

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 197**

51 Int. Cl.:

C07D 215/54 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2006 E 06774184 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 1902029**

54 Título: **Formas cristalinas de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo y procedimientos de preparación de las mismas**

30 Prioridad:

01.07.2005 US 696381 P

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

18.03.2014

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755 , US**

72 Inventor/es:

**TESCONI, MARC, SADLER;
FEIGELSON, GREGG;
STRONG, HENRY y
WEN, HONG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 449 197 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

Formas cristalinas de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo y procedimientos de preparación de las mismas

Antecedentes de la invención**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una forma cristalina I de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo, a procedimientos de preparación de esta forma y a composiciones farmacéuticas que contiene esta forma. Esta forma es útil en el tratamiento de cánceres, particularmente cáncer pancreático y de próstata.

10 Técnica anterior relacionada

Los derivados de 3-cianoquinolina han mostrado que tienen actividad antitumoral, que puede hacerles útiles como quimioagentes en el tratamiento de diversos cánceres, incluyendo cáncer pancreático, melanoma, cáncer linfático, tumores paratiroideos, esófago de Barrett, carcinomas esofágicos, tumores de cabeza y cuello, cáncer de ovario, cáncer de pecho, tumores epidérmicos, cánceres de órganos principales, tales como riñón, vejiga, laringe, estómago y pulmón, pólipos colónicos y cáncer colorrectal y cáncer de próstata.

15 En las siguientes patentes de Estados Unidos, se describen derivados de 3-cianoquinolina y se muestra que poseen actividad antitumoral: N° 6.002.008; 6.432.979; y 6.617.333.

Continúa existiendo la necesidad de formas de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo que sean más estables, pero que todavía posean un grado alto de solubilidad.

20

Breve resumen de la invención

La invención está dirigida a un polimorfo de Forma I aislada de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos-X como se muestra en la Figura 1 y la Figura 11. El polimorfo es un monohidrato (Forma I) que tiene un patrón de difracción de rayos, en el que todos los ángulos 2θ ($^{\circ}$) de picos significativos están en aproximadamente: 9,19, 11,48, 14,32, 22,33 y 25,84; o en aproximadamente: 9,19, 11,48, 14,32, 19,16, 19,45, 20,46, 21,29, 22,33, 23,96, 24,95, 25,29, 25,84, 26,55, 27,61 y 29,51.

25

Otro aspecto de la presente invención es un 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato cristalino (Forma I) que tiene una temperatura de transición a líquido de 109 $^{\circ}$ C a 115 $^{\circ}$ C.

30

La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma cristalina I de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo, que tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en las Figs. 1 y 11 como Patrones A, en las que está presente más del 50% en peso de la Forma cristalina I 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo.

35

La presente invención también está dirigida a procedimientos de preparación de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato de Forma cristalina I. Un procedimiento de preparación de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato (Forma I) comprende la etapa de tratar 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo anhidro, conocido en el presente documento como Forma V, con agua calentada. Otro procedimiento de preparación 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato (Forma I) comprende la etapa de convertir otros polimorfos de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo, que tienen un patrón de difracción de rayos X sustancialmente igual a uno de los Patrones B, C, D y F, como se muestra en las Figs. 1 y 11, por tratamiento con agua. El agua puede estar calentada, o a una temperatura en la que no se aplica ninguna fuente de calor ni de frío, en cuyo caso, el agua podría estar a temperatura ambiente.

40

45

Una breve descripción de los dibujos

Figura 1. Las exploraciones DRX de cinco polimorfos diferentes de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo.

50

Figura 2. Una representación dinámica de la isotérmica de adsorción de vapor de la Forma I.

Figura 3. Una representación de calorimetría diferencial de barrido y una representación de análisis termogravimétrico de la Forma V después de suspensión en agua durante dos meses y diez días a temperatura ambiente.

Figura 4. Las exploraciones de DRX de la Forma I, Forma V y el hidrato metaestable creado después de que la Forma V se deje suspendida en agua durante dos meses y diez días a temperatura ambiente.

Figura 5. La exploración DRX de dos lotes de la Forma II.

Figura 6. La exploración DRX de la Forma III.

Figura 7. La exploración DRX de la Forma IV.

Figura 8. La exploración DRX de la Forma V.

Figura 9. Una representación de calorimetría diferencial de barrido y una representación de análisis termogravimético de la Forma I.

Figura 10. La exploración DRX de cinco lotes de la Forma I.

Figura 11. Las exploraciones DRX de la Forma VI (inferior), Forma I (superior), como patrón, y la forma resultante de exponer la Forma VI a agua caliente.

Descripción detallada

La presente invención se refiere a la Forma I cristalina aislada de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo. Como se usa en la presente memoria, el término "aislada" significa que más del 50 % de la Forma I cristalina de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo está presente y más preferentemente, está presente al menos del 70 % al 90 % de la Forma I cristalina de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo.

La Forma I es un monohidrato y es más estable que las otras formas polimórficas. Esta da sustancialmente un Patrón A cuando se explora por DRX como se muestra en las Figs. 1 y 10. En general, la Forma I no pierde agua cuando se expone a una humedad relativa del 0 % durante 10 días, o cuando se calentó a 90 °C durante un total de 100 horas. La Forma I no es higroscópica, puesto que generalmente sólo gana aproximadamente un 0,52 % de peso cuando se somete a una humedad relativa de aproximadamente el 90 %, como se muestra mediante la representación dinámica de adsorción de vapor en la Fig. 2. La Forma I también posee la temperatura de transición más alta de todas las formas hidratadas.

La Forma II también es una forma monohidratada según se determinó por análisis de Karl Fisher y cuando se exploró por DRX dio sustancialmente un Patrón B que se muestra en las Figs. 1 y 5. La Forma III es un alcoholato monoisopropílico según se determinó por GLC y RMN. La Forma IV es de manera similar un polimorfo hidratado, aunque su estructura no es clara. Cuando se exploraron por DRX, las Formas III y IV, dieron sustancialmente Patrones C y D, como se muestran en las Figs. 6 y 7, respectivamente. La Forma VI es una forma metanolato y da sustancialmente un Patrón F de DRX, como se muestra en la Fig. 11.

Las Formas II, III, IV y la Forma VI pueden transformarse todas en la Forma I por tratamiento con agua, por ejemplo por calentamiento en agua. El agua puede estar a temperatura ambiente. EL agua puede calentarse a al menos aproximadamente 90 °C, y como máximo, al menos a aproximadamente 95 °C.

La Forma V es la forma anhidra, que produce sustancialmente un Patrón E en las Figs. 1 y 8, cuando se explora por DRX, y tiene la temperatura de transición más alta de todas las formas polimórficas, es decir, aproximadamente 148 °C. También se convierte fácilmente en la Forma I por tratamiento con agua calentada. El agua se calienta a al menos aproximadamente 90 °C, y más preferentemente se calienta a al menos aproximadamente 95 °C. Además, la Forma V puede convertirse en una Forma II hidratada por tratamiento con agua a temperatura ambiente durante un periodo de 2 meses, según se demostró por calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico en la Fig. 3. Esta forma hidratada es diferente tanto de la Forma I como la V, como se demostró por la exploración DRX en la Fig. 4. Por esta razón, la Forma I se ve como la forma más estable, incluso aunque la Forma V tenga la temperatura de transición más alta.

En la Tabla 1, se muestran ángulos 2θ de los patrones de difracción de rayos X de la Formas II, III, IV y V. Debe entenderse que al menos uno de estos picos debe estar presente en una forma dada, y preferentemente al menos la mayor parte de los picos enumerados estarán presentes para una forma dada. Preferentemente todos los picos están presentes en una forma dada, aunque un experto en la materia reconocerá que aunque se observan todos los picos para forma dada, puede depender en gran medida del nivel de concentración de la forma.

Tabla 1. Ángulos 2θ de DRX para Patrones B (Forma II), C (Forma III), D (Forma IV) y E (Forma V).

2θ de Forma II	2θ de Forma III	2θ de Forma IV	2θ de Forma V
7,62	6,28	8,58	6,70
9,89	8,64	9,04	10,00
10,49	11,17	11,5	14,45

(continuación)

2 θ de Forma II	2 θ de Forma III	2 θ de Forma IV	2 θ de Forma V
14,19	11,81	12,94	15,27
15,24	12,45	13,42	17,49
16,08	14,11	14,33	19,94
16,76	15,92	14,73	20,06
18,46	16,88	16,27	21,65
21,79	18,75	17,46	24,14
23,16	19,44	17,83	25,24
24,88	20,70	18,65	26,55
26,36	21,17	19,46	
27,40	22,36	20,38	
28,28	24,88	20,72	
28,76	25,42	22,29	
	26,81	23,02	
		24,05	
		26,00	

5 La Forma I también es más estable, y por tanto más deseable, puesto que puede resistir a la exposición a diversos ambientes durante un periodo de tiempo prolongado sin degradación. Por ejemplo, la Forma I permaneció sustancialmente pura y físicamente sin cambios después de exponerse a una luz de 510 pie-candela (~5490 lux) durante dos semanas, humedad del 75 % a 40 °C durante 3 meses, y 90 °C durante 2 semanas, según se determinó por DRX y HPLC.

