

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 503**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2011** **E 11726597 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.02.2015** **EP 2580220**

54 Título: **Formas cristalinas de inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

09.06.2010 US 353038 P

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

26.05.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HOFFMAN, DOUG, H.;
MILLER, JONATHAN y
ZHANG, GEOFF, G., Z.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 536 503 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 inhibidores de cinasas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formas cristalinas de sales citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, a procedimientos para la preparación de las formas cristalinas, a formulaciones farmacéuticas de las mismas y a métodos de tratamiento del cáncer.

Antecedentes de la invención

10 La mitosis es un proceso por el cual una copia completa de un genoma duplicado es segregada por los microtúbulos del huso acromático en dos células hijas. Se ha encontrado que las Aurora-cinasas, reguladoras clave de la mitosis, necesarias para la estabilidad del genoma, se hiperexpresan en tumores humanos. Existe por ello una necesidad en técnicas terapéuticas de composiciones que inhiban las Aurora-cinasas, de composiciones que comprendan los inhibidores y de métodos para tratar enfermedades en cuyo transcurso las Aurora-cinasas no están reguladas o están hiperexpresadas

15 La fosforilación reversible de proteínas es uno de los principales mecanismos bioquímicos que median en la señalización de células eucariotas. Esta reacción está catalizada por proteínas cinasas que transfieren el grupo g-fosfato del ATP a grupos hidroxilo en las proteínas diana. Existen 518 enzimas de este tipo en el genoma humano, de las cuales ~90 catalizan selectivamente la fosforilación de grupos hidroxilo de la tirosina. Las tirosina cinasas citosólicas residen en el interior de las células, mientras que las tirosina cinasas de receptores (RTKs) poseen dominios extra-celulares e intracelulares y funcionan como receptores de la superficie celular que abarcan toda la membrana. Como
20 tales, las RTKs median en las respuestas celulares a señales del entorno y facilitan una amplia gama de procesos celulares incluyendo la proliferación, la migración y la supervivencia.

25 Las vías de señalización de las RTKs normalmente están muy reguladas, a pesar de lo cual se ha mostrado que una hiperactivación de las mismas promueve el crecimiento, la supervivencia y la metástasis de células cancerosas. Una señalización desregulada de las RTKs se produce por hiperexpresión o mutación de genes y se ha correlacionado con la progresión de diversos cánceres humanos.

30 La familia de receptores de VEGF (VEGFR) consiste en tres RTKs, KDR (receptor que contiene el dominio de inserción de cinasa; VEGFR2), FLT1 (tirosina cinasa tipo Fms; VEGFR1) y FLT4 (VEGFR3). Estos receptores median en la función biológica de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-A, -B, -C, -D, -E y el factor de crecimiento de la placenta (P1GF)), una familia de glicoproteínas homodímeras que se unen a los receptores de VEGF con diferentes afinidades.

35 El KDR es el principal mediador de los efectos mitógenos, angiogénicos y potenciadores de la permeabilidad de VEGF-A, denominado en lo sucesivo VEGF. Hay muchos tipos diferentes de células que son capaces de producir VEGF, sin embargo, su actividad biológica está limitada predominantemente a la vasculatura a través de la expresión selectiva de KDR en las células endoteliales. No resulta sorprendente entonces que el eje VEGF/KDR sea un mediador primario de la angiogénesis, el medio por el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes.

40 El FLT1 se une a VEGF, VEGF-B y al factor de crecimiento placentario. El FLT1 se expresa sobre la superficie de células musculares lisas, monocitos y células madre hematopoyéticas además de células endoteliales. La activación de la señalización de FLT1 da como resultado la movilización de células progenitoras endoteliales derivadas de la médula que son reclutadas por los tumores en donde contribuyen a la formación de nuevos vasos sanguíneos.

El FLT4 media en la señalización de VEGF-C y VEGF-D, que median en la formación de vasos linfáticos asociados a tumores (linfangiogénesis). Los vasos linfáticos comprenden una de las rutas por las cuales las células cancerosas se diseminan desde los tumores sólidos durante la metástasis. La familia de receptores de PDGF (PDGFR) consiste en cinco RTKs, PDGFR- α y - β , CSFIR, KIT y FLT3.

45 El CSF-1R está codificado por el homólogo celular del oncogén retroviral v-fms y es un importante regulador del desarrollo de los macrófagos. Los macrófagos son componentes frecuentes del estroma tumoral y se ha mostrado que modifican la matriz extracelular de una manera beneficiosa para el crecimiento y la metástasis del tumor.

50 El KIT es expresado por células progenitoras hematopoyéticas, mastocitos, células germinales y por las células marcapasos en el intestino (células intersticiales de Cajal). Contribuye a la progresión del tumor mediante dos mecanismos generales, a saber, la estimulación autocrina por su ligando, el factor de células madre (SCF), y a través de mutaciones que dan como resultado una actividad cinasa independiente del ligando.

El FLT3 se expresa normalmente sobre las células madre hematopoyéticas en donde su interacción con el ligando de FLT3 (FL) estimula la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de las células madre. Además de su hiperexpresión en varias células de leucemia, el FLT3 muta con frecuencia a formas malignas hematológicas en

aproximadamente un tercio de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) que contiene mutaciones activantes.

Por ello es deseable la identificación de pequeños compuestos eficaces que inhiban específicamente la transducción de señales y la proliferación celular mediante la modulación de la actividad de tirosina cinasas para regular y modular una proliferación, diferenciación o metabolismo celular anormal o inapropiado. En particular, sería beneficiosa la identificación de métodos y compuestos que inhiban específicamente la función de una tirosina cinasa que sea esencial para los procesos angiogénicos o la formación de una hiperpermeabilidad vascular que conduzca a edema, ascites, efusiones, exudados y extravasación macromolecular y deposición de la matriz, así como trastornos asociados.

