

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 161**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2010 E 10817669 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2477628**

54 Título: **Preparación de formas hemihidratadas cristalinas de dihidropirazolopirimidinona**

30 Prioridad:

15.09.2009 US 242428 P

12.04.2010 US 323045 P

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

04.12.2014

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)

126 East Lincoln Avenue

Rahway, NJ 07065-0907, US

72 Inventor/es:

PETROVA, ROSITZA;

SIROTA, ERIC y

WENSLow, ROBERT

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 524 161 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

Preparación de formas hemihidratadas cristalinas de dihidropirazolopirimidinona

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a las formas hemihidratadas cristalinas de la 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto A) o una de sus sales, que son útiles en el ámbito del tratamiento de diversos cánceres como inhibidores de quinasas, especialmente como inhibidor de la quinasa Wee1.

Las células tienen un mecanismo de punto de control de manera que, cuando el ADN está dañado, las células detienen temporalmente el ciclo celular y reparan el ADN dañado (Cell Proliferation, Vol. 33, pp. 261-274). En aproximadamente la mitad de los cánceres humanos el gen supresor de cánceres p53 está mutado o mermado y por tanto las células han perdido su función del punto de control G1. No obstante, dichas células cancerígenas aún mantienen la función del punto de control G2 que permanece en ellas, lo que se considera un factor de reducción de la sensibilidad de las células a los agentes anticancerígenos activos para el ADN y a las radiaciones.

Una quinasa Wee1 es una tirosina quinasa que participa en el punto de control G2 del ciclo celular. La quinasa Wee1 fosforila la tirosina 15 de Cdc2 (Cdk1) que participa en la progresión hacia la fase M desde la fase G2 en el ciclo celular, inactivando así Cdc2 y deteniendo temporalmente el ciclo celular en la fase G2 (The EMBO Journal, Vol. 12, pp. 75-85). Por consiguiente, en células cancerígenas que han perdido su función p53, se considera que la función del punto de control G2 por la quinasa Wee1 es importante para reparar el ADN dañado de manera que se evite la muerte celular. Hasta ahora se ha informado de que la reducción de la expresión de Wee1 por interferencia del ARN o la inhibición de Wee1 por compuestos puede incrementar la sensibilidad de las células cancerígenas a la adriamicina, los rayos X o los rayos gamma (Cancer Biology & Therapy, Vol. 3, pp. 305-313; Cancer Research, Vol. 61, pp. 8211-8217). Por todo lo anterior, se considera que un inhibidor de Wee1 puede inhibir la función del punto de control G2 de células cancerígenas mermadas en p53, aumentando así la sensibilidad de las células a agentes anticancerígenos activos para el ADN y a las radiaciones.

Los inhibidores de la quinasa Wee1 se han descrito en la solicitud de Estados Unidos 2005/0250836, WO 2003/091255, Cancer Research, Vol. 61, pp. 8211-8217, o Bioorg & Med. Chem. Lett., Vol. 15, pp. 1931-1935. No obstante, los compuestos descritos en estas referencias difieren estructuralmente de los compuestos de esta invención.

El Compuesto A, sus formas cristalinas y sus sales se describen en las publicaciones internacionales WO 2007/126128 (publicada el 8 de noviembre de 2007 por Merck & Co., Inc.), WO 2007/126122 (publicada el 8 de noviembre de 2007 por Merck & Co., Inc.) y WO 2008/133866 (publicada el 6 de noviembre de 2008 por Merck & Co., Inc.). El Compuesto A tiene un excelente efecto inhibitorio de la quinasa Wee1 y es útil en el tratamiento del cáncer.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a formas hemihidratadas cristalinas del Compuesto A, un inhibidor de la quinasa Wee1. Específicamente, la presente invención se refiere a la forma hemihidratada I y la forma hemihidratada II del Compuesto A.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X característico de la forma cristalina del hemihidrato II del Compuesto A.

La Figura 2 es un espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) con espín en ángulo mágico y polimerización cruzada de carbono 13 (CPMAS) de la forma cristalina del hemihidrato II del Compuesto A.

La Figura 3 es una curva DSC típica de la forma cristalina del hemihidrato II del Compuesto A.

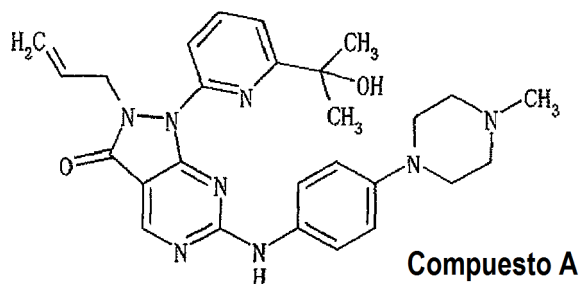
La Figura 4 es un patrón de difracción de rayos X característico de la forma cristalina del hemihidrato I del Compuesto A.

La Figura 5 es un espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) con espín en ángulo mágico y polimerización cruzada de carbono 13 (CPMAS) de la forma cristalina del hemihidrato I del Compuesto A.

La Figura 6 es una curva DSC típica de la forma cristalina del hemihidrato I del Compuesto A.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona nuevas formas cristalinas de los hemihidratos del Compuesto A, un inhibidor de la quinasa Wee1. El Compuesto A, también conocido como MK-1775, es la 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona, de fórmula estructural:



que se puede preparar mediante procedimientos descritos en las publicaciones internacionales WO 2007/126128 y WO 2007/126122, ambas publicadas el 8 de noviembre de 2007 por Merck & Co., Inc. Otras formas cristalinas y sales de Compuesto A, incluyendo la forma G monohidratada y la forma B anhidra, se describen en la publicación internacional WO 2008/133866, publicada el 6 de noviembre de 2008, por Merck & Co., Inc.

Las nuevas formas cristalinas de los hemihidratos del Compuesto A o una de sus sales se pueden suministrar de forma estable y constante desde el punto de vista del proceso de fabricación, y son útiles en el tratamiento del cáncer. La forma cristalina del hemihidrato I descrita en este documento es termodinámicamente más estable que otras formas conocidas a temperaturas de hasta 44 °C y a un intervalo de humididades relativas del 14-93 % (abreviado en este documento como "HR"). La forma cristalina del hemihidrato II descrita en este documento es termodinámicamente más estable que otras formas conocidas a temperaturas iguales o superiores a 48 °C y a un intervalo de humedad relativa del 19-93 %. La estabilidad relativa de los hemihidratos y la forma G monohidratada a una humedad relativa superior al 93 % ha sido difícil de establecer, debido a que las solubilidades de las tres formas cristalinas están muy próximas (diferencia <1 mg/ml) y la conversión es muy lenta.

