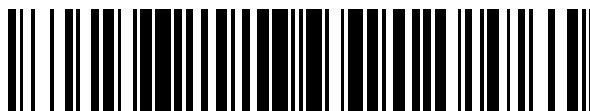


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 951**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2008** **E 08839857 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2014** **EP 2195298**

54 Título: **Producto quimioterapéutico cristalino derivado de indazol**

30 Prioridad:

19.10.2007 US 981236 P

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

16.05.2014

73 Titular/es:

ABBVIE BAHAMAS LTD. (100.0%)
Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue
New Providence, Nassau, BS

72 Inventor/es:

BORCHARDT, THOMAS B.;
ROZEMA, MICHAEL J.;
CHU-KUNG, ALEXANDER y
BORDAWAR, SHAILENDRA V.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 460 951 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

Producto quimioterapéutico cristalino derivado de indazol.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a la Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, las maneras de elaborarla, las formulaciones que la comprenden y elaboradas con la misma y dicho compuesto para su uso en métodos de tratamiento de pacientes que tienen la enfermedad que lo utilizan.

10

Antecedentes de la invención

La N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea (ABT-869) pertenece a una familia de proteínas tirosina quinasas (PTK) que catalizan la fosforilación de residuos de tirosina específicos en las proteínas celulares. La actividad de PTK aberrante o excesiva se ha observado en muchos estados de enfermedad incluyendo trastornos y enfermedades proliferativos benignos y malignos resultantes de la activación inapropiada del sistema inmunológico.

La cristalinidad de los hidratos de ABT-869 puede lograr, entre otras propiedades físicas y mecánicas, su estabilidad, solubilidad, velocidad de disolución, dureza, compresibilidad y punto de fusión. Debido a que la facilidad de fabricación y formulación de ABT-869 depende de algunas, si no de todas, estas propiedades, existe una necesidad en la técnica química y terapéutica de identificación de las formas cristalinas de ABT-869 y las maneras de elaborarlos de forma reproducible.

25 **Compendio de la invención**

Una realización de esta invención, por lo tanto, se refiere a la Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea que, cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación a 1,54178 Å, se caracteriza por un patrón de difracción de polvo que tiene valores de 2θ respectivos de aproximadamente 6,2°, 12,0°, 12,4°, 12,8°, 13,4°, 14,2°, 15,2°, 15,6°, 16,2° y 19,7°.

30

Otra realización se refiere a formulaciones que comprenden un excipiente y Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea que, cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación a 1,54178 Å, se caracteriza por un patrón de difracción de polvo que tiene valores respectivos 2θ de aproximadamente 6,2°, 12,0°, 12,4°, 12,8°, 13,4°, 14,2°, 15,2°, 15,6°, 16,2° y 19,7°.

35

Otra realización más se refiere al compuesto reivindicado para su uso en métodos de tratamiento del cáncer en un mamífero, que comprende administrar al mismo, con o sin uno o más de un medicamento contra el cáncer adicional, una cantidad terapéuticamente eficaz de Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea que, cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación a 1,54178 Å, se caracteriza por un patrón de difracción de polvo que tiene valores 2θ respectivos de aproximadamente 6,2°, 12,0°, 12,4°, 12,8°, 13,4°, 14,2°, 15,2°, 15,6°, 16,2° y 19,7°.

40

Otra realización más se refiere a un procedimiento para la preparación de Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, que comprende:

45

elaborar N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea;
proporcionar una mezcla que comprende N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea y disolvente, en la que la N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea se disuelve completamente en el disolvente;

50

inducir la existencia de la Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea en la mezcla, cuya Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación a 1,54178 Å, se caracteriza por una patrón de difracción de polvo con valores respectivos 2θ de aproximadamente 6,2°, 12,0°, 12,4°, 12,8°, 13,4°, 14,2°, 15,2°, 15,6°, 16,2° y 19,7°;

55

y
aislar la Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea.

Otra realización más comprende la Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea preparada por medio del procedimiento de la realización anterior.

60

En un procedimiento para la elaboración de Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea que comprende hacer reaccionar una sal de ácido o diácido de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea y una base y cristalizar o recristalizar la Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, otra realización más de esta invención comprende

crystalizar o recristalizar la Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea a partir de una forma sólida, semisólida, cera o aceite de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N-(2-fluoro-5-metilfenil)urea que se mezcla con uno o más de un disolvente de la reacción de desprotonación.

5 Otra realización más comprende la Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea preparada mediante el procedimiento de la realización precedente .

Otra realización más comprende ABT-869 para su uso en la preparación de la Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea.

10 Otra realización más comprende una sal de ABT-869 para su uso en la preparación de la Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea.

15 Otra realización más comprende la sal hidrocioruro de ABT-869 para su uso en la preparación de Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea.