10 La Forma I tiene la temperatura de transición más alta de todas las formas hidratadas. Típicamente, la Forma I al calentarse, se deshidrata a entre 95 °C y 100 °C y después pasa a líquido en el intervalo de 109 °C a 115 °C, pero la temperatura de transición más probable, cuando es sustancialmente pura, es 112 °C. Normalmente, las otras formas hidratadas pasan a líquido a entre 76 °C y 90 °C. La Tabla 2 muestra las temperaturas de transición de las diversas formas.

Tabla 2. Lista de lotes diferentes en formas cristalinas diferentes.

Patrón (DRX)	Cristalización	Temperaturas de Transición de Sólido a Líquido y Comentarios
A	reflujo en agua a 95 °C	Transición a 112 °C, monohidrato
	Acetona/agua (3/1)	Transición a 112 °C, monohidrato
	IPA/H ₂ O (1/1)	Transiciones a 109-115 °C, monohidrato, baja cristalinidad
	Acetona/agua (2/1)	Transición a 112 °C, monohidrato
	Acetona/agua	Transición a 94 °C, monohidrato
B	IP A/H ₂ O (2/1)	Transición a 90 °C.) Se convierte en "I" en agua a 95 °C
C	IPA/H ₂ O (2/1)	Transición a 82 °C, la pérdida de peso del 11,5 % según ATG indica que es un alcoholato de monoisopropilo. Se convierte en "I" en agua a 95 °C
D	Acetona/agua, (7/2)	Transición a 76 °C. Se convierte en "I" en agua a 90 °C
	Acetona/agua	Transición a 80 °C
E	Acetona/agua	Transición a 145 °C. Se convierte en "I" en agua 95 °C
F	Metanol	Se convierte en "I" en agua a 95 °C

15 Los patrones DRX de Formas I, II, III, IV, V o VI pueden determinarse usando técnicas y equipo conocidos por los expertos en la técnica de química analítica y cristalografía de rayos X. Los patrones DRX que se muestran en las Figuras 1, 4, 5, 6, 7, 8 y 11 se produjeron usando difracción de polvo de rayos X (Scintag Inc., Cupertino, CA), con voltaje a 45 kV, corriente a 40,0 mA, potencia a 1,80 kW, un intervalo de exploración (2 θ) de 3° a 40°, tamaño de la etapa de exploración de 0,02°, y un tiempo de exploración total de 22'38".

Los patrones DRX que se muestran Figuras 1, 4, 5, 6, 7, 8, 10 y 11 se produjeron usando muestras en polvo. El patrón de DRX para cada forma es único para dicha forma. Cada patrón está comprendido de un conjunto de picos de difracción, que pueden expresarse en ángulos 2θ , distancia interplanar d y/o intensidades de pico relativas.

5 Los ángulos de difracción de 2θ y los valores de distancia interplanar d correspondientes justifican las posiciones de los picos encontradas en un patrón DRX. Los valores de distancia interplanar D se calculan con ángulos 2θ observados y la longitud de onda Ka_1 de cobre usando la ecuación de Bragg. Las variaciones en estos números pueden resultar del uso de difractómetros diferentes y también del procedimiento de preparación de la muestra. Sin embargo, puede esperarse más variación para las intensidades de pico relativas. Por lo tanto, la identificación de las diversas formas debe basarse en los ángulos 2θ y distancias interplanares d observados, y debe darse menos
10 importancia a las intensidades.

La Forma I tiene al menos uno, preferentemente una mayoría y lo más preferentemente todos, de los siguientes picos de ángulos 2θ ($^\circ$) característicos: 9,19, 9,98, 11,48, 14,32, 14,85, 15,64, 19,16, 19,45, 19,71, 20,46, 21,29, 22,33, 22,58, 23,96, 24,95, 25,29, 25,84, 26,55, 27,61, 28,42, 29,51, 30,32, 31,40 y 32,39.

15 Un experto en la materia comprendería que los patrones DRX de la Formas I, II, III, IV, V y VI obtenidas como se describe en el presente documento podrían contener picos adicionales.

El contenido de agua de las formas descritas en el presente documento se midió por el procedimiento de Karl Fisher, que es bien conocido para los expertos en la materia, usando un Colorímetro Brinkmann 756 KF, con HYDRANAL-WATER Standard 1.00 usado como patrón.

20 El contenido de agua de las formas hidratadas descritas en el presente documento, incluyendo las Figs. 3 y 9, se midió después de análisis termogravimétrico. Se usó un analizador termogravimétrico Perkin Elmer para estos análisis. Las condiciones fueron una purga de gas nitrógeno a 20 ml/minuto, un intervalo de exploración de $25\text{ }^\circ\text{C}$ a $300\text{ }^\circ\text{C}$, y una velocidad de exploración de $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{minuto}$.

25 La higroscopicidad de la Forma V anhidra y las formas hidratadas se determinó adsorción de vapor dinámica, incluyendo la representación para la Forma I que se muestra en la Fig. 2. Esta se realizó en las siguientes condiciones. HR se ajustó a 0 %, 30 %, 52,5 %, 75 % y 90 %, con la muestra expuesta durante 3 horas a cada HR durante dos ciclos completos.

30 Las temperaturas de transición y el flujo de calor para las diversas formas, incluyendo la representación que se muestra en las Figs. 3 y 9, se determinó usando un calorímetro de exploración diferencial Perkin Elmer. Las condiciones fueron una purga con gas nitrógeno a 20 ml/minuto, un intervalo de exploración de $25\text{ }^\circ\text{C}$ a $300\text{ }^\circ\text{C}$, y una velocidad de exploración de $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{minuto}$.

35 Los sólidos cristalinos puros tienen una temperatura de transición característica, la temperatura en la que en dicho punto la sustancia cambia de estado, en el presente caso, el sólido pasa a líquido. La transición entre el sólido y el líquido es tan clara para muestras pequeñas de una sustancia pura que pueden medirse temperaturas de transición de hasta $0,1\text{ }^\circ\text{C}$. Debido a que es difícil calentar sólidos a temperaturas por encima de sus temperaturas de transición, y debido a que los sólidos puros tienden a experimentar una transición en un intervalo de temperaturas muy pequeño, las temperaturas de transición se usan habitualmente para ayudar a identificar compuestos. Las mediciones de la temperatura de transición de un sólido también pueden proporcionar información sobre la pureza de la sustancia. Los sólidos cristalinos puros experimentan transición en un intervalo de temperaturas muy estrecho, mientras que las mezclas experimentan transición en un intervalo de temperaturas amplio. Las mezclas también tienden a experimentar
40 transición a temperaturas por debajo de las temperaturas de transición de los sólidos puros.

45 La Forma I cristalina del compuesto de la presente invención puede proporcionarse por vía oral, por inyección intralesional, intraperitoneal, intramuscular o intravenosa; infusión; administración mediada por liposoma; administración por vía tópica, nasal, anal, vaginal, sublingual, uretral, transdérmica, intratecal, ocular u ótica. Para obtener consistencia en la provisión del compuesto de la presente invención se prefiere que un compuesto de la invención esté en forma de una dosis unitaria. Las formas de dosis unitarias incluyen comprimidos, cápsulas y polvos en bolsitas o viales. Dichas formas de dosis unitarias pueden contener de 0,1 a 300 mg de un compuesto de la invención y preferentemente de 2 a 100 mg. Formas de dosificación unitarias todavía más preferidas contienen de 50 a 150 mg de un compuesto de la presente invención. La Forma cristalina I del compuesto de la presente invención puede administrarse por vía oral. Dicho compuesto puede administrarse de 1 a 6 veces al día, more habitualmente de
50 1 a 4 veces al día. La cantidad eficaz será conocida por un experto en la materia; también dependerá de la forma del compuesto. Un experto en la materia podría realizar de forma rutinaria ensayos de actividad empíricos para determinar la bioactividad del compuesto en bioensayos y por tanto determinar qué dosis administrar.