Además, la forma del hemihidrato II se puede sintetizar usando un proceso de cristalización que es más eficiente y produce un tamaño de partícula y un control de la morfología mejorados cuando se compara con otras formas.

Las nuevas formas cristalinas de los hemihidratos del Compuesto A, o una de sus sales, así como el Compuesto A *per se*, tienen efecto inhibitor de quinasas, especialmente un efecto inhibitor de la quinasa Wee1, y por tanto son útiles como agentes farmacéuticos para el tratamiento de diversos cánceres tales como cáncer cerebral, cáncer cervicocerebral, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer de células pequeñas, cáncer de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de vesícula/conducto biliar, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ovario, coriocarcinoma, cáncer del cuerpo uterino, cáncer útero-cervical, cáncer pélvico renal/del uréter, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de testículos, cáncer fetal, cáncer de Wilms, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma de partes blandas, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielocítica crónica, linfoma de Hodgkin.

En particular, las nuevas formas cristalinas de los hemihidratos del Compuesto A o una de sus sales, así como el Compuesto A *per se*, son útiles como agentes farmacéuticos, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de ovario, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielocítica crónica, linfoma de Hodgkin.

El término "Compuesto A" como se denomina en este documento se refiere a un compuesto de la fórmula química estructural descrita anteriormente.

Los estudios de difracción de rayos X sobre polvo se usan de forma generalizada para caracterizar estructuras moleculares, cristalinidad, y polimorfismo. El patrón de difracción de rayos X sobre polvo del hemihidrato se generó sobre un sistema de difracción de rayos X Philips Analytical X'Pert PRO X-ray Diffraction System con consola PW3040/60. Como fuente se usó un tubo de rayos X cerámico LEF de radiación K-Alfa de Cu PW3373/00.

El patrón de difracción de rayos X sobre polvo de la forma hemihidratada II del Compuesto A se muestra en la Figura 1. La forma hemihidratada II del Compuesto A, también conocida como "la forma hemihidratada II" o "la forma cristalina del hemihidrato II del Compuesto A" presenta picos de difracción característicos correspondientes a separaciones d de 13,81, 11,16, y 3,34 angstroms. El hemihidrato además se caracteriza por separaciones d de 6,92, 6,74, y 6,53 angstroms. El hemihidrato incluso se caracteriza adicionalmente por separaciones d de 18,17 y 4,30 angstroms.

El patrón de difracción de rayos X sobre polvo de la forma hemihidratada I del Compuesto A se muestra en la Figura 6. La forma hemihidratada I del Compuesto A, también conocida como "la forma hemihidratada I" o "la forma cristalina del hemihidrato I del Compuesto A" presenta picos de difracción característicos correspondientes a separaciones d de 10,66, 5,30, y 4,18 angstroms. El hemihidrato además se caracteriza por separaciones d de 9,11,

8,80 y 3,54 angstroms. El hemihidrato incluso se caracteriza adicionalmente por separaciones d de 18,22, 3,09 y 3,02 angstroms.

5 Además de los patrones de difracción de rayos X sobre polvo descritos anteriormente, los hemihidratos se caracterizaron adicionalmente mediante el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) con carbono 13 en estado sólido. El espectro de RMN con carbono 13 en estado sólido se obtuvo en un sistema de RMN Bruker DSX 400WB usando una sonda 4 mm H/X CPMAS. El espectro de RMN de carbono 13 utilizó espín de ángulo mágico con polarización cruzada de protón/carbono 13 con una polarización cruzada de amplitud variable, y desacoplamiento TPPM a 80 kHz. Las muestras se hicieron girar a 10,0 kHz, y se recogieron un total de 1024
10 barridos con un desfase de recirculación de 5 segundos. Se aplicó un ensanchamiento de línea de 10 Hz al espectro antes de realizar el FT. Los desplazamientos químicos se presentan en referencia a la escala del TMS usando el carbono carbonílico de la glicina (176,70 ppm) como referencia secundaria.

15 El espectro de RMN CPMAS de carbono 13 en estado sólido para la forma cristalina del hemihidrato II del Compuesto A se muestra en la Figura 2. Está caracterizado por un espectro de resonancia magnética nuclear CPMAS de carbono 13 en estado sólido que presenta señales a 28,6, 55,8 y 132,3 ppm. El espectro está caracterizado adicionalmente por señales a 123,2, 118,2, y 72,3 ppm.

20 El espectro de RMN CPMAS de carbono 13 en estado sólido para la forma cristalina del hemihidrato I del Compuesto A se muestra en la Figura 5. La forma cristalina del hemihidrato I está caracterizada por un espectro de resonancia magnética nuclear CPMAS de carbono 13 en estado sólido que presenta señales a 116,6, 52,4, 55,0 y 31,7 ppm. El espectro está caracterizado adicionalmente por señales a 145,0, 154,8, 160,1 y 169,4 ppm.

25 Los datos de DSC se obtuvieron usando un TA Instruments DSC 2910 o una instrumentación equivalente. Se pesaron entre 1 y 7 mg de muestra en un recipiente abierto. A continuación este recipiente se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó un recipiente abierto y vacío en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró y se pasó una corriente de nitrógeno a través de la celda. El programa de calentamiento se ajustó para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min hasta una temperatura de 260 °C aproximadamente. Se inició el programa de calentamiento. Cuando la prueba se hubo completado, los datos se
30 analizaron usando el programa de análisis del DSC contenido en el *software* del sistema. Las endotermas y exotermas observadas se integraron entre los puntos de temperatura basales que están por encima y por debajo del intervalo de temperaturas en el que se observan estas endotermas y exotermas. Los datos presentados son la temperatura de inicio, la temperatura máxima y la entalpía.