Otra realización más comprende la Forma Cristalina 1 de ABT-869 · ¼ etanolato para su uso en la preparación de Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea.

20 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea.

25 Descripción Detallada de la Invención

Esta invención se refiere al descubrimiento de la Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, las maneras de elaborarla, las maneras de caracterizarla, las formulaciones que la contienen y elaboradas con la misma, y métodos de tratamiento del cáncer que la utilizan. Se pretende que los términos "N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea" y "ABT-869" se utilicen indistintamente. El término "hidrato" significa que tiene agua asociada.

35 Los términos "ABT-869" y "una ABT-869" sin ningún indicio de cristalinidad o sin cristalinidad asociada con la mismos, según se utilizan en el presente documento, significan ABT-869 amorfa, una ABT-869 cristalina, ABT-869 microcristalina, ABT-869 en solución, una forma semisólida, cera o aceite de ABT-869, mezclas de los mismos y similares.

40 Los términos "cristalina" y "microcristalina," según se utiliza en la presente memoria, significa que tiene una disposición de moléculas repetida regularmente que se mantiene durante un largo intervalo o planos en la cara externa.

A menos que se indique lo contrario, los porcentajes en la presente memoria son porcentajes en peso/peso (p/p).

45 El término "sal hidrocioruro", según se utiliza en la presente memoria, significa que tiene asociado con el mismo uno o más de un equivalente de hidrocioruro.

El término "disolvente", según se utiliza en la presente memoria, significa un líquido en el que un compuesto es soluble o parcialmente lo suficientemente soluble a una concentración dada para disolver o disolver parcialmente el compuesto.

50 El término "anti-disolvente," según se utiliza en la presente memoria, significa un líquido en el que un compuesto es lo suficientemente insoluble a una concentración dada para ser eficaz para la precipitación de dicho compuesto en una solución.

55 Los disolventes y anti-disolventes se pueden mezclar con o sin separación de fases.

El término "monohidrato" significa que tiene asociado con el mismo una molécula de agua y puede ser representado por "·H₂O".

60 Se quieren dar a entender que, debido a que muchos disolventes y anti-disolventes contienen impurezas, el nivel de impurezas en los disolventes y anti-disolventes para la práctica de esta invención, si están presentes, se encuentra a una concentración suficientemente baja para que no interfieran con el uso previsto del disolvente en el que están presentes.

El término "ácido", según se utiliza en la presente memoria, significa un compuesto que tiene al menos un protón ácido. Los ejemplos de los ácidos para la práctica de esta invención incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

5 El término "base", según se utiliza en la presente memoria, significa un compuesto capaz de aceptar un protón. Los ejemplos de las bases para la práctica de esta invención incluyen, pero no se limitan a, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, fosfato de sodio dibásico (es decir Na_2HPO_4 , K_2HPO_4 y similares), trietilamina, diisopropiletilamina y similares.

10 La inducción de la existencia de la Forma Cristalina 1 del Hidrato de ABT-869 en una mezcla que comprende agua, ABT-869 y disolvente, en donde la ABT-869 se ha disuelto por completo, se conoce como la nucleación.

Para la práctica de esta invención, se puede hacer que se produzca la nucleación por medios tales como la eliminación del disolvente, el cambio de temperatura, la adición del antidisolvente miscible con disolvente, la adición
15 de antidisolvente inmiscible con disolvente, raspando o rayando el interior del recipiente, preferiblemente un recipiente de vidrio, en el que se pretende que se produzca la nucleación con una herramienta tal como una varilla de vidrio o una o varias cuentas de vidrio, o una combinación de los anteriores.

Para la práctica de esta invención, la nucleación puede estar seguida por el crecimiento de cristales, acompañada por el crecimiento de cristales, o seguida y acompañada por el crecimiento de cristales durante lo cual, y como resultado de lo cual, aumenta el porcentaje de Forma Cristalina 1 de Hidrato de ABT-869.

El término "aislar" según se utiliza en la presente memoria, significa la separación de Forma Cristalina 1 de Hidrato de ABT-869 del disolvente, el anti-disolvente, o una mezcla de disolvente anti-disolvente. Esto se logra típicamente por medios tales como la centrifugación, la filtración con o sin vacío, la filtración con presión positiva, la destilación,
25 la evaporación o una combinación de los mismos.