Se han identificado compuestos que inhiben proteínas cinasas tales como las Aurora-cinasas y las familias de cinasas de VEGFR y PDGFR, que incluyen N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea. Estos compuestos, y los métodos para prepararlos, se describen en el documento de solicitud de patente de EE.UU. n° 12/632183 (de aquí en adelante "la solicitud '183").

Ahora se ha descubierto que las sales citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea se pueden convertir en formas cristalinas, que se pueden utilizar ventajosamente como ingredientes farmacéuticos activos en la terapia del cáncer. Para ese propósito, estas formas cristalinas se convierten en formulaciones farmacéuticas.

Una forma cristalina es la forma en la que la posición relativa de las moléculas entre sí se organiza según una estructura tridimensional de capas cristalinas. Los polimorfos son diferentes formas cristalinas del mismo compuesto, como resultado de una disposición diferente de las moléculas en el estado sólido. Los polimorfos difieren entre sí en sus propiedades físicas, pero no en su composición química.

El polimorfismo es particularmente interesante en el desarrollo de formas de dosificaciones farmacéuticas adecuadas. Ciertas formas polimórficas pueden mostrar estabilidad y capacidad de almacenamiento superiores, para dar como resultado un producto farmacéutico con mayor vida útil. Además, ciertas formas polimórficas se fabrican más fácilmente con alta pureza en grandes cantidades. Un hecho clave es que los polimorfos de un ingrediente farmacéuticamente activo pueden tener diferentes solubilidades en agua y tasas de disolución, lo que puede tener consecuencias terapéuticas debido a las diferencias potenciales de biodisponibilidad entre los polimorfos de un mismo compuesto.

La presente invención proporciona formas cristalinas de sales citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea que tienen propiedades beneficiosas en una o varias de las siguientes características: la capacidad de ser formuladas en una forma de dosificación farmacéutica, una vida útil adecuada en forma de dosificación farmacéutica y/o la capacidad de ser administradas de manera efectiva en una forma de dosificación farmacéutica.

Compendio de la invención

En una realización, la invención proporciona dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea urea en forma cristalina sólida.

En una realización, la invención proporciona hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en forma cristalina sólida.

En una realización adicional, la invención proporciona un polimorfo cristalino de dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea caracterizado en el presente documento y denominado Forma I de dihidrógeno citrato.

En una realización adicional, la invención proporciona formas hidratadas de la Forma I de dihidrógeno citrato, incluyendo la forma monohidrato.

En una realización adicional, la invención proporciona un polimorfo cristalino de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea caracterizado en el presente documento y denominado Forma II de hidrógeno citrato.

En una realización adicional, la invención proporciona formas hidratadas de la Forma II de hidrógeno citrato, que incluyen la forma monohidrato.

Se proporciona además una composición farmacéutica que comprende la Forma I de dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se proporciona además una composición farmacéutica que comprende la Forma II de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se proporciona además un procedimiento para preparar la Forma I de dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea que comprende proporcionar una mezcla que comprende N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, agua, acetona y ácido cítrico, y hacer que la Forma I de dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea exista en la mezcla.

Se proporciona además un procedimiento para preparar la Forma II de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea que comprende proporcionar una mezcla que comprende N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, agua, tetrahidrofurano y ácido cítrico, y hacer que la Forma II de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea exista en la mezcla.

En una realización adicional, la invención proporciona sales citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma I o II, o (b) una composición farmacéutica que comprende sales citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma I o II, uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero. Ejemplos de estos tipos de cáncer incluyen síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de ovario.

Aun adicionalmente se proporciona dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma I para uso en el tratamiento de un cáncer en un mamífero mediante la disolución de dicha Forma I en un disolvente farmacéuticamente aceptable o una mezcla de disolventes, y la administración de la solución resultante en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que padece la enfermedad.

Aun adicionalmente se proporciona hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma II para uso en el tratamiento de un cáncer en un mamífero mediante la dispersión de dicha Forma II en un vehículo polímero farmacéuticamente aceptable, y la administración de la dispersión sólida resultante en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que padece la enfermedad.

Aun adicionalmente se proporciona hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma II para uso en el tratamiento de un cáncer en un mamífero mediante la disolución de dicha Forma II en un disolvente farmacéuticamente aceptable o una mezcla de disolventes, y la administración de la solución resultante en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que padece la enfermedad.

Realizaciones adicionales de la invención, que incluyen aspectos más particulares de los proporcionados anteriormente, se ofrecen en la siguiente descripción detallada o serán evidentes a partir de la misma.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un barrido de PXRD del cristal polimorfo de la Forma I de dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea.

La Fig. 2 es un barrido de PXRD del cristal polimorfo de la Forma II de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea.

Descripción detallada

La invención abarca formas cristalinas de sales citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea. A modo de ilustración, la base libre de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, se prepara tal como se describe en el Ejemplo 1 de la solicitud de patente de EE.UU. n° 12/632183 citada anteriormente, cuya descripción completa se incorpora como referencia en el presente documento. La expresión "base libre" se utiliza por conveniencia en el presente documento para hacer referencia al compuesto original N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea diferenciado de cualquier sal del mismo.

Los expertos en la técnica también entenderán que el término "monohidrato" cuando se refiere a N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea significa que hay una molécula de agua por cada molécula de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea.

En una realización, la invención abarca dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida.

En una realización, la invención abarca una forma cristalina de dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-

hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, caracterizada al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una cualquiera o varias de las siguientes posiciones: 11,80, 14,59, 15,95, 21,38, 26,12° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ , que se define en esta memoria como la Forma I.