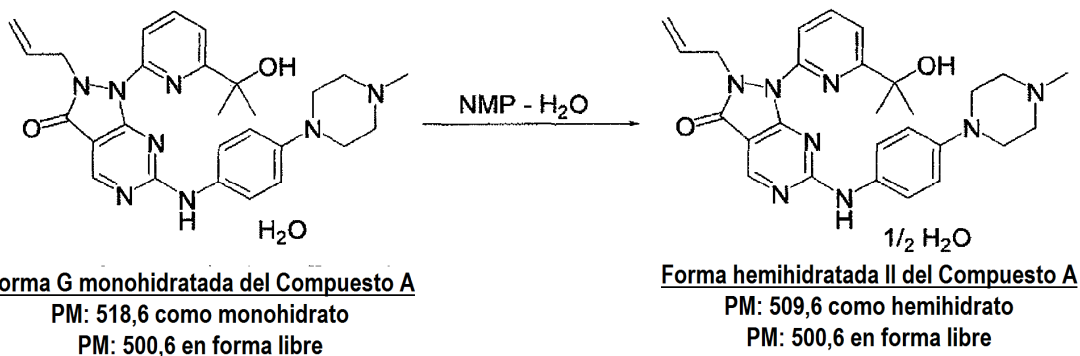
35 El barrido por calorimetría diferencial de la forma cristalina del hemihidrato II del Compuesto A se muestra en la Figura 3. La curva de DSC se caracteriza por dos endotermas y una exoterma. La primera endoterma con una temperatura de inicio extrapolada de 134,63 °C, una temperatura máxima de 139,47 °C y una entalpía de 97,54 J/g está asociada a la pérdida de agua de la red cristalina. La pérdida de agua da lugar a la formación de una fase amorfa, que se recristaliza en la forma B anhidra del Compuesto A. La recristalización se observa en la curva de
40 DSC en forma de exoterma con una temperatura de inicio extrapolada de 151,32 °C, una temperatura máxima de 163,52 °C y una entalpía de 30,22 J/g. La segunda endoterma, con una temperatura de inicio extrapolada de 179,74 °C, una temperatura máxima de 182,55 °C y una entalpía de 31,8 J/g se debe a la fusión de la forma B anhidra del Compuesto A.

45 El barrido por calorimetría diferencial de la forma cristalina del hemihidrato I del Compuesto A se muestra en la Figura 6. La curva de DSC se caracteriza por dos endotermas y una exoterma. La primera endoterma con una temperatura de inicio extrapolada de 106,1 °C y una temperatura máxima de 117,9 °C está asociada a la pérdida de agua de la red cristalina. La pérdida de agua da lugar a la formación de una fase amorfa, que se recristaliza en la forma B anhidra del Compuesto A. La recristalización se observa en la curva de DSC en forma de exoterma con una
50 temperatura de inicio extrapolada de 125,1 °C. La segunda endoterma, con una temperatura de inicio extrapolada de 181,3 °C, una temperatura máxima de 182,9 °C y una entalpía de 82,33 J/g se debe a la fusión de la forma B anhidra del Compuesto A.

55 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes ejemplos específicos. Los expertos en la materia comprenderán fácilmente que para preparar estos compuestos se pueden usar variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos. Todas las temperaturas están en grados Celsius a menos que se indique lo contrario.

EJEMPLO 1

PREPARACIÓN DE LA FORMA HEMIHIDRATADA II DEL COMPUESTO A



5

Material	PM	Cantidad	mol	eq.
Forma G monohidratada del Compuesto A	518,6	32 g	0,0617	1,00
NMP ($d = 1,028$)	99,1	106,7 ml		
H ₂ O ($d = 1,000$)	18,01	319,7 ml	-	-
1:3 (v:v) NMP:DIW		64 ml		
2:5 (v:v) EtOH:DIW		64 ml		
Forma hemihidratada II del Compuesto A (Siembra)	509,6	0,64 g	0,0013	2,04

En un recipiente con camisa de 500 ml y agitación suspendida se cargaron 32 g de la forma G monohidratada del Compuesto A y 106,7 ml de N-metil-2-pirrolidona (NMP). Esta mezcla se agitó y se calentó a 50 °C. A esta solución se le añadieron 35,7 ml de H₂O. A continuación el lote se sembró con 0,64 g de la forma hemihidratada II del Compuesto A. El lote se mantuvo durante 15 minutos. A continuación a esta suspensión se le añadieron 91 ml de H₂O durante 7 horas mediante una bomba de jeringa, seguido de 193 ml durante 5 horas. A continuación el lote se enfrió de 50 °C a 20 °C en tres horas. Después del enfriamiento, el lote se molió con IKA (~30 vueltas).

10

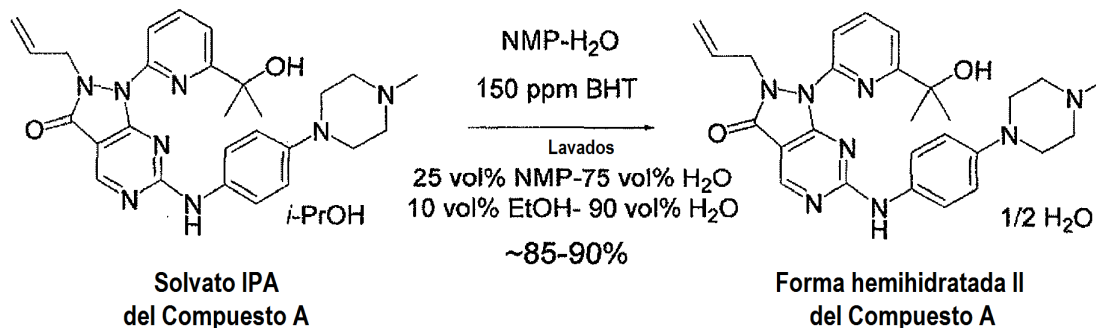
A continuación el lote se filtra, se lava con 64 ml de NMP:DIW 1:3 (v:v) y a continuación con 64 ml de EtOH:DIW 2:5 (v:v). El lote se seca en un horno de vacío a 35 °C. Se obtiene la forma hemihidratada II del Compuesto A (~30,5 g) como un sólido amarillo con un rendimiento del 95 % aproximadamente.