Las cantidades terapéuticamente aceptables de la Forma Cristalina 1 del Hidrato de ABT-869 dependen del receptor del tratamiento, el trastorno que se esté tratando y la gravedad del mismo, la composición que la contiene, el tiempo de administración, la ruta de administración, la duración del tratamiento, su potencia, su tasa de aclaramiento y si se administra no otro medicamento. La cantidad de la Forma Cristalina 1 de Hidrato de ABT-869 utilizada para elaborar una formulación que se va a administrar diariamente a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las formulaciones de dosis individuales contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

La Forma Cristalina 1 de Hidrato de ABT-869 se puede administrar con o sin un excipiente, típicamente con un excipiente. Los excipientes incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, materiales encapsulantes y aditivos, tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, portadores, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes disgregantes, emulsionantes, expansores, cargas, agentes aromatizantes,
40 agentes antiapelmazantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de formulaciones que comprenden o se elaboran con la Forma Cristalina 1 de Hidrato de ABT-869 que se van a administrar por vía oral en una forma de dosificación sólida incluyen, por ejemplo, agar, ácido alginico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, copovidona, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, povidona entrecruzada, diglicéridos, etanol, acetato de celulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, povidona, aceite de cacahuete, sales fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa sódica, sales fosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol sódico, estearilfumarato de sodio, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, vitamina E y derivados de los mismos, agua, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de formulaciones que comprenden o se elaboran con la Forma Cristalina 1 de Hidrato de ABT-869 que se van a administrar oftálmicamente o por vía oral o en formas de dosificación líquidas incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de formulaciones que comprenden o se elaboran con la Forma Cristalina 1 de Hidrato de ABT-869 que se van a administrar osmóticamente incluyen, por ejemplo, hidrocarburos clorofluorados, etanol, agua, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de formulaciones que comprenden o se elaboran con la Forma Cristalina 1 de Hidrato de ABT-869 que se van a administrar por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, U.S.P. o solución isotónica de cloruro de sodio, agua, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de formulaciones que comprenden o se elaboran con la Forma Cristalina 1 de Hidrato de ABT-869 que se van a administrar por vía rectal o vaginal incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, polietilenglicol, cera, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para una formulación de comprimidos elaborada con la Forma Cristalina 1 de Hidrato de ABT-869 (10,0 mg), que se va a administrar por vía oral son Copovidona de tipo K 28 (conforme a las especificaciones de la monografía de NF y Ph. Eur., 159,0 mg), monolaurato de propilenglicol (tipo 1) (conforme a las especificaciones de la monografía de Ph. Eur., 20,0 mg), Vitamina E preparada mediante esterificación de succinato de ácido d-alfa-tocoferílico con polietilenglicol 1000) (conforme a las especificaciones de la monografía de NF, 10 mg), manitol (conforme a las especificaciones de la monografía de USP y Ph. Eur., 194,0 mg), estearilfumarato de sodio (conforme a las especificaciones de la monografía de USP y Ph. Eur., 2,0 mg) y dióxido de silicio (conforme a las especificaciones de la monografía de NF y Ph. Eur., 5,0 mg).

La Forma Cristalina 1 de Hidrato de ABT-869 también es útil cuando se administra con medicamentos contra el cáncer tales como agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, inhibidores de la quinasa Aurora, inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de quinasa dependientes de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, inhibidores del receptor homólogo del oncogén viral de la leucemia (ErbB2), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, agentes inmunológicos, antibióticos intercalantes, otros inhibidores de quinasas, incluyendo otras PTK, diana en mamíferos de inhibidores de rapamicina, inhibidores de quinasas activada por mitógenos reguladas por señales extracelulares, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agentes quimioterapéuticos de platino, inhibidores de la quinasa de tipo polo, inhibidores del proteasoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de tirosinas quinasas receptoras, alcaloides de plantas retinoides/deltoides, inhibidores de topoisomerasa y similares.

Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carboquona, carmustina (BCNU), clorambucilo, Cloretazina™ (VNP 40101M), ciclofosfamida, descarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW -2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, trofosfamida y similares.

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores de tirosina quinasa receptora específica de células endoteliales (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento de insulínico 2 (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteínasa 2 de la matriz (MMP-2), inhibidores de la metaloproteínasa 9 de la matriz (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospodina, inhibidores de tirosina quinasa receptora del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.

Los inhibidores de la quinasa Aurora incluyen AZD-1152, MLN-8054, VX-680 y similares.

Los inhibidores de la quinasa Bcr-Abl incluyen DASATINIB®, GLEEVEC® y similares.

Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX™ (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoiifenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.

Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna de EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión de EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.

Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, IC-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569,

- PI-166, dHER2 (vacuna de HER2), APC-8024 (vacuna de HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, anticuerpos bispecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.
- 5 Los inhibidores de la histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, suberoilánilida ácido hidroxámico (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.
- Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB®, NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.
- 10 Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, EP-98059 y similares.
- Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everólino, RAD-001, rapamicina, temsirólino y similares.
- 15 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (cetoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), crema de ibuprofeno FELDENE® (piroxicam), ALEVE® y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometazina), CLINORIL®, TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolaco), TORADOL® (cetorolaco) DAYPRO® (oxaprozina) y similares.
- 20 Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.
- Los agentes quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino y similares.
- 25 Los inhibidores de la quinasa de tipo polo incluyen BI-2536 y similares.
- Los análogos de trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.
- Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), BT-869, AEE-788, ANGIOZYME™, axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547.632, IM-862, Macugen (pegaptamib), NEXAVAR® (SORAFENIB, bay43-9006), Pazopanib (GW-786034), (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), trampa de VEGF, vatalanib, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) y similares.
- 30 Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, descitabina, deferroxamina, doxiluridina, eflornitina, EICAR, enocitabina, etinilcitudina, fludarabina, hidroxiaurea, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o combinado con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiaurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, Ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.
- 35 Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes aclarubicina, actinomicina D, amrrubicina, annamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina), elsamitrucina, epirubicina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarrubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebeccamicina, estimalámero, septozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y similares.
- 45 Los inhibidores de topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR® (hidrocloruro de irinotecan), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecan, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORRUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecan, 10-hidroxycamptotecina, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrona, oratecina, pirarrubicina, pixantrona, rubitecan, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecan y similares.
- 50 Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab y similares.
- 55 Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelin, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL®, (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), fadrozol, FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA®, (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® o RENAGEL® (doxercalciferol), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrato de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS (implante de histrelina), VETORYL®, (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.
- 60

Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, PANRETIN[®] (alirretinoína), ATRAGEN[®] (tretinoína liposomal), TARGRETIN[®] (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

Los alcaloides vegetales incluyen, pero no se limitan a, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

Los inhibidores del proteasoma incluyen VELCADE[®] (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

Los ejemplos de los agentes inmunológicos incluyen interferones y otros agentes potenciadores del sistema inmunológico. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE[®] (interferón gamma-1b), o interferón gamma-n 1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE[®], BAM-002, BEROMUN[®] (tasonermina), BEXXAR[®] (tositumomab), CamPath[®] (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 de linfocito T citotóxico), descarbazina, denileuquina, epratuzumab, GRANOCYTE[®] (lenograstim), lentinan, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010, vacuna de melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG[™] (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN[®] (filgrastim), OncoVAC-CL, OvaRex[®] (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE[®], sargaramostim, sizofilan, teceleuquina, TheraCys[®], ubenimex, VIRULIZIN[®], Z-100, WF-10, PROLEUKIN[®] (aldesleuquina), ZADAXIN[®] (timalfasina), ZENAPAX[®] (daclizumab), ZEVALIN[®] (90Y-Ibritumomab tiuxetano) y similares.

Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento, o la diferenciación de células tisulares para dirigir las para que tengan actividad anti-tumoral e incluyen crestin, lentinan, sizofiran, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o Arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA[®] (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR[®] (gemcitabina), TOMUDEX[®] (ratitrexed), TROXATYL[™] (triacetiluridina troxacitabina) y similares.

Los análogos de purina incluyen LANVIS[®] (tioguanina) y PURI-NETHOL[®] (mercaptipurina).

Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE[®] (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881, vinflunina, ZK-EPO y similares.

También se pretende que los compuestos de la presente invención sean utilizados como un radiosensibilizador que aumenta la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de la radioterapia incluyen, pero no se limitan a, radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada y no sellada.

Adicionalmente, la Forma Cristalina 1 del Hidrato de ABT-869 1 se puede combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE[™] (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN[®], ALTOCOR[®] o MEVACOR[®] (lovastatina), AMPLIGEN[®] (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN[™] (exisulind), AREDIA[®] (ácido pamidróico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE[®] (tazaroteno), AVE-8062, BEC2 (mitumomab), caquectina o caquequina (factor de necrosis tumoral), canvacina (vacuna), CeaVac[™] (vacuna contra el cáncer), CELEUK[®] (celmoleuquina), CEPLINE[®] (dihidroclicloruro de histamina), CERVARIX[™] (vacuna de papilomavirus humano), CHOP[®] (C: CYTOXAN[®] (ciclofosfamida); H: ADRIAMICIN[®] (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN[®]); P: prednisona), CyPat[™], combrestatina A4P, DAB(389)EGF o TransMID-107R[™] (toxinas de la difteria), dacarbazina, dactinomomicina, ácido 5,6-dimetilxantenon-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON[™] (lactato de escualamina), DIMERICINE[®] (loción liposomal T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecan), enzastaurina, EPO906, GARDASIL[®] (vacuna recombinante de papilomavirus humano cuadrivalente (Tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE[™] (producto conjugado de gastrina-difteria), GENASENSE[™] (oblimersen sódico), GMK (vacuna conjugada de gangliósido), GVAX[®] (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandronico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina besudotox), exotoxina de pseudomonas IL-13, interferón- α , interferón- γ , JUNOVAN[™] o MEPACT[™] (mifamurtida), lonafamib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT[®] (AE-941), NEUTREXIN[®] (glucuronato de trimetrexato), NIPENT[®] (pentostatina), ONCONASE[®] (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE[®] (tratamiento con vacuna contra el melanoma), OncoVAX (Vacuna de IL-2), ORATHECIN[™] (rubitecan), OSIDEM[®] (fármaco celular basado en anticuerpo), OvaRex[®] MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX[™] (aglicona saponinas de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC[®]-VF (vacuna contra el cáncer bajo investigación), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB[®] (catumaxomab), REVLIMID[®] (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE[®] LA (lanreotida), SORIATANE[®] (acitretina), estauroporina (Streptomyces stauropores), talabostat (PT100), TARGRETIN[®] (bexaroteno), Taxoprexin[®] (DHA-paclitaxel), TELCYTA[™] (TLK286), temilifeno, TEMODAR[®] (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE[®] (STn-KLH), thymitaq (dihidroclicloruro de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltilio)quinazolina), TNFerade[™] (adenovector: vehículo de ADN que contiene el gen para el factor de necrosis