55 La Forma I cristalina del compuesto de la invención puede formularse con diversos excipientes, tales como cargas, un agente disgregante, un aglutinante, un lubricante, un agente saborizante, un aditivo de color o un vehículo. El vehículo puede ser, por ejemplo, un diluyente, un aerosol, un vehículo tópico, una solución acuosa, una solución no acuosa o un vehículo sólido. El vehículo puede ser un polímero o una pasta de dientes. Un vehículo de la presente invención abarca cualquiera de los vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales, tales como tales como solución salina tamponada, solución salina tamponada de acetato, agua, emulsiones, tales como como un aceite/agua emulsión o una

emulsión de triglicérido, diversos tipos de agentes humectantes, comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas.

5 Cuando se proporciona por vía oral o tópica, dicho compuesto se proporcionaría a un sujeto mediante administración en diferentes vehículos. Típicamente, dichos vehículos contienen excipientes, tales como almidón, leche, azúcar, tipos determinados de arcilla, gelatina, ácido esteárico, talco, grasas vegetales o aceites, gomas o glicoles. El vehículo específico necesitaría seleccionarse en base al procedimiento de administración deseado, por ejemplo, podría usarse solución salina tamponada con fosfato (PBS) para administración intravenosa o sistémica y pueden usarse grasas vegetales, cremas, pomadas, ungüentos o geles para administración por vía tópica.

10 La Forma I cristalina del compuesto de la presente invención puede administrarse junto con diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulsionantes, adyuvantes y/o vehículos adecuados, útiles en el tratamiento o prevención de neoplasma. Dichas composiciones son líquidas o formulaciones liofilizadas o secadas de otra forma, e incluyen diluyentes de diversos contenidos de tampón (por ejemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato), pH y potencia iónica, aditivos, tales como albúminas o gelatina, para prevenir la absorción a superficies, detergentes (por ejemplo, TWEEN 20, TWEEN80, PLURONIC F68, sales de ácido biliar), agentes solubilizantes (por ejemplo, glicerol, polietileno glicerol), anti-oxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfato sódico), conservantes (por ejemplo, timerosal, alcohol benílico, parabenos), sustancias masificantes o modificadores de la tonicidad (por ejemplo, lactosa, manitol), unión covalente de polímeros, tales como polietilenglicol, complejación con iones metálicos, o incorporación del compuesto en o sobre preparaciones particulares de hidrogeles o liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilamerales o multilamelaes, eritrocitos fantasma o esferoblastos. Dichas composiciones influirán en el estado físico, solubilidad, estabilidad, tasa de liberación *in vivo*, y tasa de eliminación *in vivo* del compuesto o composición. La elección de composiciones dependerá de las propiedades físicas y químicas del compuesto capaz de tratar o prevenir un neoplasma.

La Forma I cristalina del compuesto de la presente invención puede administrarse localmente mediante una cápsula que permita una liberación prolongada del compuesto durante un periodo de tiempo. Las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen formulación en depósitos lipófilos (por ejemplo, ácidos grasos, ceras, aceites).

25 Una realización de la composición de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I cristalina de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo], que tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en Figs. 1 y 11 como Patrón A, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida más del 50 %, más preferentemente al menos el 80 %, más preferentemente mayor al 90 % en peso de la forma cristalina es la Forma I. Una realización más específica es cuando esta composición comprende tanto ácido acético como un detergente, o ambos. Más preferentemente, la composición comprenderá ácido acético en un intervalo de porcentaje en peso de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,1 % y el detergente en un intervalo de porcentaje en peso de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5,0 %. La realización más preferida de esta composición es cuando esta comprende de aproximadamente 2,0 % en peso de detergente y aproximadamente 0,06 % en peso ácido acético.

35 Otra realización preferida de la composición de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma I cristalina de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxi-7-[3-(4-metil-1-pigerazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo], que tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en las Figs. 1 y 11 como Patrón A, y un vehículo farmacéuticamente aceptable que se selecciona entre un azúcar o poliol o celulosa. En una realización preferida, más del 50 %, más preferentemente al menos el 80 %, más preferentemente superior al 90 % de la forma cristalina es la Forma I, que tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente igual al Patrón A, como se muestra en la Fig. 1. Una realización más preferida es en la que el azúcar o poliol podría ser manitol, sorbitol o xilitol, siendo manitol el más preferido. En una realización más específica, la composición contendría manitol y celulosa, y más preferentemente, la forma I cristalina de 4-[(2,4-dicloro-5- metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo], el manitol y la celulosa se presentan de manera individual en cantidades de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 por ciento en peso. Las realizaciones más preferidas de la composición de la presente invención se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3.

Contenidos (% p/p) de las Composiciones		
Composición N°	1	2
Ingredientes		
Forma I cristalina de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo	26,32	41,67
Un tensioactivo, tal como poloxamer	3,00	3,00
Un disgregante, tal como crospovidona	3,00	3,00

(continuación)

Contenidos (% p/p) de las Composiciones		
Celulosa microcristalina	25,00	25,00
Manitol	42,18	26,83
Un lubricante o estabilizador, tal como estearato de magnesio	0,25	0,25

5 El 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo es una base débil con una solubilidad intrínseca (forma neutra) de aproximadamente 0,06 µg/ml a pH 8,0. Se ioniza parcialmente en agua desionizada cuando se disuelve a 1,8 µg/ml con un pH resultante de 7,2. La solubilidad se mejora aproximadamente 100 veces a de 0,1 a 0,4 mg/ml con la adición de aproximadamente Tween80 al 2 %, un detergente. La solubilidad se mejora adicionalmente a 3-4 mg/ml (~1000 veces) con la adición de ácido acético a aproximadamente 0,06 % (vehículo de sal acetato *in situ*). La formulación de acetato tiene la ventaja de eliminar la variabilidad en la solubilidad debida a polimorfismo (véase Tabla 4 más adelante).

10 El 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo tiene una mala solubilidad en agua y humectabilidad. Sin embargo, debido al éxito en la solubilización del compuesto en el vehículo de sal acetato *in situ*, no se requiere micronización para su formulación. Además, con la alta solubilidad (>200 mg/ml) y mejor humectabilidad en el ácido del estómago, tampoco se necesita micronización para formulación humana.

15 Tabla 4. Información de solubilidad para 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo.

Tamaño del lote (g)	95	50	120	54	18,5	550
Uso	MTD(Iv)de Ratas/Perros	PK(PO) en Ratas	MTD (PO) en Ratas	PK (PO) en Perros	Genotoxicidad	MTD (PO) en Perros
% de contenido de agua (1¢)	3,68	3,27	3,24	7,06	3,76	336,
Tamaño de partícula µm	N/D	50 % = 9,87	50 % 10,2	50 % 11,7	50 % = 10,5	50 % = 8,3
(Malverr		90 % < 20,2	90 % < 30,0	90 % < 24,1	90 % < 29	90 % < 20,8'
Polimorfismo (DRX)	Patrón A	Patrón A	Patrón D	Patrón D	N/D	Patrón A
<u>Solubilidad (mg/ml)</u>						
Agua	0,0018 (pH 7,2)	N/D*	N/D*	N/D*	N/D	N/D
Tween 80 al 2 %/MC al 03 %	0,16 (pH 8,3)	0,20 (pH 8,4)	0,07 (pH 7,7)	0,06 (pH 7,8)	N/D	0,41 (pH 7,4)
Tween80 al 2 %/ MC al 0,5 %	4,0 (pH 5,4)	N/D	3,5 (pH 5,0)	2,68 (pH 5,2)	N/D	4,25 (pH 5,7)
ácido acético al 0,06 %						

N/D = No Determinado. *Lotes molidos contenían una cantidad significativa de finos, que no pudieron retirarse de la solución por centrifugación.

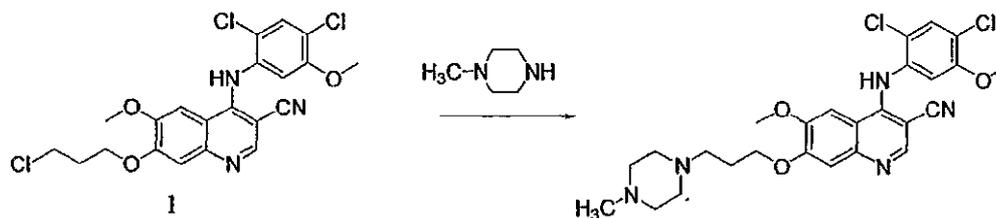
La filtración condujo a mediciones erróneamente bajas debido a la adsorción de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo solubilizado al material de filtro.