15

EJEMPLO 2

20

PREPARACIÓN DE LA FORMA EN HIDRATADA II DEL COMPUESTO A



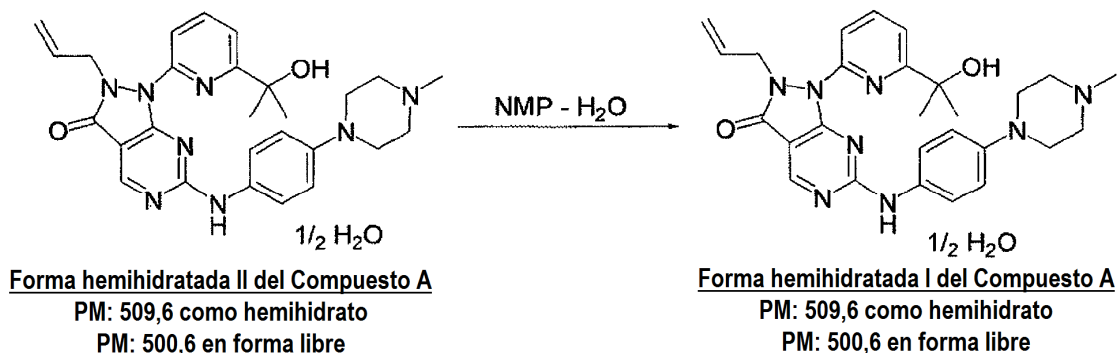
Nombre del material en bruto	PM	Cantidad de carga (kg)	Moles	Eq/vol
Solvato IPA del Compuesto A (~17,5 % en peso IPA, base libre usada como referencia)	500,95	37,8		1,00 eq
Hidroxitolueno butilado (BHT)	220,4	0,0143	0,064	150 PPM en NMP

N-Metil-2-pirrolidona (NMP)	99,13	95,31		3,0 l/kg de base libre
Agua desionizada (DIW)	18	215,3		7 l/kg de base libre
3:1 DIW:NMP		~70 L		2,25 l/kg de base libre
9:1 DIW:EtOH		~150 L		4,5 l/kg de base libre
9:1 DIW:EtOH		~150 L		4,5 l/kg de base libre
Hemihidrato del Compuesto A (Forma II) Siembra (~1,8 % de agua)	500,95	~0,62		2 % de carga de siembra

Se cargó N-metil-2-pirrolidona (NMP) con 150 PPM BHT (2,0 l/kg) y el Solvato IPA del Compuesto A (1,0 eq.) en el recipiente de reacción. Después de que todos los sólidos se hubieron disueltos, se cargó NMP con 150 BHT PPM (1,0 l/kg) para aclarar los recipientes/equipo. El recipiente se calienta a 60 °C y se carga lentamente DIW en la solución hasta que el contenido de DIW es del 32 % en volumen de DIW (~1,3 l/kg, 32 % en volumen con respecto a la NMP). Se carga la siembra (~2 % en peso). El puerto de siembra se aclara con el 50 % en volumen de NMP en DIW. El lecho de siembra se mantiene durante 1 hora. Una vez establecido el lecho de siembra, se carga lentamente DIW y el contenido de agua se lleva hasta el 50 % en volumen durante al menos 2 horas (~1,7 l/kg). El DIW restante se carga lentamente en el lote durante 2 horas. La concentración final de agua debe ser del 70 % en volumen (~3,98 l/kg, adición total de agua ~7/kg). Se usa la molienda IKA final a T > 50 °C durante ~30 vueltas para reducir el tamaño de partícula. Si se genera un número significativo de partículas finas, se lleva a cabo un ciclo de calentamiento-enfriamiento. El ciclo de calentamiento-enfriamiento consiste en el calentamiento del lote a 80 °C durante 4 horas, el mantenimiento a 80 °C durante 4 horas y el enfriamiento a 50 °C durante 4 horas. El lote se filtra a una temperatura igual o superior a 50 °C (T ≥ 50 °C). Se lleva a cabo un lavado de desplazamiento sobre el lote con el 75 % de DIW:25 % de NMP (v:v) (2,0 l/kg de base libre) caliente (T ≥ 50 °C). El lavado de desplazamiento se filtra. El lavado de la suspensión del lote se lleva a cabo con el 90 % de DIW:10 % de EtOH (v:v) (2,0 l/kg de base libre) caliente (T ≥ 50 °C) y la suspensión se filtra. El procedimiento de lavado se repitió con la misma cantidad de 90 % de DIW:10 % de EtOH (v:v) caliente. Para evitar la deshidratación de la pasta, el lote se secó en humedad a 65 °C.

20 EJEMPLO 3

PREPARACIÓN DE LA FORMA HEMIHIDRATADA I DEL COMPUESTO A



25

Materiales	PM	Cantidad	mol	eq.
Forma hemihidratada II del Compuesto A	518,6	60 g	0,118	1,00
BHT	220,4	33 mg		
NMP (d = 1,028)	99,1	180 ml		
H ₂ O (d = 1,000)	18,01	480 ml	-	-
2:5 (v:v) EtOH:DIW		350 ml		
Forma hemihidratada I del Compuesto A (Siembra)	509,6	1,2 g	0,0013	0,02

30

En un matraz de fondo redondo de 2 l con agitación suspendida se cargaron 60 g de la forma hemihidratada II del Compuesto A y 180 ml de N-metil-2-pirrolidona (NMP). La mezcla se agitó y se calentó a 45 °C para su disolución. El lote se enfrió a 40 °C. A esta solución se le añadieron 60 ml de H₂O durante 30 min. A continuación el lote se sembró con 1,2 g de la forma hemihidratada I del Compuesto A. A continuación a esta suspensión se le añadieron

ES 2 524 161 T3

114 ml de H₂O durante 2,5 horas, seguido de 306 ml durante 2,5 horas. A continuación el lote se enfrió de 40 °C a 20 °C. Después del enfriamiento, el lote se sometió a molienda en mojado con rotor-estator a alta cizalladura para reducir el tamaño de partícula.

5 A continuación el lote se filtró, se lavó con ~350 ml de EtOH:DIW 2:5 (v:v). El lote se secó al vacío y una corriente de N₂ a temperatura ambiente (~20 °C). Se obtuvo la forma hemihidratada I del Compuesto A (53,1 g) en forma de sólido amarillo claro con un rendimiento del 90 % aproximadamente.