tumoral α), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentano), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (tríóxido arsénico), VIRULIZIN®, ucrain (derivado de alcaloides de la planta Celidonia mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (motexafina gadolinio), XINLAY™ (atrasentano), XYOTAX™ (paclitaxel, poliglumex), YONDELIS™ (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxana), zometa (ácido zolendróico), zorrubicina y similares.

También se espera que la Forma Cristalina 1 del Hidrato de ABT-869 1 inhiba el crecimiento de células derivadas de un cáncer o neoplasma pediátricos incluyendo rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfobástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico de células grandes pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratoide/rabdoide atípico pediátrico del sistema nervioso central, leucemia aguda bifenotípica aguda pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm de histología favorable pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis derivada de neuroblastoma pediátrico, cánceres de células pre-B pediátrico (tal como la leucemia), psteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rhabdomyosarcoma pediátrico, y cánceres de células T pediátricos tales como el linfoma y el cáncer de piel y similares.

La preparación de ABT-869 y su utilidad como inhibidor de PTK son descritas en la Patente de los Estados Unidos Núm. 7297709 del mismo propietario.

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención.

Ejemplo 1

Preparación de la Forma Cristalina 1 de ABT-869·¼ Etanolato

Una mezcla de hidrocloreto de ABT-869 en acetato de etilo y etanol, en la que el hidrocloreto de ABT-869 era completamente soluble, se mezcló con fosfato de sodio dibásico. La capa orgánica se separó, se trató con carbón decolorante, y se filtró. Se añadió una pequeña cantidad de ácido L-ascórbico, y la solución se concentró. El acetato de etilo se eliminó por destilación azeotrópica con etanol. Se puede añadir etanol adicional y la solución se calentó para disolver cualquier sólido que se forma. La solución se enfrió a 25°C y se diluyó con agua, causando la cristalización de la Forma Cristalina 1 de ABT-869·¼ etanolato. El producto se aisló, se lavó con agua, y se secó a presión reducida, mientras que realizaba el seguimiento del acetato de etilo y etanol residuales (mediante cromatografía de gases (GC)) y agua (por Karl Fischer (KF)). Es típico un rendimiento de 92%.

Ejemplo 2

Preparación de Forma Cristalina 1 de Hidrato de ABT-869

Después de la neutralización con fosfato de sodio dibásico, el tratamiento con carbón decolorante y la eliminación de acetato de etilo como se describe en el EJEMPLO 1, la mezcla de ABT-869 en etanol se mezcló gradualmente con agua a 25°C, con agitación vigorosa. La Forma Cristalina 1 de ABT-869·H₂O se aisló, se lavó con agua, y se secó a presión reducida mientras se realizaba un seguimiento del acetato de etilo y el etanol residuales (mediante GC) y el agua (por KF). Se puede disgregar/moler el material seco para controlar el tamaño de partícula. El típico un rendimiento de 76%.

Ejemplo 3

Método alternativo para preparar la Forma Cristalina 1 de Hidrato de ABT-869

Este procedimiento se modificó a partir del procedimiento actual mediante la adición de un co-disolvente para reducir el volumen del procedimiento de cristalización.

Actualmente, el procedimiento utiliza una solución de ABT-869 disuelto en etanol. Esta solución se añade lentamente a agua. El procedimiento actual requiere un volumen final de ~220 ml de disolvente/g de ABT-869.