La dosis proporcionada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, la manera de administración, y similares. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para curar o mejorar los síntomas de la enfermedad que se está tratando, tal como cáncer.

20 La Forma I cristalina del compuesto de la presente invención puede suministrarse sola o junto con otros compuestos.

Se preparó 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo como se describe en el Esquema 1. Se alquiló 7-(3-cloropropoxi)-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo, 1, con N-metilpiperazina en presencia de yoduro sódico, tanto puro como en un disolvente, tal como dimetil éter de etilenglicol. En la bibliografía, [Boschelli, D. H., et. al., J. Med. Chem., 44, 3965 (2001)] se da a conocer esta preparación.

Esquema 1

**Descripción detallada de las figuras**

5 Figura 1. Las exploraciones DRX de cinco polimorfos diferentes de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo. El monohidrato cristalino, Forma I, se muestra como Patrón A, mientras que la forma anhidra cristalina, Forma V, se muestra como Patrón E. Los Patrones B, C y D son de otros tres polimorfos de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo, o mezcla de polimorfos, que no se han caracterizado completamente.

10 Figura 2. Esta es una representación dinámica de adsorción de vapor que muestra que el 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato, Forma I, ganó únicamente un 0,52 % desde HR del 0 % hasta HR del 90 %. Por lo tanto, esta forma debe considerarse no higroscópica.

15 Figura 3. Esta es una representación de calorimetría diferencial de barrido (CDB) y una representación de análisis termogravimétrico (ATG) de la Forma V después de suspensión en agua durante dos meses y diez días a temperatura ambiente. La baja temperatura de transición mostrada en la CDB y la rápida deshidratación mostrada en el ATG indica que después de suspensión en agua durante dos meses y diez días que el anhidrato se ha hidratado para dar una forma cristalina de hidrato metaestable.

20 Figura 4. Exploraciones DRX de la Forma I, Forma V y Forma V después de suspenderse en agua durante dos meses y diez días a temperatura ambiente, que muestra que el hidrato metaestable que resulta de su exposición tiene una estructura diferente que la de Forma I o Forma V.

Figura 5. Una exploración DRX de dos lotes distintos de Forma II, que es un monohidrato cristalino de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo.

Figura 6. Una exploración DRX de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo cristalino en Forma III.

25 Figura 7. Una exploración DRX de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo cristalino en Forma IV.

Figura 8. Una exploración DRX de la forma cristalina anhidra de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo, Forma V.

30 Figura 9. Esta es una representación CDB y una representación ATG de la Forma I. La representación CDB muestra que la Forma I tiene un intervalo de transición de aproximadamente 108 °C a 120 °C. La representación ATG demuestra que la Forma I es un monohidrato, puesto que muestra que hay una pérdida de aproximadamente 3,5 % de peso al calentar a 150 °C.

Figura 10. Una exploración DRX de cinco lotes de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato cristalino en Forma I.

35 Figura 11. Exploraciones DRX de Forma VI (inferior), Forma I (superior), y la forma resultante de calentar la Forma VI en agua (medio). Por lo tanto, se muestra que la Forma VI puede convertirse en la Forma I por exposición a agua, al igual que las Formas II, III, IV y V.

La presente invención se describirá más completamente junto con los siguientes ejemplos específicos.

Ejemplo 1

40 Preparación de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato, Forma I, a partir de la Forma V.

Se cristalizó 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo no cristalino en una solución de 50:50 (v/v) de acetona y agua para dar la Forma V. El sólido cristalino resultante se recuperó por filtración, y después se suspendió en agua calentada a aproximadamente 80 °C durante 45 aproximadamente 5 minutos. Después, esta mezcla se filtró para producir el compuesto del título, que tenía un intervalo de transición de 109 °C a 115 °C.

Ejemplo 2

Preparación de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato, Forma I.

50

Se añadieron 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo (1,8 kg), alcohol isopropílico (12 l) y agua (6 l) a un matraz de 50 l en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 75 °C y se filtró a través de un paño de polietileno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente - la cristalización comenzó a aproximadamente 37 °C. La mezcla se enfrió adicionalmente a 4 °C y después se filtró. La torta se lavó con 5 l de una mezcla 50/50 de alcohol isopropílico/agua (v/v). La torta húmeda resultante y 14 l de agua se añadieron a un matraz de 50 l. La mezcla se calentó a 95 °C y se mantuvo durante 5 horas. La mezcla caliente se filtró a través de un paño de polipropileno, la torta de filtro se lavó con 2,5 l de agua, y se secó en un horno con inyección de aire a 40 °C para dar 1,37 kg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo Forma I según exploraciones DRX.

10 Ejemplo 3

Preparación de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo, Forma II.

15 Se añadieron 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo (5 g) y 50 ml de una mezcla de 2/1 de alcohol isopropílico/agua (v/v) a un matraz de 125 ml, y se calentó a reflujo. La mezcla se enfrió durante una noche a temperatura ambiente y después a 5 °C. Después de la filtración, la torta se lavó con 15 ml de una mezcla 2/1 de alcohol isopropílico/agua (v/v) y se secó al vacío a 45 °C para dar 3,92 g de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo, Forma II según exploraciones DRX.

Ejemplo 4

20 Preparación de monoisopropil alcoholato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo, Forma III.

25 Se añadieron 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo (5 g) y 40 ml de una mezcla de 2/1 de alcohol isopropílico/agua (v/v) a un matraz de 125, y se calentaron a reflujo. La mezcla se enfrió durante una noche a temperatura ambiente y se filtró. La torta se lavó con 15 ml de una mezcla 2/1 de alcohol isopropílico/agua (v/v) y se secó al vacío a 45 °C para dar 4,51 g de monoisopropil alcoholato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo según se determinó por GLC y RMN, y se determinó que eran la Forma III por exploraciones DRX.

Ejemplo 5

30 Preparación de monoisopropil alcoholato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo, Forma III.

35 Se añadieron 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo (5 g) y 40 ml de una mezcla de 2/1 de alcohol isopropílico/agua (v/v) se añadieron a un matraz de 125 y se calentaron a 70 °C. La mezcla caliente se filtró; el filtrado se calentó a 70 °C para redissolver el material. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La cristalización comenzó a aproximadamente 45 °C. Después de agitar durante una noche, la mezcla se enfrió a 5 °C. La torta se lavó con 15 ml de una mezcla 2/1 de alcohol isopropílico/agua (v/v) y después con 20 ml de agua para dar 6,58 g de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo húmedo. Una muestra del producto húmedo (0,30 g) se secó al vacío a 40 °C para dar 0,19 g de monoisopropil alcoholato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo según se determinó por GLC y RMN, y se determinó que era la Forma III por exploraciones DRX.

Ejemplo 6

Preparación de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo, Forma IV.

45 Se añadieron 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo (5 g) y 30 ml de acetona se añadieron a un matraz de 100 ml y se calentó a reflujo para dar una solución. La mezcla caliente se filtró para aclararla. La pequeña cantidad de residuo en el papel de filtro se lavó con 3 ml de acetona. Se añadió agua (10 ml) al filtrado caliente. La mezcla se enfrió a 0-5 °C con un baño de hielo-agua y se filtró. La torta se lavó con 15 ml de una mezcla 3/1 de acetona/agua (v/v), agua y secado al vacío a 45 °C para dar 3,48 g de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo, Forma IV según exploraciones DRX.

Ejemplo 7

Preparación de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo, Forma VI.

5 Se calentaron 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil) propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo (10 g) y 200 ml de metanol a 65 °C y se mantuvo con agitación durante 30 minutos. La mezcla caliente se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El material obtenido se lavó con 80 ml de MeOH y se secó al vacío para dar 8,31 g de metanolato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil) propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo Forma VI por exploraciones DRX.

Ejemplo 8

Preparación de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo monohidrato, Forma I, a partir de la Forma II.

10 Se calentó 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma II (1,0 g) a reflujo durante 16 horas con 30 ml de agua. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta se lavó con 10 ml de agua y se secó al vacío a 45 °C para dar 0,89 g de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato, Forma I por exploraciones DRX.

Ejemplo 9

15 Preparación de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo monohidrato, Forma I, a partir de la Forma III.

20 Se agitó 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma will (2,0 g) se agitó durante 24 horas con 40 ml de agua a 95 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta se lavó con 10 ml de agua y se secó al vacío a 45 °C para dar 1,83 g de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato, Forma I por exploraciones DRX.

Ejemplo 10

Preparación de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo monohidrato, Forma I, a partir de la Forma III.

25 El monoisopropil alcoholato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo, forma III (6,28 g) del ejemplo 5, y 40 ml de agua se añadieron a un matraz de 100 ml.