10 Además de una mezcla de hemihidratos, como material de partida para la preparación de la forma hemihidratada I se puede usar cualquier otra forma cristalina de la base libre del Compuesto A.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Hemihidrato cristalino de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona.
- 10 2. El hemihidrato cristalino de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona de la reivindicación 1 que **está caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X sobre polvo, recogido usando radiación K α de cobre, correspondiente a separaciones d de 13,81, 11,16 y 3,34 angstroms.
- 15 3. El hemihidrato cristalino de la reivindicación 2 que además **está caracterizado por** separaciones d de 6,92, 6,74 y 6,53 angstroms.
- 20 4. El hemihidrato cristalino de la reivindicación 3 que además **está caracterizado por** separaciones d de 18,17 y 4,30 angstroms.
- 25 5. El hemihidrato cristalino de la reivindicación 2 que **está caracterizado por** un espectro de resonancia magnética nuclear CPMAS de carbono 13 en estado sólido que presenta señales a 28,6, 55,8 y 132,3 ppm.
- 30 6. El hemihidrato cristalino de la reivindicación 5 que además **está caracterizado por** señales a 123,2, 118,2 y 72,3 ppm.
- 35 7. El hemihidrato cristalino de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona de la reivindicación 1 que **está caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X sobre polvo, recogido usando radiación K α de cobre, correspondiente a separaciones d de 10,66, 5,30 y 4,18 angstroms.
- 40 8. El hemihidrato cristalino de la reivindicación 7 que además **está caracterizado por** separaciones d de 9,11, 8,80 y 3,54 angstroms.
- 45 9. El hemihidrato cristalino de la reivindicación 8 que además **está caracterizado por** separaciones d de 18,22, 3,09 y 3,02 angstroms.
- 50 10. El hemihidrato cristalino de la reivindicación 7 que **está caracterizado por** un espectro de resonancia magnética nuclear CPMAS de carbono 13 en estado sólido que presenta señales a 116,6, 52,4, 55,0 y 31,7 ppm.
- 55 11. El hemihidrato cristalino de la reivindicación 10 que además **está caracterizado por** señales a 145,0, 154,8, 160,1 y 169,4 ppm.
12. Una composición farmacéutica que comprende el hemihidrato cristalino de cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Un hemihidrato cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento del cáncer.
14. Un hemihidrato cristalino para el uso de la reivindicación 13, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer cerebral, cáncer cervico-cerebral, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer de células pequeñas, cáncer de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de vesícula/conducto biliar, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ovario, coriocarcinoma, cáncer del cuerpo uterino, cáncer útero-cervical, cáncer pélvico renal/del uréter, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de testículos, cáncer fetal, cáncer de Wilms, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma de partes blandas, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielocítica crónica y linfoma de Hodgkin.
15. Un hemihidrato cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en terapia.