Mediante la adición de ácido acético a la solución de etanol/ABT-869, se puede elaborar una solución más concentrada de ABT-869, lo que reduce el volumen final de disolvente a ~60-80 ml de disolvente/g de ABT-869. Debido a las limitaciones del equipo, la solución más concentrada de ABT-869 permite una mejor mezcla así como ayuda a asegurar la formación de cristales deseada.

Se disolvieron 100 g de ABT-869 en una mezcla de 590 g de etanol (prueba 200) y 771 g de ácido acético glacial. Se añadieron 575 mg de ácido ascórbico para evitar la degradación del producto. La solución se agitó hasta que se

disolvieron todos los sólidos. (Si fuera necesario, se puede utilizar un ligero calentamiento (no más de 30°C durante 30 min) para ayudar a la disolución). La solución se enfrió a 25°C.

Se añadieron 4430 g de agua a un reactor encamisado revestido de vidrio equipado con un impulsor curvo de retroceso. (Se puede utilizar un sistema deflector adicional para ayudar a la eficiencia de mezcla.) El reactor se equipó con un tubo de adición con una salida situada por encima de la superficie del líquido. El tubo de adición se situó para que el líquido cayera libremente a la superficie del agua (y no goteara por los lados del reactor o el eje del impulsor). La punta del tubo de adición no debe estar por debajo de la superficie en cualquier punto durante la adición. La temperatura del reactor se mantuvo a 25°C +/-5°C.

Se utilizó una bomba de diafragma o una bomba de jeringa para añadir lentamente la solución de ABT-869 al reactor. La solución se añadió a través de un filtro en línea para evitar la adición de los sólidos no disueltos. La adición se completó en una velocidad de adición constante durante el curso de no menos de dos horas. (Es crítico que la agitación en el reactor sea alta (>500 rpm en un reactor 250 ml para que sea seguro). Si la agitación es demasiado baja o la velocidad de adición es demasiado alta, es posible nuclear una forma cristalina diferente).

Apareció un sólido blanco tan pronto como la solución de ABT-869 entró en contacto el agua. A lo largo del curso de la adición, la suspensión se espesa. Durante la adición, se pueden tomar muestras para comprobar la forma cristalina por rayos x.

Para garantizar la des-supersaturación, la mezcla se agitó durante no menos de 1 hora. Las muestras se pueden tomar para asegurar que la concentración en los licores es correcta.

La mezcla se filtró a través de un filtro de jarra equipado con una tela de filtro (o papel de filtro) de tamaño de poro de <10 µm. Se produjo inicialmente cierto paso de sólido. Después de filtrar aproximadamente un tercio de la muestra, los licores se hicieron recircular para recuperar cualquier sólido que hubiera pasado a través del filtro.

Después de la filtración, la torta húmeda se lavó con agua (tres veces p/75 ml).

El rendimiento típico a la escala de laboratorio en este procedimiento es de >94%.

El sólido se secó a 50°C durante 12 horas NLT.

El contenido final de agua fue de <5,0% en peso. El contenido final de ácido acético fue de <0,05% en peso. La forma cristalina fue confirmada mediante rayos X y DSC.

Se pueden utilizar diferentes disolventes (o mezclas de disolventes) para elaborar la solución de ABT-896, incluyendo etanol, N-metilpirrolidona (NMP), dimetilformamida (DMF), etanol/NMP, etanol/ácido acético, etanol/acetato de etilo, y etanol/DMF, disponibles comercialmente a través de Sigma Aldrich. Los disolventes adecuados utilizados en el procedimiento son los que no se separan en fases con agua y no degradan ABT-869. Dependiendo del disolvente utilizado, se puede tener que ajustar la cantidad de agua utilizada en el procedimiento. Actualmente, el procedimiento requiere que la composición final de disolvente sea >75% de agua con el fin de garantizar que se nuclea la forma cristalina correcta.

Este procedimiento se inició con una sólida muestra de ABT-869. Si ABT-869 proviene de una solución, es necesario un cambio de disolvente a etanol/ácido acético.

El análisis de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de las muestras se llevó a cabo de la siguiente manera. Las muestras se prepararon extendiendo el polvo de la muestra en una capa delgada sobre un soporte de muestra de aluminio y aplanando suavemente la muestra con un portaobjetos de microscopio. Los patrones de difracción se recogieron en condiciones de temperatura ambiente y ambientales usando un difractómetro Inel G3000 equipado con un monocromador de haz incidente de germanio para proporcionar la radiación Cu-K α_1 . El generador de rayos X se hizo funcionar a una tensión de 40 kV y una corriente de 30 mA. El Inel G3000 está equipado con un detector sensible a la posición que supervisa todos los datos de difracción de forma simultánea. El detector se calibró mediante la recopilación del haz directo atenuado durante siete segundos a intervalos de 1 grado a través de un intervalo dos theta de 90 grados. La calibración se verificó frente a un patrón de referencia de posición de la línea de silicio (640c NIST).