La mezcla se calentó a 95 °C y se muestreó después de 3, 5 y 20 horas. El total de las tres muestras dadas de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato, Forma I por exploraciones DRX.

Ejemplo 11

Preparación de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo monohidrato, Forma I, a partir de la forma IV.

35 Se calentó a reflujo 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo, Forma IV (1,0 g) durante 24 horas con 20 ml de agua. La mezcla se enfrió a 35 °C y se filtró. La torta se lavó con 10 ml de agua y se secó al vacío a 45 °C para dar 0,95 g de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato, Forma I por exploraciones DRX.

Ejemplo 12

40 Preparación de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo monohidrato, Forma I, a partir de la Forma VI.

45 Se calentó metanolato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma VI (1,0 g) con agitación durante 5 horas a 95 °C en 12 ml de agua. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta se lavó con 2 ml de agua y se secó al vacío a 45 °C para dar 0,9 g de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato, Forma I por exploraciones DRX.

REIVINDICACIONES

1. Una Forma I cristalina aislada de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato que tiene un patrón de difracción de rayos X, en el que todos los ángulos 2θ (°) de picos significativos están en aproximadamente: 9,19, 11,48, 14,32, 22,33 y 25,84.
- 5 2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en la que todos los ángulos 2θ (°) de los picos significativos están en aproximadamente: 9,19, 11,48, 14,32, 19,16, 19,45, 20,46, 21,29, 22,33, 23,96, 24,95, 25,29, 25,84, 26,55, 27,61 y 29,51.
- 10 3. La forma cristalina de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X, en el que todos los ángulos 2θ (°) de los picos significativos están en aproximadamente: 9,19, 9,98, 11,48, 14,32, 14,85, 15,64, 19,16, 19,45, 19,71, 20,46, 21,29, 22,33, 22,58, 23,96, 24,95, 25,29, 25,84, 26,55, 27,61, 28,42, 29,51, 30,32, 31,40 y 32,39.
- 15 4. La forma cristalina de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato de la reivindicación 3, que tiene el patrón de rayos X sustancialmente como se muestran en Fig. 1 como Patrón A.
- 20 5. Una forma cristalina aislada de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato de la reivindicación 1 que tiene una temperatura de transición a líquido de 109 °C a 115 °C.
6. La forma cristalina de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato de la reivindicación 5, en la que la temperatura de transición a líquido es aproximadamente 112 °C.
- 25 7. Un procedimiento de preparación de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato (Forma I) de la reivindicación 1 que comprende la etapa de tratar 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo anhídrido con agua calentada.
- 30 8. Un procedimiento de preparación de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo monohidrato (Forma I) de la reivindicación 1 que comprende la etapa de convertir polimorfos de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo, que tienen un patrón de difracción de rayos X sustancialmente igual a uno de los Patrones B, C, D y F, mostrados en las Figs. 1 y 11, por tratamiento con agua.
9. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el agua se calienta a al menos aproximadamente 90 °C.
10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el agua se calienta a al menos aproximadamente 95 °C.
11. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el agua está a una temperatura en la que no se aplica ninguna fuente de calor ni frío.
- 35 12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el agua está a temperatura ambiente.
13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina I de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en Fig. 1, Patrón A, en la que está presente más del 50 % en peso de la forma cristalina, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40 14. La composición de la reivindicación 13, que además comprende ácido acético.
15. La composición de la reivindicación 13, que además comprende un detergente.
16. La composición de la reivindicación 13, que además comprende del 0,5 % al 5,0 % en peso de un detergente y del 0,01 % al 0,1 % en peso de ácido acético.
17. La composición de la reivindicación 13, que además comprende aproximadamente un 2,0 % en peso de detergente y aproximadamente un 0,06 % en peso de ácido acético.
- 45 18. La composición de la reivindicación 13, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona entre un azúcar, un poliol y celulosa, o una combinación de los mismos.
19. La composición de la reivindicación 18, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable es un poliol y celulosa.
20. La composición de la reivindicación 19, en la que el poliol se selecciona entre manitol, sorbitol y xilitol.
21. La composición de la reivindicación 20, en la que el poliol es manitol.

22. La composición de la reivindicación 21, en la que la Forma I cristalina de la reivindicación 1, el manitol y la celulosa están presentes individualmente en cantidades del 20 al 50 por ciento en peso.