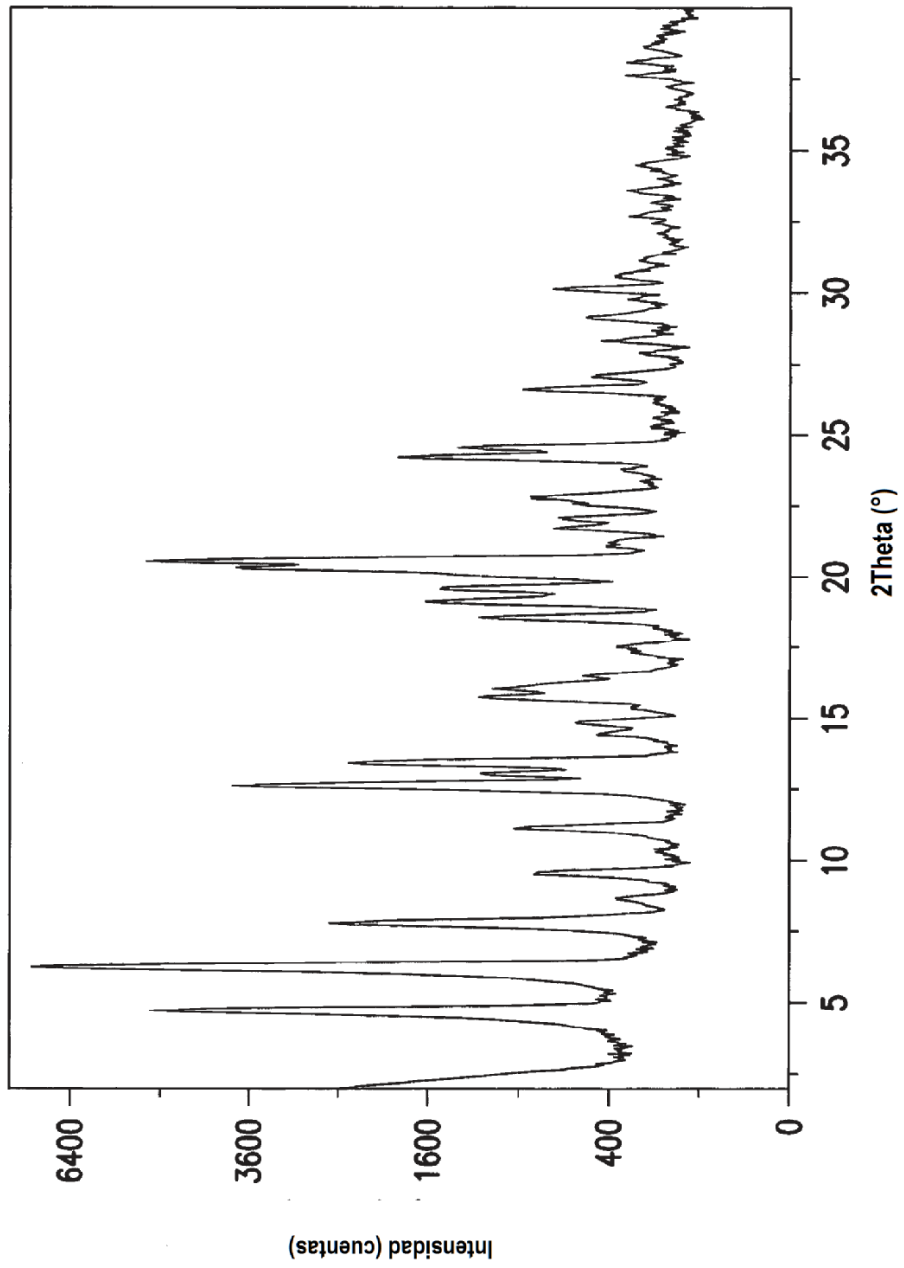


FIG.1

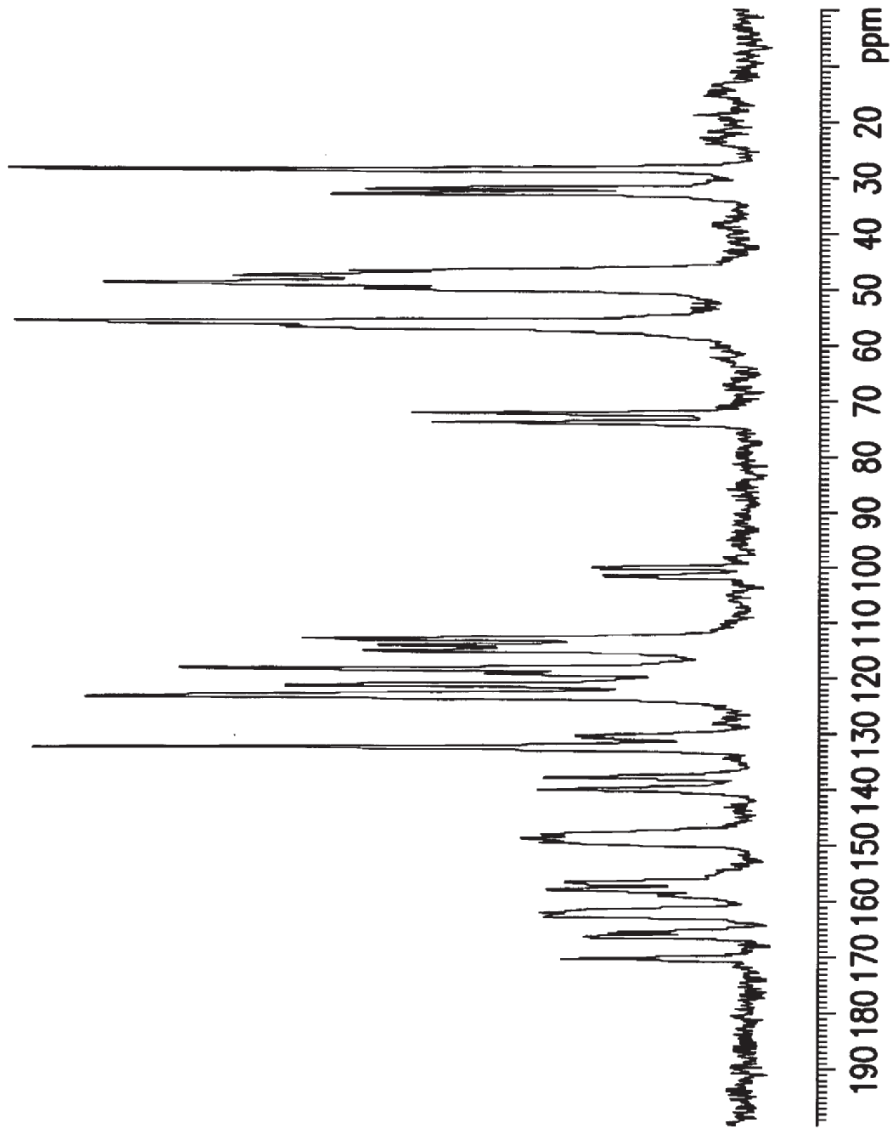


FIG.2