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X de polvo para la Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, que muestra los valores 2 theta.

Se quiere dar a entender que las intensidades relativas de alturas de los picos y/o las posiciones de los picos en un patrón de PXRD pueden variar y dependerán de variables tales como la temperatura, el tamaño de cristal o la

morfología, la preparación de la muestra, o la altura de la muestra en el pocillo de análisis del difractómetro de rayos X.

5 También se quiere dar a entender que las posiciones de los picos pueden variar cuando se miden con diferentes fuentes de radiación. Por ejemplo, la radiación Cu-K α_1 , Mo-K α , Co-K α y Fe-K α , que tiene longitudes de onda de 1,54060 Å, 0,7107 Å, 1,7902 Å y 1,9373 Å, respectivamente, puede proporcionar posiciones de los picos que difieren de las medidas con radiación Cu-K α , que tiene una longitud de onda de 1,5478 Å.

10 El término "aproximadamente" que precede a una serie de posiciones de los picos significa que todos los picos del grupo al que precede son referidos en términos de posiciones angulares (dos theta) con una variabilidad admisible de $\pm 0,1^\circ$ como se especifica en la Farmacopea de los Estados Unidos, las páginas 1843-1884 (1995). Se pretende que la variabilidad de $\pm 0,1^\circ$ sea utilizada cuando se comparan dos patrones de difracción de rayos X de polvo. En la práctica, si un pico del patrón de difracción procedente de un patrón es asignado un intervalo de posiciones angulares (dos theta) que es la posición del pico medido $\pm 0,1^\circ$ y si esos intervalos de posiciones de los picos se solapan, se considera que los dos picos tienen la misma posición angular. Por ejemplo, si se determina que un pico de un patrón tiene una posición de $11,0^\circ$, para fines de comparación la variabilidad permisible permite que el pico sea asignado una posición en el intervalo de $10,9^\circ$ - $11,1^\circ$.

20 Por lo tanto, por ejemplo, la frase "aproximadamente $6,2^\circ$, $12,0^\circ$, $12,4^\circ$, $12,8^\circ$, $13,4^\circ$, $14,2^\circ$, $15,2^\circ$; $15,6^\circ$, $16,2^\circ$ y $19,7^\circ$," según se utiliza en la presente memoria, significa aproximadamente $6,2^\circ$, aproximadamente $12,0^\circ$, aproximadamente $12,4^\circ$, aproximadamente $12,8^\circ$, aproximadamente $13,4^\circ$, aproximadamente $14,2^\circ$, aproximadamente $15,2^\circ$, aproximadamente $15,6^\circ$, aproximadamente $16,2^\circ$ y aproximadamente $19,7^\circ$, lo que, a su vez, significa $6,2^\circ \pm 0,1^\circ$, $12,0^\circ \pm 0,1^\circ$, $12,4^\circ \pm 0,1^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,1^\circ$, $13,4^\circ \pm 0,1^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,1^\circ$, $15,2^\circ \pm 0,1^\circ$, $15,6^\circ \pm 0,1^\circ$, $16,2^\circ \pm 0,1^\circ$ y $19,7^\circ \pm 0,1^\circ$.

25 El término "aproximadamente" que precede a una temperatura significa la temperatura dada $\pm 2^\circ\text{C}$. Por ejemplo, aproximadamente 25°C significa $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ o 23°C - 27°C .

30 El flujo de calor se midió utilizando un calorímetro diferencial de barrido (modelo 2920 con el programa de gestión Thermal Advantage versión 1.1A (TA Instruments, New Castle, DE). Se pesó una muestra (1-4 mg) en una bandeja de aluminio, y la bandeja se cubrió con una tapa de aluminio que contenía un agujero de alfiler para permitir que el vapor se escape. La bandeja parcialmente sellada se colocó en el horno y se calentó en un recipiente abierto a una velocidad de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. Se utilizaron patrones de indio para la calibración de la temperatura y del calor de fusión. Los datos se analizaron utilizando soporte lógico independiente (Análisis Universal para Windows 2000/XP, versión 4.2E, TA Instruments, New Castle, DE).

35 Los datos del análisis termogravimétrico (TGA) muestran que el sólido pierde un 2,9% de peso por debajo de 70°C . La pérdida de peso de los sólidos corresponde a una amplia endoterminia en el termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC). El sólido tiene una endoterminia de fusión aparente con un inicio extrapolado de $182,1^\circ\text{C}$.