FIG. 1

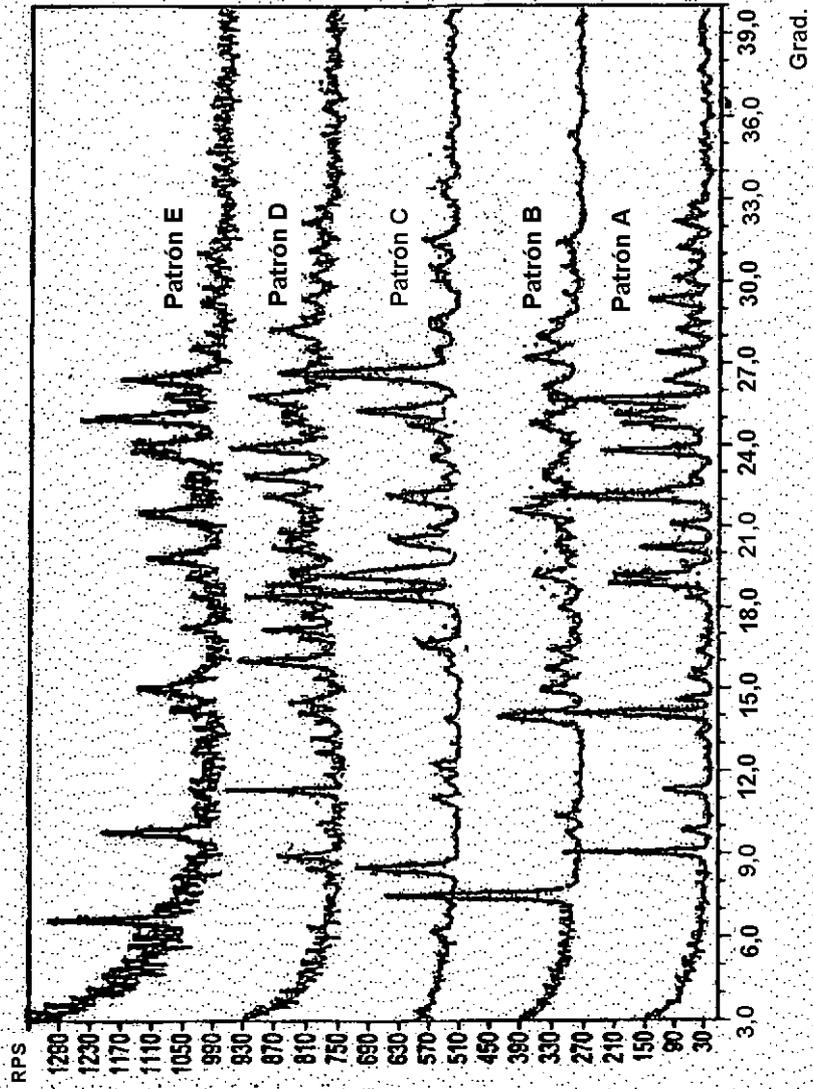


FIG. 2

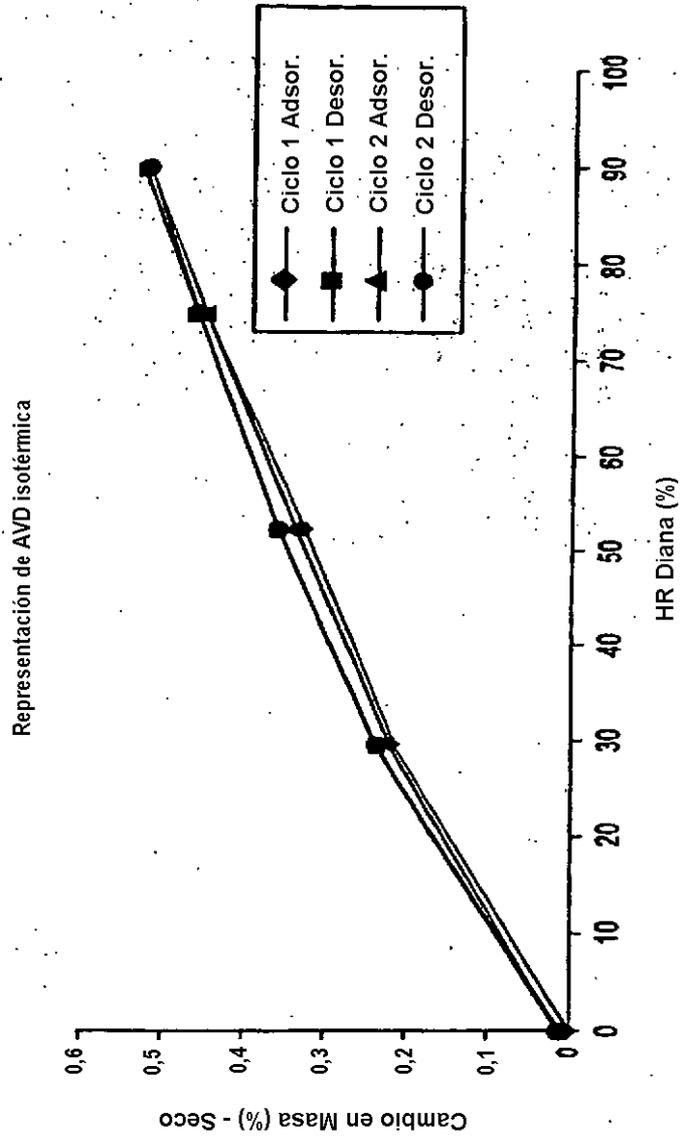


Figura 3

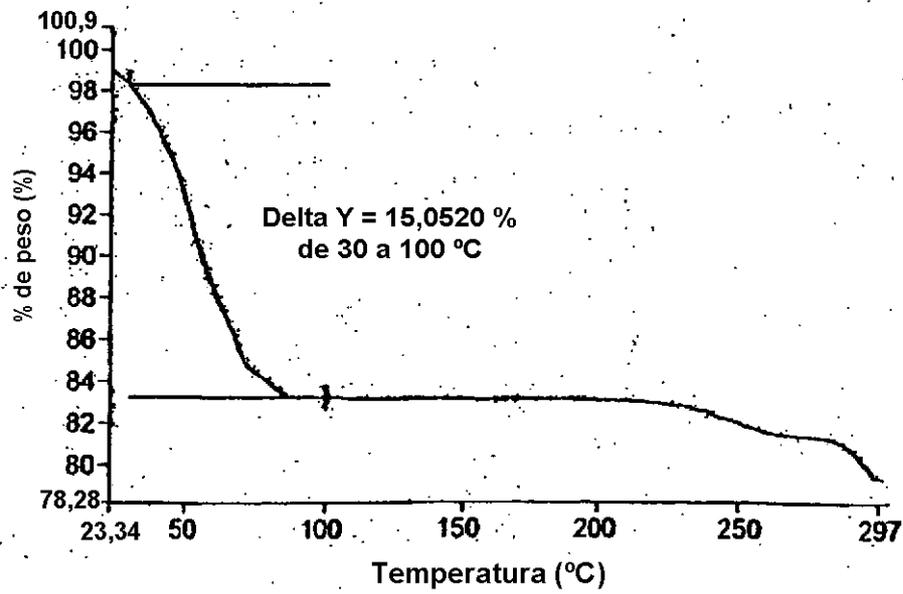
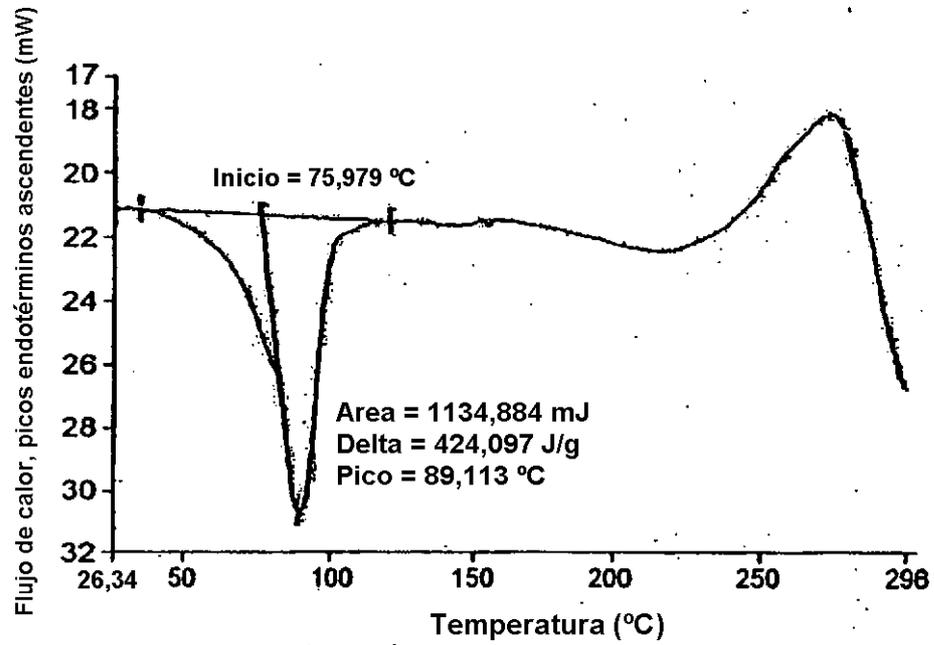