5 Otro aspecto de la invención abarca una forma cristalina de la Forma I de dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, caracterizada al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en cada una de las siguientes posiciones: 11,80, 14,59, 15,95, 21,38, 26,12° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ .

10 Otro aspecto de la invención abarca una forma cristalina de la Forma I de dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, caracterizada al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en cada una de las siguientes posiciones: 7,56, 7,96, 11,80, 12,42, 13,44, 14,59, 15,66, 15,95, 16,69, 21,38, 22,40, 22,82, 23,98, 24,50, 24,99, 26,12° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ .

En otra realización, la invención abarca la Forma I en la forma del monohidrato.

15 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en la que la forma cristalina es la Forma I. El procedimiento comprende a) proporcionar una mezcla que comprende (i) N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, agua, acetona y ácido cítrico; b) hacer que la Forma I cristalina de dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea exista en la mezcla. El procedimiento puede comprender además el aislamiento de dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en la que la forma cristalina es la Forma I.

20 La invención comprende además una composición farmacéutica que comprende la Forma I de dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 En una realización, la invención abarca hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida.

En otra realización, la invención abarca el compuesto de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma II, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una cualquiera o varias de las siguientes posiciones: 8,65, 15,18, 24,47, 28,02° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ .

30 Otro aspecto de la invención abarca una forma cristalina de la Forma II de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, caracterizada por al menos un pico de difracción de rayos X en polvo en cada una de las siguientes posiciones: 8,65, 15,18, 24,47, 28,02° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ .

35 Otro aspecto de la invención abarca una forma cristalina de la Forma II de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, caracterizada al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en cada una de las siguientes posiciones: 5,71, 6,30, 7,27, 8,65, 9,80, 13,06, 14,31, 15,18, 15,92, 16,68, 17,71, 20,17, 21,98, 23,30, 24,47, 26,11, 28,02° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ .

40 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma II. El procedimiento comprende a) proporcionar una mezcla que comprende (i) N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, agua, tetrahidrofurano y ácido cítrico; y b) hacer que la Forma II cristalina de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea exista en la mezcla. El procedimiento puede comprender además el aislamiento de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma II.

45 La invención comprende además una composición farmacéutica que comprende la Forma II de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

50 La forma cristalina de las sales citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, por ejemplo la Forma I o II, puede ser útil como API (ingrediente farmacéuticamente activo) para la preparación de composiciones farmacéuticas adecuadas para cualquier vía de administración, incluyendo la vía oral, a un sujeto que lo requiera. Otras vías de administración incluyen, sin limitación, las vías parenteral, sublingual, bucal, intranasal, pulmonar, tópica, transdérmica, intradérmica, ocular, ótica, rectal, vaginal, intragástrica, intracaneal, intrasinoval e intraarticular.

55 Cuando se desee proporcionar sales citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-

il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, por ejemplo la Forma I o II, en forma de solución, por ejemplo, en una formulación líquida para administración por vía oral o parenteral, las sales citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea no estarán presentes, por supuesto, en una formulación de este tipo en forma cristalina; de hecho, la presencia de cristales generalmente no se desea en una formulación de este tipo. Sin embargo, el dihidrógeno citrato o el hidrógeno citrato cristalino de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea de la presente invención, no obstante, puede ser importante como API en un procedimiento para la preparación de una formulación de este tipo.

Incluso cuando la formulación deseada es una que contiene dihidrógeno citrato o hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en forma amorfa, por ejemplo, una formulación en dispersión sólida, el dihidrógeno citrato o el hidrógeno citrato cristalino de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea todavía puede ser útil como API en un procedimiento para la preparación de una formulación de este tipo.

Como API, una forma cristalina de dihidrógeno citrato o de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea tal como la Forma I o II, tiene ventajas sobre la forma amorfa. Por ejemplo, la purificación de API hasta el alto grado de pureza requerido por la mayoría de las autoridades reguladoras es más eficaz y por lo tanto tiene un menor costo si el API es cristalino a diferencia de con la forma amorfa. La estabilidad física y química, y por lo tanto la vida útil del API sólido, es también típicamente mejor para las formas cristalinas que las amorfas. La facilidad de manipulación es mejor que para la forma amorfa, que tiende a ser aceitosa o pegajosa. El secado es más directo y se puede controlar más fácilmente en el caso del material cristalino, que tiene una temperatura de secado o de desolvatación que está bien definida, que en el caso del material amorfo que tiene una mayor afinidad por los disolventes orgánicos y una temperatura de secado que no está bien definida. Al usar un API cristalino, el procesamiento posterior permite un mayor control del proceso. Estas ventajas son ilustrativas y no limitantes.

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea está presente en una composición farmacéutica de la invención en una cantidad que puede ser terapéuticamente eficaz cuando la composición se administra a un sujeto que lo requiere de acuerdo con un régimen apropiado. Típicamente, una dosis unitaria (la cantidad administrada en una sola vez), que se puede administrar con una frecuencia apropiada, por ejemplo, dos veces al día a una vez por semana, es de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg, dependiendo del compuesto en cuestión. Cuando la frecuencia de la administración es una vez al día (q.d.), la dosis unitaria y la dosis diaria son iguales. De forma ilustrativa, la dosis unitaria es típicamente aproximadamente 25 a aproximadamente 1000 mg, más típicamente aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg, por ejemplo, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400, aproximadamente 450 o aproximadamente 500 mg.