40 Lo anterior está destinado a ser ilustrativo de la invención y no se pretende que limite las realizaciones descritas.

REIVINDICACIONES

1. La Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea que, cuando se mide a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con radiación a $1,54178 \text{ \AA}$, está **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo que tiene valores de 2θ respectivos de $6,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $12,0^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $12,4^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $12,8^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $13,4^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $14,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $15,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $15,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $16,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $19,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$.
2. Una formulación que comprende un excipiente y la Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea que, cuando se mide a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con radiación a $1,54178 \text{ \AA}$, está **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo con valores respectivos 2θ de $6,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $12,0^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $12,4^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $12,8^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $13,4^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $14,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $15,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $15,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $16,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $19,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$.
3. La Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea que, cuando se mide a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con radiación a $1,54178 \text{ \AA}$, está **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo con valores respectivos 2θ de $6,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $12,0^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $12,4^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $12,8^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $13,4^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $14,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $15,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $15,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $16,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $19,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, para uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero.
4. Un procedimiento para la preparación de la Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, que comprende:
 - proporcionar una mezcla que comprende agua, N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea y disolvente, en donde la N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea se disuelve completamente; y
 - inducir la existencia de la Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea en la mezcla, cuya Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, cuando se mide a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con radiación a $1,54178 \text{ \AA}$, está **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo con valores respectivos 2θ de $6,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $12,0^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $12,4^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $12,8^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $13,4^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $14,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $15,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $15,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $16,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $19,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$.
5. El procedimiento de la reivindicación 4 que comprende adicionalmente el aislamiento de la Forma Cristalina 1 de Hidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea.

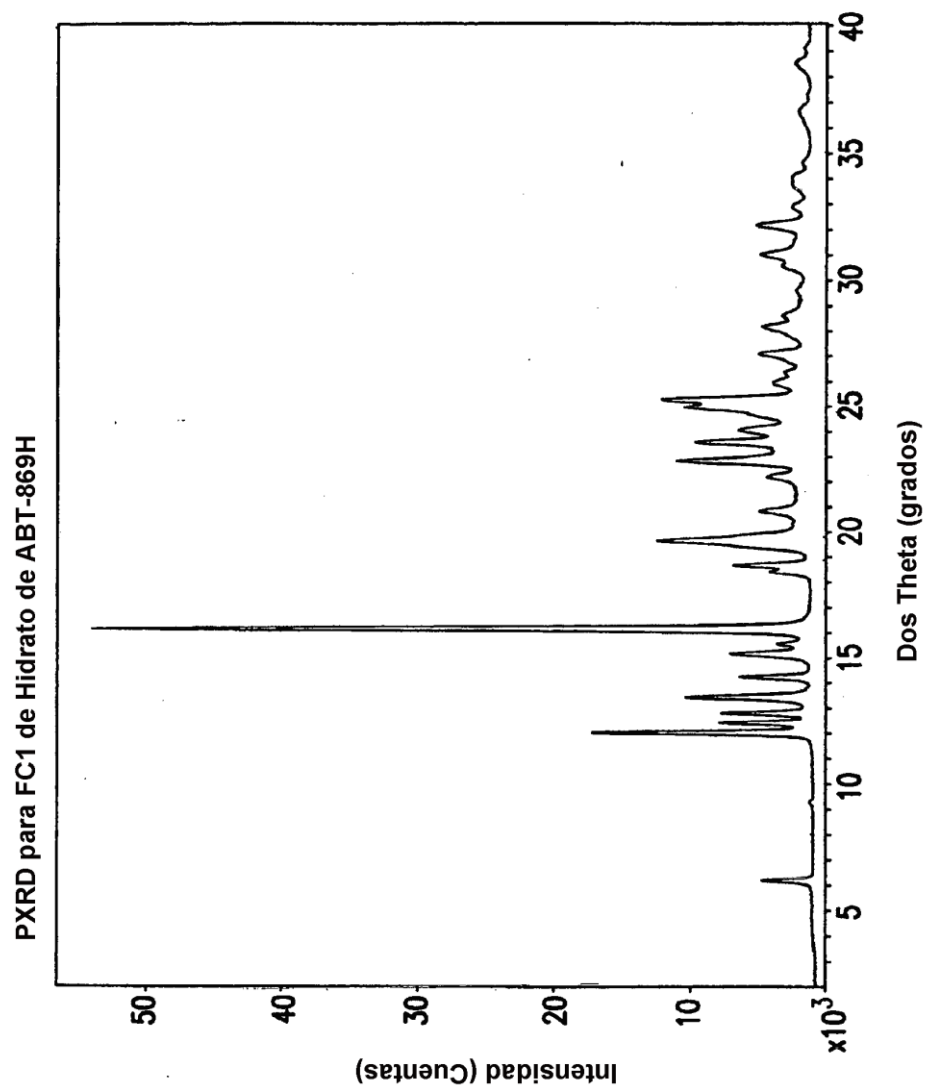


FIG. 1