FIG. 4

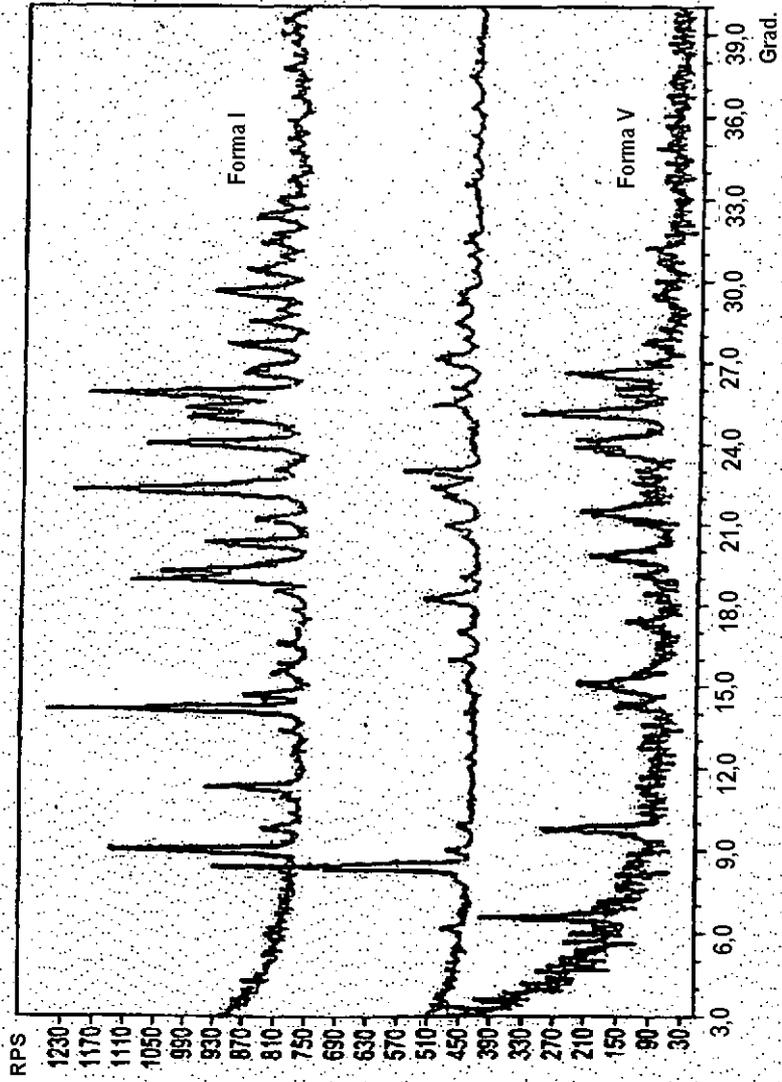


FIG. 5

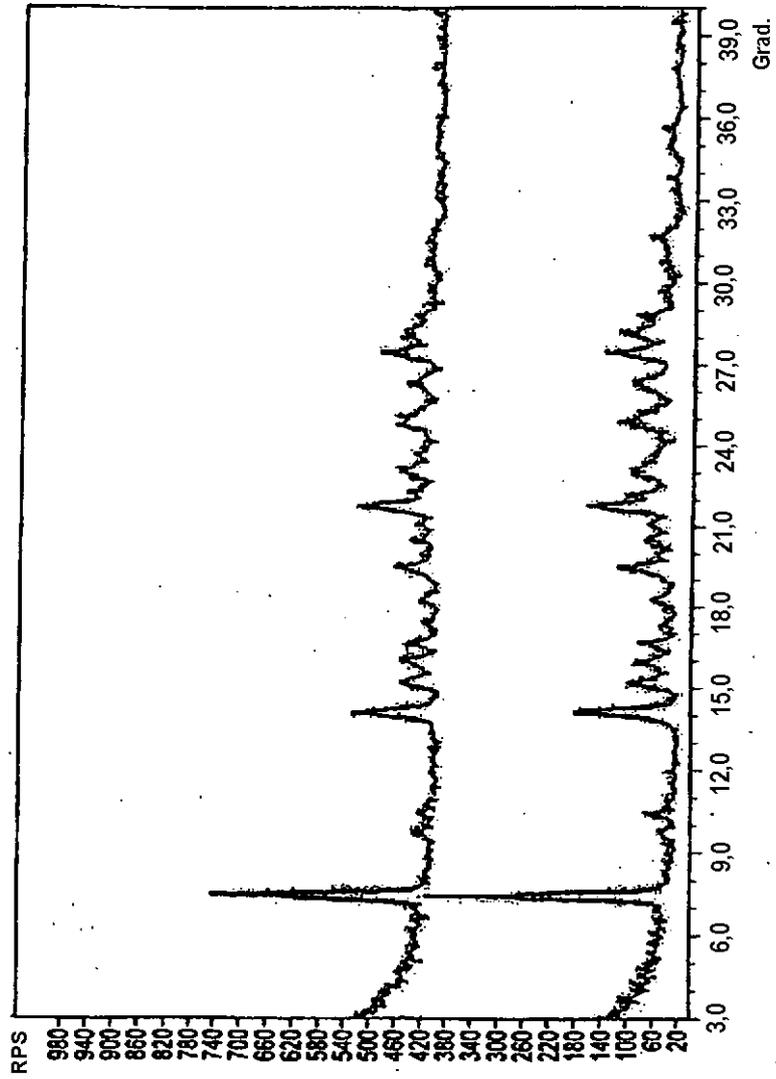


FIG. 6 PDRX de la Forma III

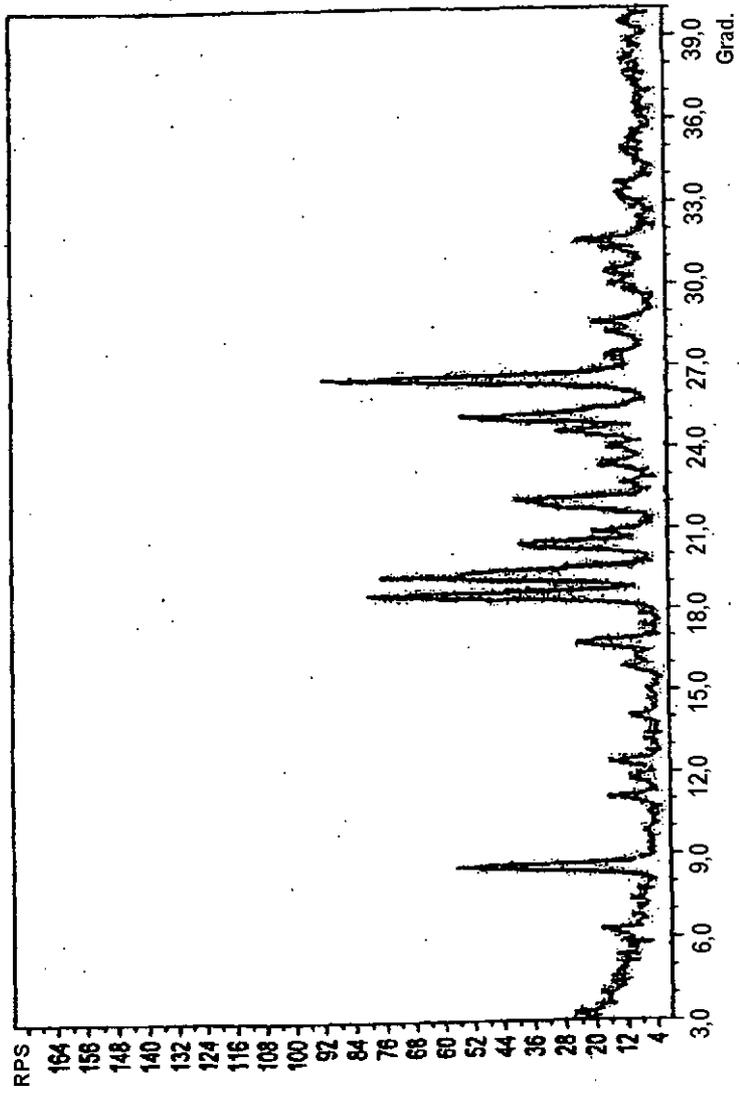


FIG. 7 PDRX de la Forma IV

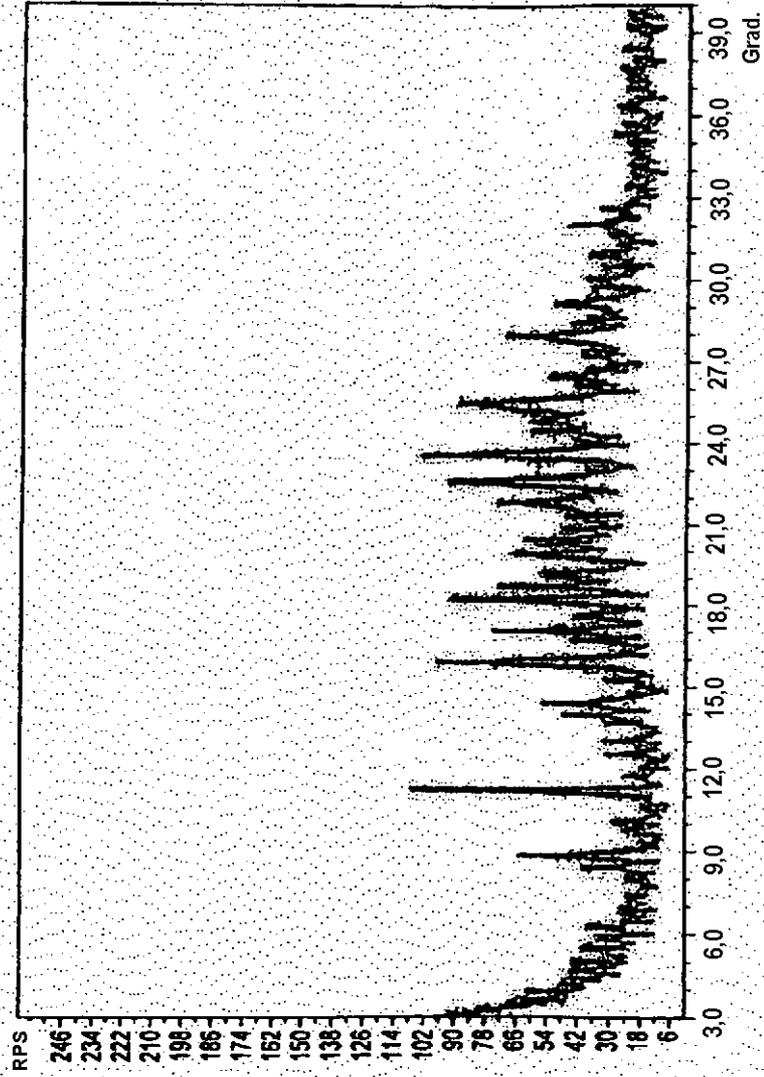


FIG. 8 PDRX de la Forma V

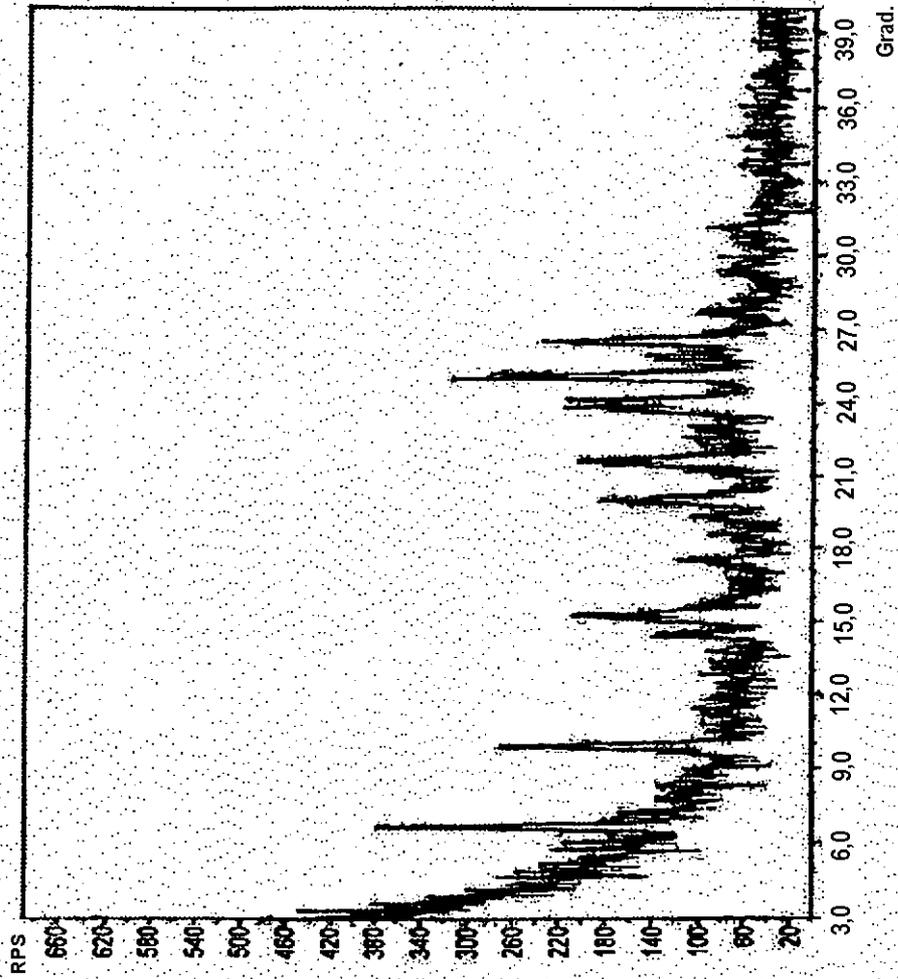


FIGURA 9
resultados de CDB y ATG para la Forma I