Los excipientes incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, materiales encapsulantes y aditivos, tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, vehículos, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes desintegrantes, emulsionantes, extendedores, cargas, agentes aromatizantes, agentes de deslizamiento, 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 preparan con la Forma I de dihidrógeno citrato o la Forma II de hidrógeno citrato cristalina de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea para administrar por vía oral en 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 reticulada, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laureato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de maní, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, povidona, aceite de cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa de sodio, sales de fosfato de sodio, lauril sulfato de sodio, sorbitol sódico, estearilfumarato de sodio, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, goma de tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, vitamina E y derivados de los mismos, agua, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden o se preparan con la Forma I de dihidrógeno citrato o la Forma II de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea para administrar por vía oftálmica u oral 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 maní, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden o se preparan con la Forma I de dihidrógeno citrato o la Forma II de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-

il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea para administrar osmóticamente incluyen, por ejemplo, hidrocarburos clorofluorados, etanol, agua, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden o se preparan con la Forma I de dihidrógeno citrato o la Forma II de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea para 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 maní, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, solución de cloruro sódico U.S.P. o isotónica, agua, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden o se preparan con la Forma I de dihidrógeno citrato o la Forma II de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea para administrar por vía rectal o vaginal incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, polietilenglicol, cera, mezclas de los mismos y similares.

La composición normalmente se administra en una cantidad que proporciona una dosis diaria terapéuticamente eficaz del fármaco. La expresión "dosis diaria" en el presente documento significa la cantidad de fármaco administrado por día, independientemente de la frecuencia de administración. Por ejemplo, si el sujeto recibe una dosis unitaria de 150 mg dos veces al día, la dosis diaria es 300 mg. El uso de la expresión "dosis diaria" se entenderá que no implica que la cantidad de dosificación especificada se administre necesariamente una vez al día. Sin embargo, en una realización particular, la frecuencia de la dosificación es una vez al día (q.d.), y la dosis diaria y la dosis unitaria en esta realización son la misma cosa.

Lo que constituye una dosis terapéuticamente eficaz depende del compuesto particular, el sujeto (incluyendo la especie y el peso corporal del sujeto), la enfermedad (por ejemplo, el tipo particular de cáncer) a tratar, el estadio y/o la gravedad de la enfermedad, la tolerancia del sujeto individual al compuesto, si el compuesto se administra como una monoterapia o en combinación con uno o varios otros fármacos, por ejemplo, otros agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer, y otros factores. Por consiguiente, la dosis diaria puede variar dentro de amplios márgenes, por ejemplo, desde aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg. Dosis diarias mayores o menores pueden ser apropiadas en situaciones específicas. Ha de comprenderse que la mención en el presente documento de una dosis "terapéuticamente eficaz" no requiere necesariamente que el fármaco sea terapéuticamente eficaz si se administra una única dosis de este tipo; típicamente la eficacia terapéutica depende de la composición que se administra repetidamente según un régimen que implica una frecuencia y una duración de la administración adecuadas. Aunque la dosis diaria seleccionada sea suficiente para proporcionar un beneficio en términos de tratamiento del cáncer, es más preferible que no sea suficiente para provocar un efecto secundario adverso en un grado inaceptable o intolerable. Una dosis adecuada terapéuticamente eficaz puede ser seleccionada por el médico a cargo sin una experimentación innecesaria, basada en la descripción del presente documento y en la técnica indicada en este documento, teniendo en cuenta factores tales como los mencionados anteriormente. Por ejemplo, el médico puede comenzar una terapia en un paciente con cáncer con una dosis diaria relativamente baja e incrementar la dosis durante un período de días o semanas, para reducir el riesgo de efectos secundarios adversos.

Como ilustración, las dosis adecuadas de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea son generalmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg/día, más típicamente de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg/día o de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400, aproximadamente 450 o aproximadamente 500 mg/día, administradas con un intervalo de dosificación promedio de 3 a 10 días, o de aproximadamente 4 a 8 días, o de aproximadamente 7 días.

Una composición que comprende la Forma I de dihidrógeno citrato o la Forma II de hidrógeno citrato cristalina de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea (o preparada para usar como API) de la invención es adecuada para uso en monoterapia o en terapia de combinación, por ejemplo, con otros agentes quimioterapéuticos o con radiación ionizante.

Una composición que comprende la Forma I de dihidrógeno citrato o la Forma II de hidrógeno citrato cristalina de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea (o preparada para usar como API), se puede administrar en terapia de combinación con uno o varios agentes terapéuticos que incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de la aurora cinasa, otros promotores de la apoptosis (por ejemplo, inhibidores de Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la ruta del receptor de muerte, inhibidores de la cinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (captadores de linfocitos T biespecíficos), conjugados de anticuerpo-fármaco, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina (CDK), inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), proteínas de unión al dominio variable dual (DVDs), inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (ErbB2 o HER2neu), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la desacetilasa de histonas (HDAC), terapias hormonales, agentes inmunológicos, inhibidores de proteínas de la apoptosis (IAPs), antibióticos intercalantes, inhibidores de cinasas, inhibidores de quinesina, inhibidores de JAK2, inhibidores de dianas mamíferas de rapamicina (mTOR),

microARNs, inhibidores de cinasas reguladas por señales extracelulares activadas por mitógenos (MEK), proteínas de unión multivalente, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores de poli-ADP (difosfato de adenosina)-ribosa polimerasa (PARP), quimioterapéuticos de platino, inhibidores de cinasas de tipo polo (Plk), inhibidores de fosfoinositida-3-cinasa (PI3K), inhibidores del proteasoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores del receptor de tirosina cinasa, retinoides, deltoides, alcaloides vegetales, ácidos ribonucleicos pequeños de interferencia (ARNip), inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la ubiquitina ligasa, y similares.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen linfocitos T para atacar células cancerosas mediante la unión simultánea a las dos células. A continuación, el linfocito T ataca la célula cancerosa diana. Ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen, pero no se limitan a, adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin estar limitados por la teoría, uno de los mecanismos por el cual los linfocitos T provocan la apoptosis de la célula cancerosa diana es mediante exocitosis de los componentes de gránulos citolíticos, que incluyen la perforina y la granzima B. En este sentido se ha mostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de la apoptosis tanto con la perforina como con la granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría potenciar los efectos citotóxicos inducidos por los linfocitos T cuando se dirigen a las células cancerosas (Sutton et al. (1997) J. Immunol. 158: 5783-5790).

Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógeno o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no inhiben la actividad celular, sino que confieren una mayor estabilidad y/o aumento de la potencia celular. Ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótido, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, ribonucleótidos-2'-F, ribonucleótidos-2'-metoxietilo, combinaciones de los mismos y similares. El ARNip puede tener diferentes longitudes (por ejemplo, 10-200 pbs) y estructuras (por ejemplo, horquillas, hebras sencillas/dobles, protuberancias, muescas/espacios, falta de emparejamiento) y son procesados en células para proporcionar un silenciamiento activo de los genes. Un ARNip de doble hebra (ARNdh) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos romos) o extremos asimétricos (protuberantes). La protuberancia de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la cadena sentido y/o antisentido, así como estar presente en los extremos 5' y/o 3' de una cadena dada. Por ejemplo, se ha mostrado que los ARNip que se dirigen a Mcl-1 mejoran la actividad de ABT-263 o ABT-737 en varias líneas de células tumorales (Tse et al. (2008) Cancer Res. 68: 3421-3428 y las referencias en dicha publicación).

Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Las proteínas de unión multivalentes están diseñadas genéticamente de modo que tengan los tres o más sitios de unión al antígeno y generalmente no son anticuerpos de origen natural. La expresión "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína de unión capaz de unirse a dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas que se unen al dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Tales DVDs pueden ser mono-específicas (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficas (es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión DVD que comprenden dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena ligera se conocen como Ig DVD. Cada mitad de una Ig DVD comprende un polipéptido DVD de cadena pesada, un polipéptido DVD de cadena ligera, y dos sitios de unión al antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDRs implicadas en la unión al antígeno por sitio de unión al antígeno.

Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carbocina, carmustina (BCNU), clorambucil, Cloretazina[®] (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, trofosfamida y similares.

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores de la tirosina cinasa del receptor específico del endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento de insulina-2 (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteínasa-2 matricial (MMP-2), inhibidores de la metaloproteínasa-9 matricial (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores de la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.

Los antimetabolitos incluyen Alimta[®] (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, Xeloda[®] (capecitabina), carmofur, Leustat[®] (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etenilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o en combinación con leucovorina, Gemzar[®] (gemcitabina), hidroxiurea, Alkerán[®] (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, S-1, triapina, trimetrexato, TS-1, tiazofurina, tegafur, vidarabina, UFT y similares.

Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxiclороquina y similares.

Los inhibidores de la Aurora cinasa incluyen ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores específicos de

aurora cinasa A, inhibidores específicos de aurora cinasa B, inhibidores de pan-aurora cinasa y similares.

Los inhibidores de proteínas de la familia de Bcl-2 distintos de ABT-263 o compuestos de Fórmula I en este documento incluyen AT-101 ((-)-gospol), Genasense[®] oligonucleótido antisentido que se dirige a Bcl-2 (G3139 u oblimer-sen), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737), GX-070 (obatoclax) y similares.

Los inhibidores de la Bcr-Abl cinasa incluyen dasatinib (BMS-354825), Gleevec[®] (imatinib) y similares.

Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-387032, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202 o R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, Arcoxia[®] (etoricoxib), Bextra[®] (valdecoxib), BMS-347070, Celebrex[®] (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, Deramaxx[®] (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)-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 para EGF, EMD-7200, Erbitux[®] (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, Iressa[®] (gefitinib), Tarceva[®] (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, Tykerb[®] (lapatinib) y similares.

Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724714, CI-1033 (canertinib), Herceptin[®] (trastuzumab), Tykerb[®] (lapatinib), Omnitarg[®] (2C4, pertuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafamib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna para HER2), APC-8024 (vacuna para HER2), anticuerpo biespecífico anti-HER2neu, B7.her2IgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

Los inhibidores de la desacetilasa de histonas incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.

Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamycin, IPI-504, KOS-953, Mycograb[®] (anticuerpo recombinante humano para HSP-90), nab-17AAG, NCS-683664, PU24FC1, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090, VER-49009 y similares.

Los inhibidores de las proteínas de la apoptosis incluyen HGS-1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.

Los conjugados anticuerpo-fármaco incluyen anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19A, SGN-35, SGN-75 y similares.

Los activadores de la ruta del receptor de muerte incluyen TRAIL y anticuerpos u otros agentes que se dirigen a TRAIL o a los receptores de muerte (por ejemplo, DR4 y DR5) como apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145 (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762, trastuzumab y similares.

Los inhibidores de quinesina incluyen inhibidores de Eg5 tales como AZD-4877 y ARRY-520, inhibidores de CENPE tales como GSK-923295A, y similares.

Los inhibidores de JAK2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019, INCB-018424 y similares.

Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 y similares.

Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 ATP-competitivos, que incluyen PI-103, PP242, PP30 y Torin 1, y similares.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen Amigesic[®] (salsalato), Dolobid[®] (diflunisal), Motrin[®] (ibuprofeno), Orudis[®] (ketoprofeno), Relafen[®] (nabumetona), Feldene[®] (piroxicam), crema de ibuprofeno, Aleve[®] y Naprosyn[®] (naproxeno), Voltaren[®] (diclofenaco), Indocin[®] (indometacina), Clinoril[®] (sulindac), Tolectin[®] (tolmetina), Lodine[®] (etodolac), Toradol[®] (ketorolac), Daypro[®] (oxaprozina) y similares.