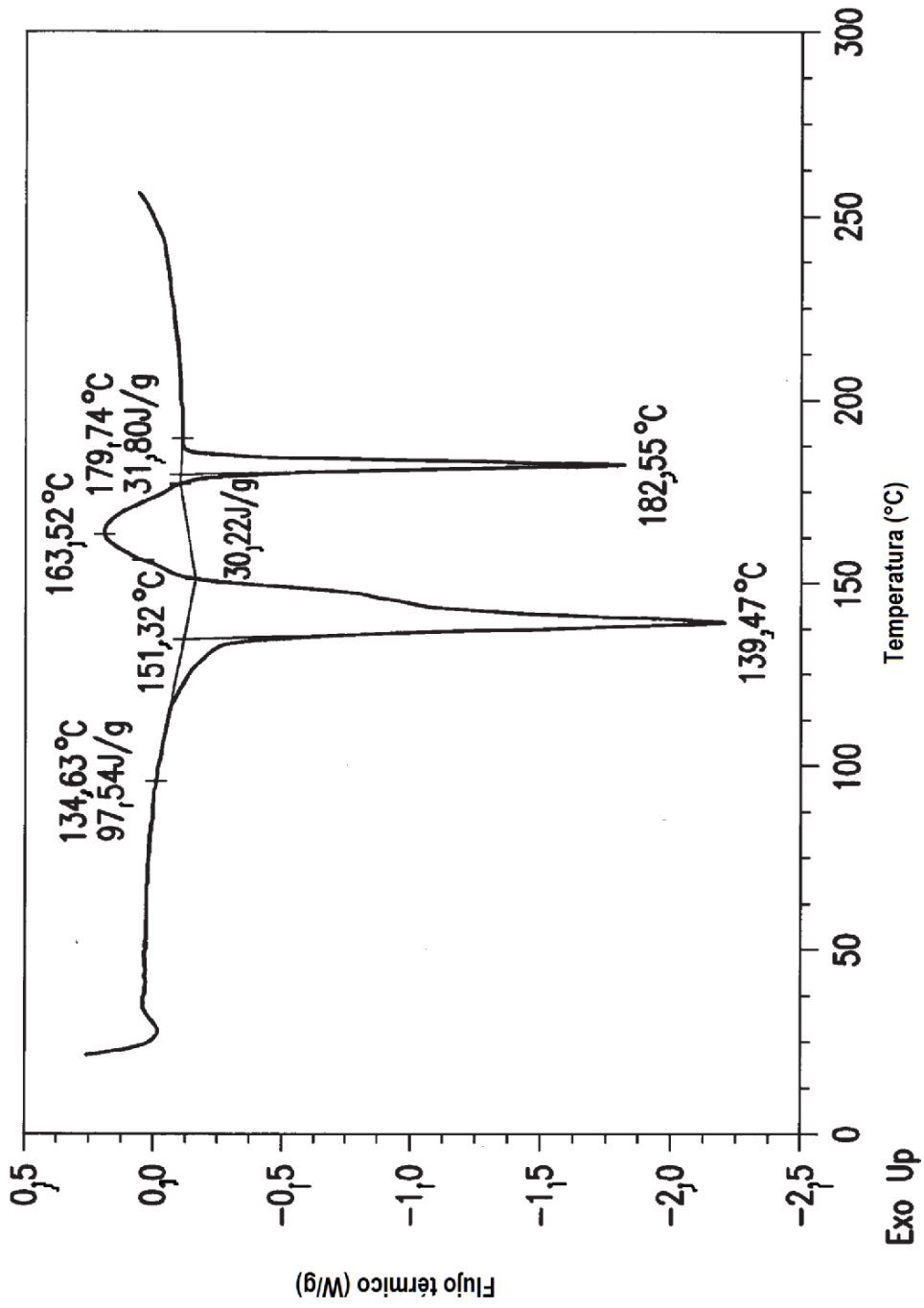


FIG.3

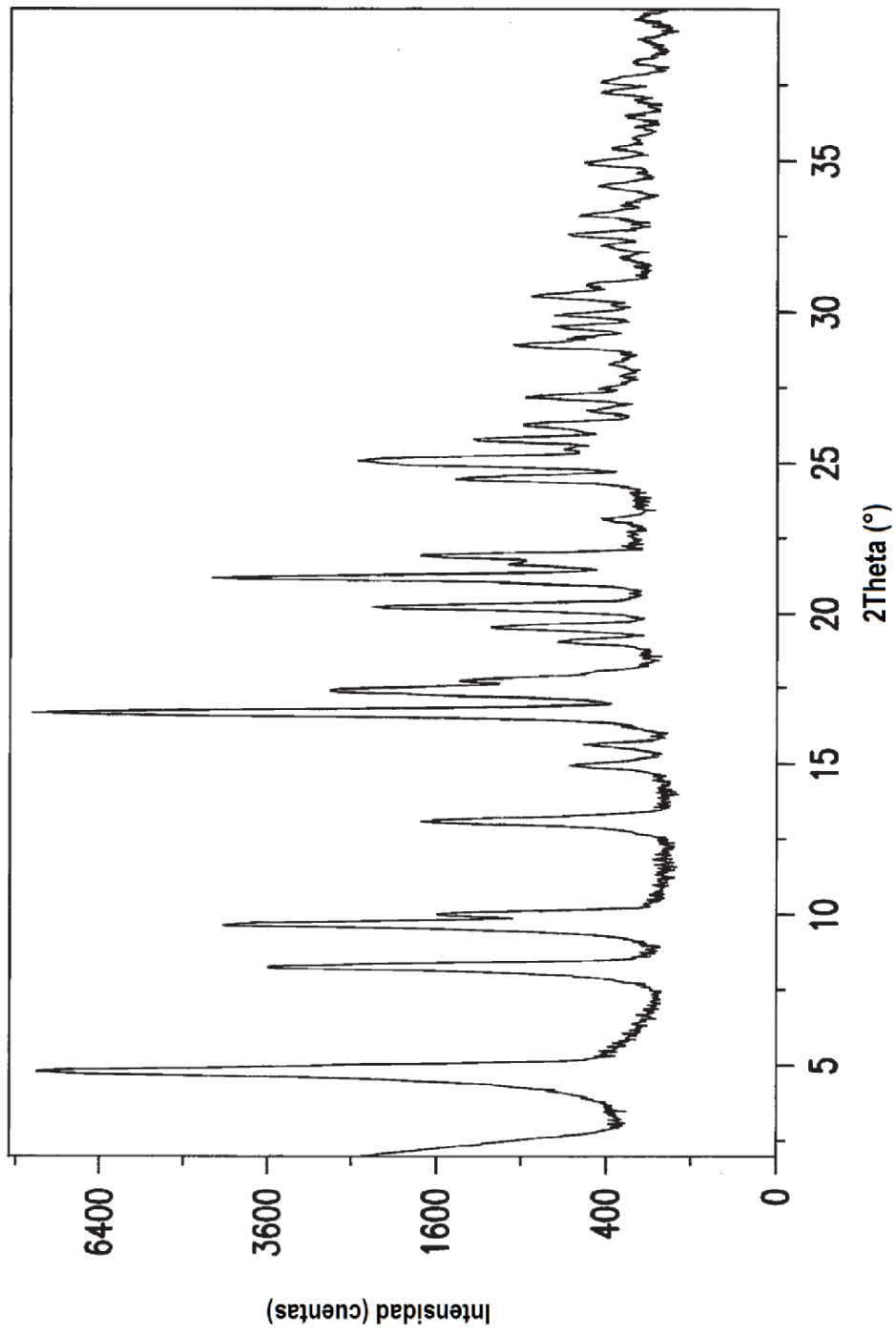


FIG.4