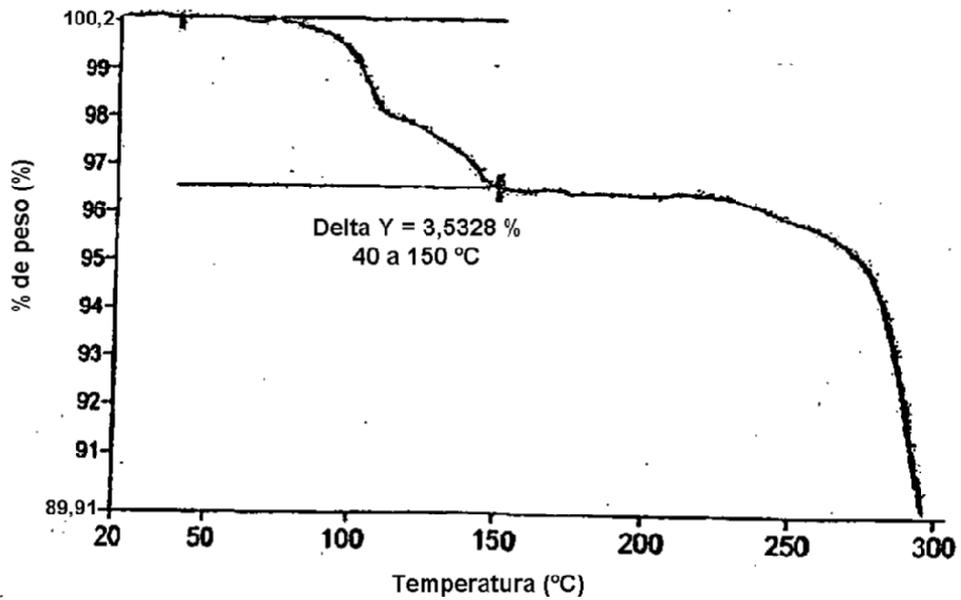
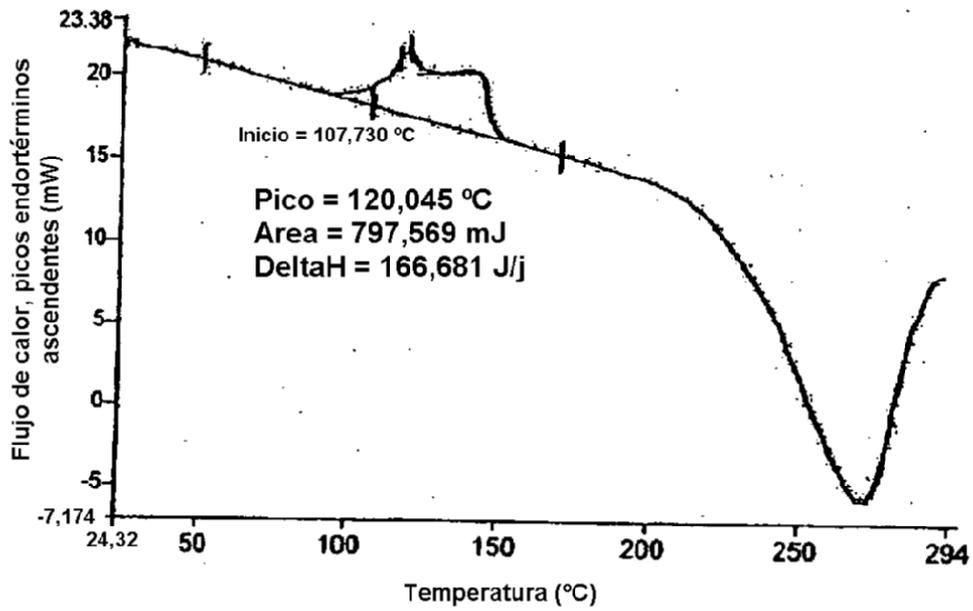
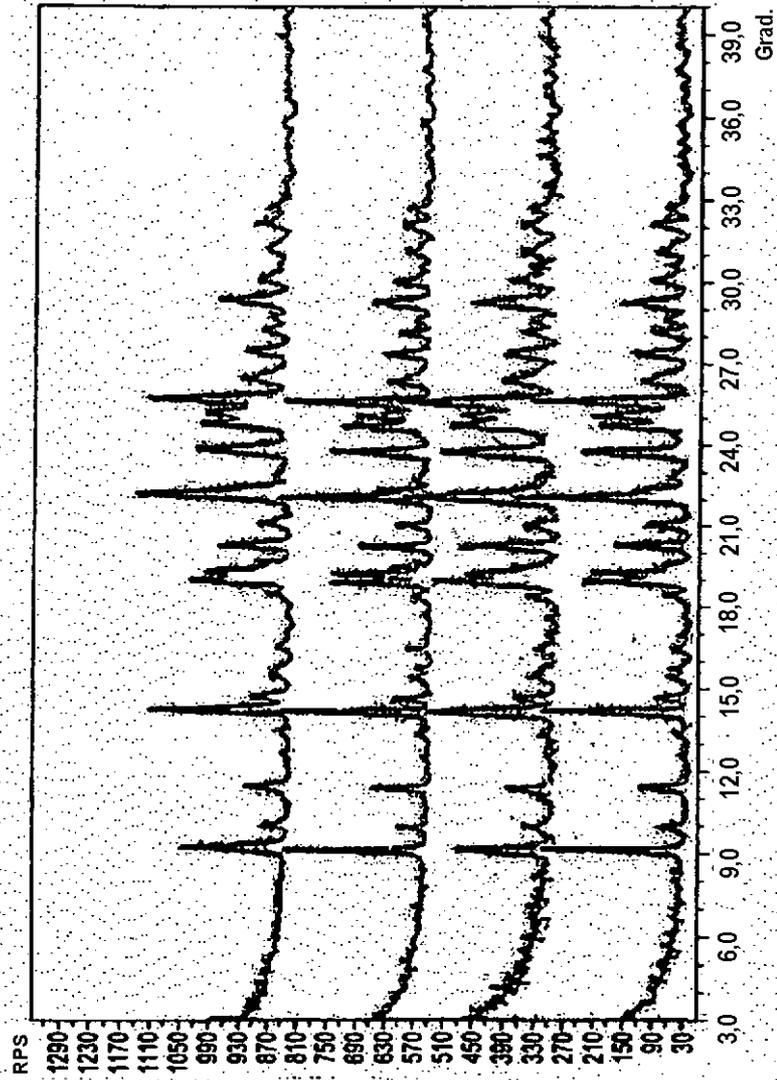


FIG. 10 PDRX de cuatro lotes de la Forma I



Exploraciones DRX de Forma VI (inferior), que da el Patrón F, Forma I (superior), y la forma resultante de calentar la Forma VI en agua (medio)

FIG. 11