Los inhibidores de PDGFR incluyen CP-673451, CP-868596 y similares.

Los agentes quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, Eloxatin[®] (oxaliplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, Paraplatin[®] (carboplatino), picoplatino, satraplatino y similares.

Los inhibidores de cinasa tipo polo incluyen BI-2536 y similares.

Los inhibidores de la fosfoinositida-3 cinasa incluyen wortmanina, LY-294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.

Los análogos de tromboespondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.

- Los inhibidores de VEGFR incluyen Avastin® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, Angiozyme® (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO) y Chiron (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547632, IM-862, Macugen® (pegaptanib), Nexavar® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787 o ZK-222584), Sutent® (sunitinib o SU-11248), VEGF trap, Zactima® (vandetanib o ZD-6474) y similares.
- Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes tales como aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, Adriamycin® (doxorubicina), Blenoxane® (bleomicina), daunorrubicina, Caelyx® y Myocet® (doxorubicina liposomal), elsamitricina, epirubicina, glarrubicin, idarrubicina, mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, estimalamer, estreptozocina, Valstar® (valrubicina), zinostatina y similares.
- Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarín, belotecán, BN-80915, Camptosar® (hidrocloruro de irinotecán), camptotecina, Cardioxane® (dextrazoxano), diflomotecán, edotecarina, Ellence® y Pharmorubicin® (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxi-camptotecina, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecín, pirarbutín, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecán y similares.
- 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, trastuzumab, anticuerpos de CD20 tipos I y II, y similares.
- Las terapias hormonales incluyen Arimidex® (anastrozol), Aromasin® (exemestano), arzoxifeno, Casodex® (bicalutamida), Cetrotide® (cetorelix), degarelix, deslorelina, Desopan® (trilostano), dexametasona, Drogeinil® (flutamida), Evista® (raloxifeno), Afema® (fadrozol), Fareston® (toremifeno), Faslodex® (fulvestrant), Femara® (letrozol), formestano, glucocorticoides, Hectorol® (doxercalciferol), Renagel® (carbonato de sevelamer), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, Megace® (megestrol), Mifeprex® (mifepristona), Nilandron® (nilutamida), tamoxifeno que incluye Nolvadex® (cittrato de tamoxifeno), Plenaxis® (abarelix), prednisona, Propecia® (finasterida), rilostano, Suprefact® (buserelina), hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) que incluye Trelstar® (triptorelina), histrelina que incluye Vantas® (implante de histrelina), Modrastane® (trilostano), Zoladex® (goserelina) y similares.
- Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089 o CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, Panretin® (alitretinoína), tretinoína que incluye Atragen® (tretinoína liposomal), Targretin® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.
- Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888, olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.
- Los alcaloides vegetales incluyen vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.
- Los inhibidores del proteasoma incluyen Velcade® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.
- Ejemplos de productos inmunológicos incluyen interferones y otros agentes que potencian la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, Actimmune® (interferón gamma-1b), interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen Alfaferona (IFN- α), BAM-002 (glutación oxidado), Beromun® (tasonermina), Bexxar® (tositumomab), Campath® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno de linfocitos citotóxicos 4), dacarbazina, denileucina, epratuzumab, Granocyte® (lenograstim), lentinán, interferón leucocitario alfa, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicina), Neupogen® (filgrastim), OncoVAC-CL, OvaRex® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), Provenge® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofirán, teceleucina, Theracys® (BCG o bacilo de Calmette-Guerin), ubenimex, Virulizin® (inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Sustancia Específica de Maruyama o SSM), WF-10 (tetraclorodecaóxido o TCDO), Proleukin® (aldesleucina), Zedaxin® (timalfasina), Zenapax® (daclizumab), Zevalin® (90Y-ibritumomab tiuxetano) y similares.
- Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de organismos vivos o respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células tisulares para dirigir las hacia una actividad antitumoral, e incluyen crestina, lentinán, sizofirán, picibanilo, PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.
- Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (arabinósido de citosina, ara C o arabinósido C), doxifluridina, Fludara® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, Gemzar® (gemcitabina), Tomudex® (raltitrexed), triacetiluridina, Troxatyl® (troxacitabina) y similares.
- Los análogos de la purina incluyen Lanvis® (tioguanina), Purinethol® (mercaptipurina) y similares.
- 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), larotaxel (PNU-100940, RPR-109881 o XRP- 9881), patupilona, vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

Los inhibidores de la ligasa de ubiquitina incluyen inhibidores de MDM2 tales como nutlinas, inhibidores de NEDD8 tales como MLN4924, y similares.

Una composición que comprende la Forma I de dihidrógeno citrato o la Forma II de hidrógeno citrato cristalina de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea (o preparada para usar como API) también se puede usar como radiosensibilizadores que mejoran la eficacia de la radioterapia. Ejemplos de radioterapia incluyen, pero no se limitan a, radioterapia con rayos externos (XBRT), teleterapia, braquiterapia, radioterapia con fuentes selladas, radioterapia con fuentes no selladas y similares.

