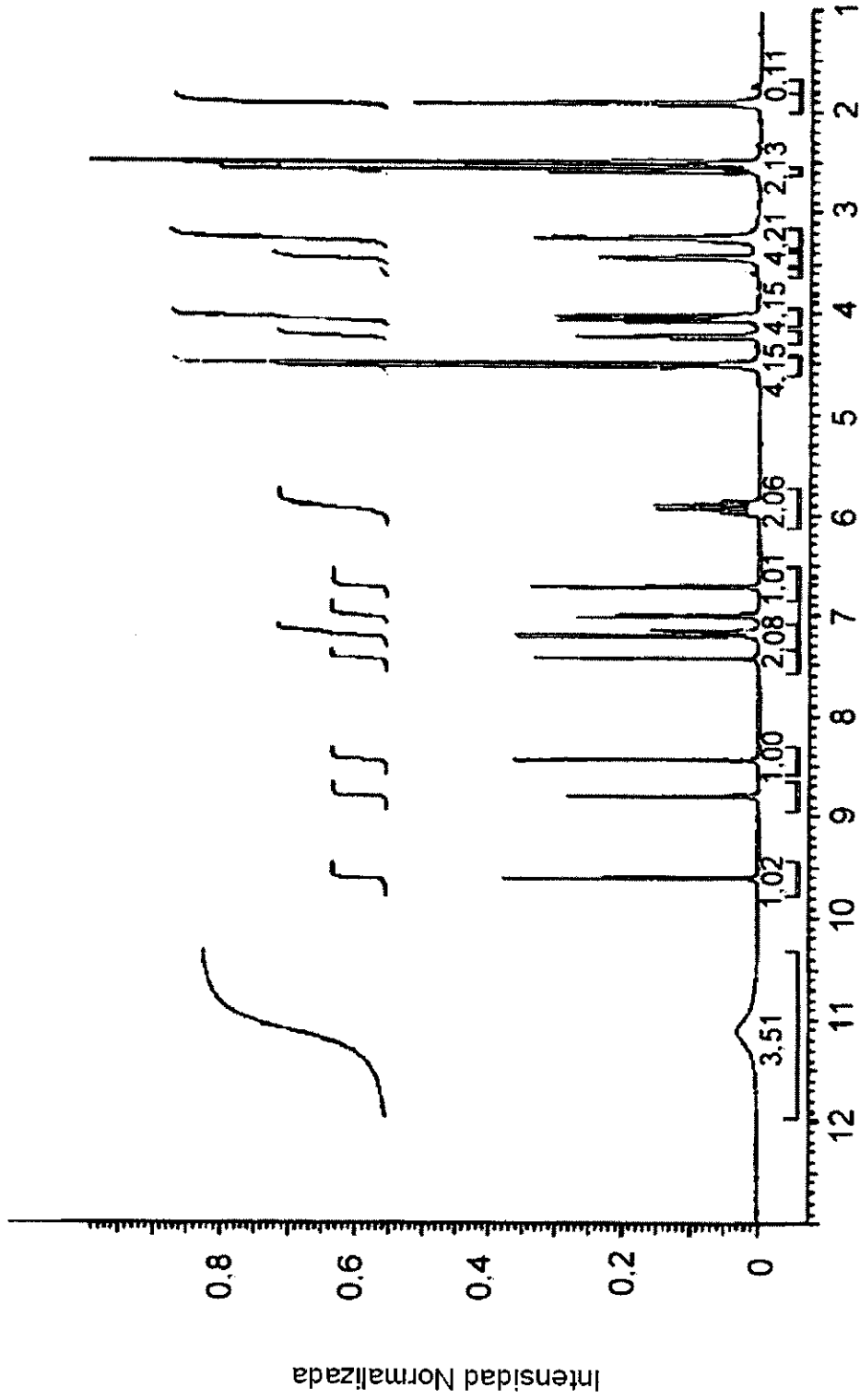
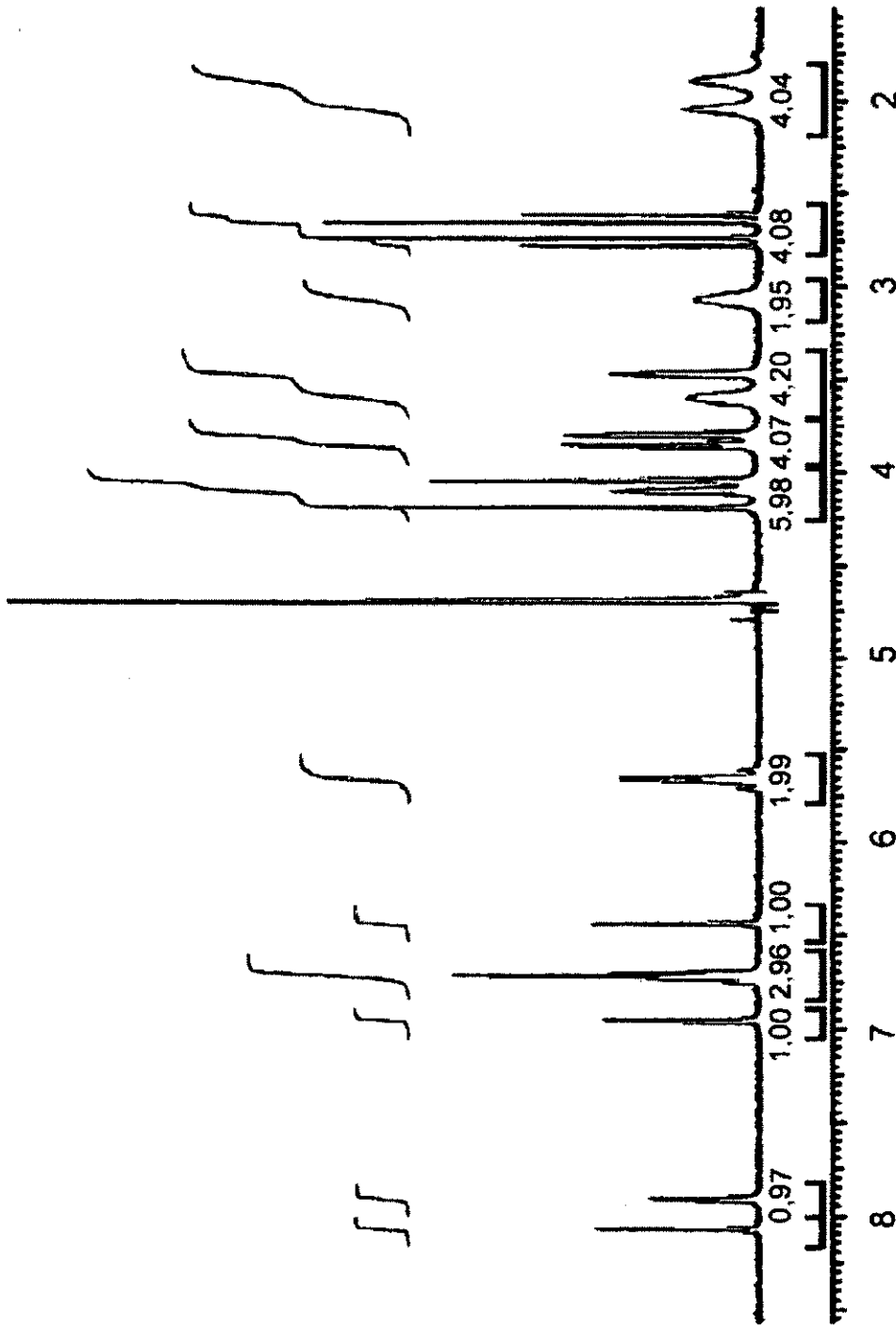


FIG 22 Desplazamiento Quimico (ppm)



Desplazamiento Químico (ppm)

FIG 23