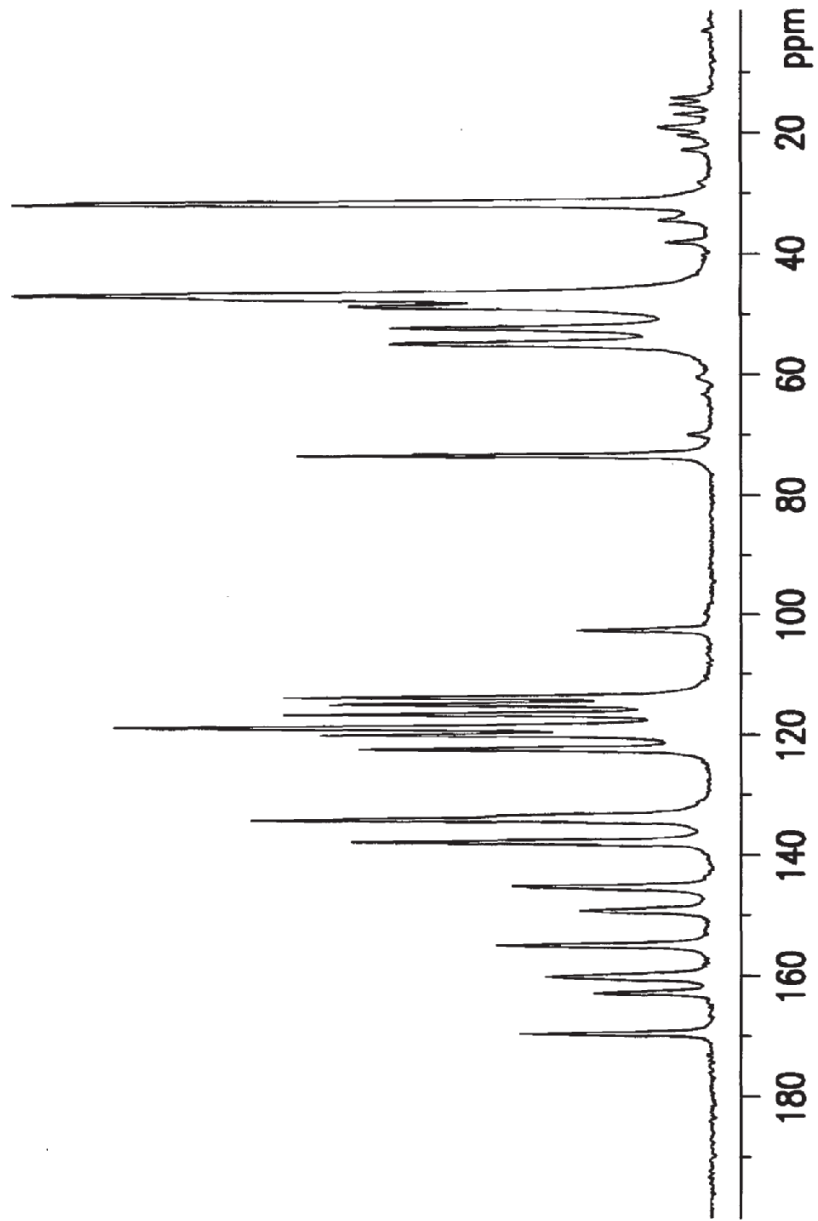


FIG.5

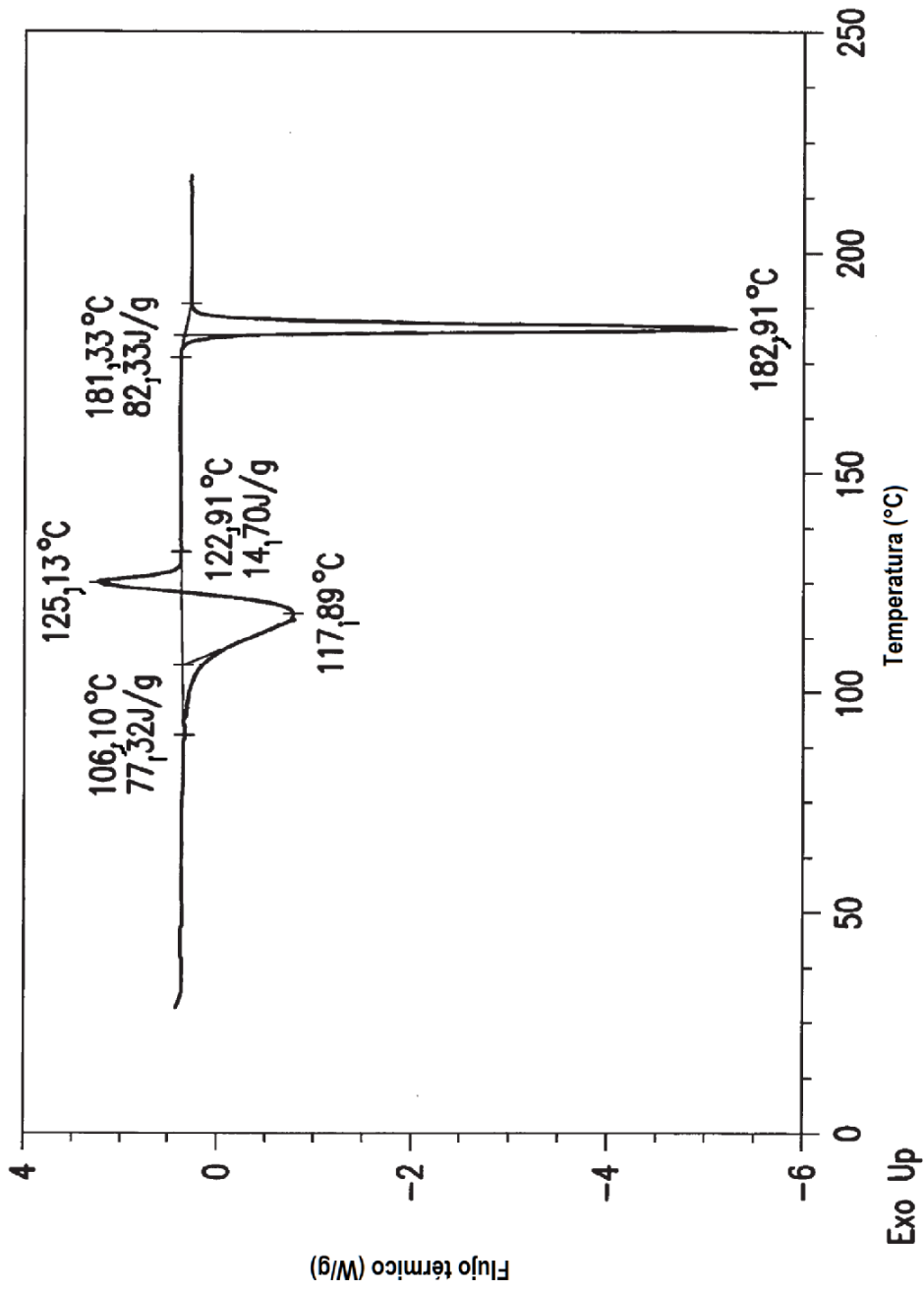


FIG.6