Adicional o alternativamente, una composición que comprende la Forma I de dihidrógeno citrato o la Forma II de hidrógeno citrato cristalina de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea (o preparada para usar como API) se puede administrar en terapia de combinación con uno o varios agentes quimioterapéuticos o antitumorales seleccionados entre Abraxane® (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de farnesil transferasa), Advexin® (vacuna para Ad5CMV-p53 o contusogene ladenovec), Altacor® o Mevacor® (lovastatina), Ampligen® (poli(I)-poli(C12U), un ARN sintético), Aptosyn® (exisulinda), Aredia® (ácido pamidróico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), Avage® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combretastatina), BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), Canvaxin® (vacuna contra el melanoma), CeaVac® (vacuna contra el cáncer), Celeuk® (celmoleucina), histamina que incluye Ceplene® (dihidrocloreuro de histamina), Cervarix® (vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) adsorbido en adyuvante AS04), CHOP (Cytosan® (ciclofosfamida) + Adriamycin® (doxorubicina) + Oncovin® (vincristina) + prednisona), combretastatina A4P, Cypat® (ciproterona), DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de la toxina diftérica fusionada a través de un enlazador His-Ala con el factor de crecimiento epidérmico humano), dacarbazina, dactinomicina, Dimericine® (loción liposomal T4N5), ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecán), eniluracilo (etiniluracilo), escualamina que incluye Evizon® (lactato de escualamina), enzastaurina, EPO-906 (epotilona B), Gardasil® (vacuna recombinante tetravalente contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16, 18)), Gastrimmune®, Genasense® (oblimersen), GMK (vacuna de conjugado de gangliósidos), GVAX® (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxicarbamida, ácido ibandronico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), IL-13-exotoxina de pseudomonas, interferón-α, interferón-γ, Junovan® y Mepact® (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), Neovastat® (AE-941), Neutrexin® (trimetrexato glucuronato), Nipent® (pentostatina), Onconase® (ranpirnasa, una enzima ribonucleasa), Oncophage® (vitespen, tratamiento de vacuna contra el melanoma), OncoVAX® (vacuna IL-2), Orathecin® (rubitecán), Osidem® (fármaco celular basado en anticuerpos), Ovarex® AcMo (anticuerpo monoclonal murino), nanopartículas de paclitaxel estabilizadas con albúmina, paclitaxel, Pandimex® (saponinas de aglicona de ginseng que comprenden 20(S)-protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)-protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, Panvac® -VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, peginterferón alfa (PEG interferón A), fenoxodiol, procarbazina, rebimastat, Removab® (catumaxomab), Revlimid® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), Somatuline® LA (lanreótida), Soriatane® (acitretina), estaurosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), Targretin® (bexaroteno), Taxoprexin® (ácido docosahexaenoico (DHA) + paclitaxel), Telcyta® (canfosfamida, TLK-286), Temodar® (temozolomida), tesmilifeno, tetrandrina, talidomida, Theratope® (vacuna STn-KLH), Thymitaq® (dihidrocloreuro de nolatrexed), TNFerade® (adenovector: vehículo de ADN que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral-α), Tracleer® o Zavesca® (bosentan), TransMID-107R® (KSB-311, toxinas diftéricas), tretinoína (retina-A), Trisenox® (tríóxido de arsénico), Ukrain® (derivado de alcaloides de la planta celidonia mayor), Virulizin®, Vitaxin® (anticuerpo anti-αvβ3), Xcytrin® (motexafin gadolinio), Xinlay® (atrasentan), Xyotax® (paclitaxel poliglumex), Yondelis® (trabectedina), ZD-6126 (N-acetil-colchicol-O-fosfato), Zinecard® (dexrazoxano), ácido zoledrónico, zorrubicina y similares.

En una realización, una composición que comprende la Forma I de dihidrógeno citrato o la Forma II de hidrógeno citrato cristalina de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea (o preparada para usar como API), se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que la requiere para tratar un cáncer.

Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de linfocitos T, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica (granulocítica), leucemia mielo-genosa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma difuso de linfocitos B grandes, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para receptor de estrógeno, trombocitopenia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, enfermedad de cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiomasarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (Hodgkin y no Hodgkin), tumores malignos y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, enfermedades malignas linfoides originarias de linfocitos T o de linfocitos B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mieloide, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata,

cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer uterino y tumor de Wilms en un mamífero,

En una realización más particular, una composición que comprende la Forma I de dihidrógeno citrato o la Forma II de hidrógeno citrato cristalina de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea (o preparada para usar como API), se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo requiere para tratar un síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de ovario.

En todavía otras realizaciones de la invención, se proporciona un método para tratar el cáncer en un mamífero que comprende disolver la Forma I de dihidrógeno citrato o la Forma II de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en un disolvente farmacéuticamente aceptable o una mezcla de disolventes, y administrar la solución resultante en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que padece la enfermedad.

En todavía otras realizaciones de la invención, se proporciona un método para tratar el cáncer en un mamífero que comprende dispersar la Forma I de dihidrógeno citrato o la Forma II de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en un vehículo polímero farmacéuticamente aceptable, y administrar la dispersión sólida resultante en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que padece la enfermedad.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos, y no limitan esta descripción en modo alguno.

Los datos de la PXRD se recogieron usando un difractómetro G3000 (Inel Corp., Ardenay, Francia) equipado con un detector sensible a la posición curva y una óptica de rayos paralelos. El difractómetro se operó con un tubo anódico de cobre (con un foco fino de 1,5 kW) a 40 kV y 30 mA. Un monocrómetro con rayos incidentes de germanio proporcionó una radiación monocromática. El difractómetro se calibró usando el rayo directo atenuado a intervalos de un grado. La calibración se verificó utilizando un patrón de referencia de la posición en forma de una línea de polvo de silicio (NIST 640c). El instrumento se controló por ordenador mediante el programa informático Symphonix (Inel Corp., Ardenay, Francia) y los datos se analizaron utilizando el programa informático Jade (versión 6.5, Materials Data, Inc., Livermore, CA). La muestra se cargó sobre un soporte de muestras de aluminio y se niveló con un portaobjetos de vidrio.

Ejemplo 1

Preparación de la Forma I de dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólida como base libre (399,87 mg) se añadió a 20 ml de mezcla de acetona:agua (75:25 v:v) y se calentó con agitación a 70°C durante 30 minutos. La muestra permaneció en forma de suspensión. Se añadió una solución en agua de ácido cítrico (1,2 ml, 1 M) con agitación continua a 70°C. Al final de aproximadamente una hora, la muestra se disolvió casi completamente. La muestra se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE de 0,22 micrómetros. El filtrado se enfrió por evaporación mediante la aplicación de vacío. Precipitó un material amorfo formando una suspensión lechosa, que se convirtió en un material "gomoso" (masa pegajosa) después de varios minutos. La muestra se sometió a ultrasonidos durante aproximadamente treinta minutos, después de lo cual se produjo la cristalización. El sólido cristalino se recogió mediante filtración al vacío.

Ejemplo 2

Preparación de la Forma I de dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólida como base libre (398,06 mg) se añadió a 20 ml de mezcla de acetona:agua (75:25 v:v) y se calentó con agitación a 70°C durante 30 minutos. La muestra permaneció en forma de suspensión. Se añadió una solución en agua de ácido cítrico (1,2 ml, 1 M) con agitación continua a 70°C. Después de añadir la solución de ácido cítrico, se observó que se disolvía un poco más del sólido. Al cabo de 12 minutos después de la adición de ácido cítrico, se formó una suspensión. La suspensión se agitó a 70°C durante aproximadamente una hora. El sólido se aisló mediante filtración al vacío.

Tabla 1. Lista de picos de PXRD: Forma I de dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

Posición del Pico (° 2θ)
7,560
7,959
11,797
12,421
13,435
14,587
15,657
15,953
16,686
21,381
22,396
22,815
23,983
24,504
24,993
26,122

Ejemplo 3

Preparación de la Forma II de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

- 5 N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólida como base libre (102,65 mg) se disolvió en 5 ml de mezcla de THF/agua (80/20 v/v) a 70°C. Se añadió a la solución ácido cítrico (21,94 mg) seguido de la adición lenta de heptano (7,5 ml). Se observó la aparición de una pequeña cantidad de precipitado formado en la capa de heptano. El precipitado se disolvió al caer en la capa de agua/THF. La solución se enfrió a temperatura ambiente. Se formaron sólidos cristalinos después de varios días a temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración al vacío.

Tabla 2. Lista de picos de PXRD: Forma II de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

Posición del Pico (° 2θ)
5,71
6,30
7,27
8,65
9,80
13,06
14,31
15,18
15,92
16,68
17,71
20,17
21,98

ES 2 536 503 T3

Posición del Pico (° 2θ)
23,30
24,47
26,11
28,08

REIVINDICACIONES

1. El compuesto dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida.
- 5 2. El compuesto dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma I, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una cualquiera o varias de las siguientes posiciones: 11,80, 14,59, 15,95, 21,38, 26,12° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ .
3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que la forma cristalina es la Forma I, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en cada una de dichas posiciones.
- 10 4. El compuesto según la reivindicación 2, en el que la forma cristalina es la Forma I, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en cada una de dichas posiciones: 7,56, 7,96, 11,80, 12,42, 13,44, 14,59, 15,66, 15,95, 16,69, 21,38, 22,40, 22,82, 23,98, 24,50, 24,99, 26,12° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ .
5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la forma cristalina es un monohidrato.
- 15 6. Un procedimiento para la preparación de dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma I según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende:
 - a) proporcionar una mezcla que comprende (i) N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, agua, acetona y ácido cítrico;
 - 20 b) hacer que la Forma I cristalina de dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea exista en la mezcla, comprendiendo adicionalmente aislar el dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma I.
- 25 7. El compuesto hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida.
8. El compuesto hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma II, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una cualquiera o varias de las siguientes posiciones: 8,65, 15,18, 24,47, 28,02° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ .
- 30 9. El compuesto según la reivindicación 8, en el que la forma cristalina es la Forma II, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en cada una de dichas posiciones.
10. El compuesto según la reivindicación 8, en el que la forma cristalina es la Forma II, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en cada una de dichas posiciones: 5,71, 6,30, 7,27, 8,65, 9,80, 13,06, 14,31, 15,18, 15,92, 16,68, 17,71, 20,17, 21,98, 23,30, 24,47, 26,11, 28,02° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ .
11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en el que la forma cristalina es un hidrato.
- 35 12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 7-11 y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
13. Un procedimiento para la preparación de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma II según cualquiera de las reivindicaciones 7-11, que comprende:
 - 40 a) proporcionar una mezcla que comprende (i) N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, agua, tetrahidrofurano y ácido cítrico;
 - 45 b) hacer que la Forma II cristalina de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea exista en la mezcla, comprendiendo adicionalmente aislar el hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma II.
14. Un compuesto o una composición farmacéutica seleccionada a partir de
 - (a) dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma I, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una cualquiera o varias de las siguientes posiciones: 11,80, 14,59, 15,95, 21,38, 26,12° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ ,
- 50

(b) una composición farmacéutica que comprende dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma I, caracterizada al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una cualquiera o varias de las siguientes posiciones: 11,80, 14,59, 15,95, 21,38, 26,12° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables,

(c) hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma II, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una cualquiera o varias de las siguientes posiciones: 8,65, 15,18, 24,47, 28,02° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ y

(d) una composición farmacéutica que comprende hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma II, caracterizada al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una cualquiera o varias de las siguientes posiciones: 8,65, 15,18, 24,47, 28,02° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero.

15. El compuesto o la composición farmacéutica para uso según la reivindicación 14, en donde la Forma I cristalina de dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea o la composición farmacéutica, o la Forma II cristalina de hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea o la composición farmacéutica se administra a través de una vía oral, parenteral, sublingual, bucal, intranasal, pulmonar, tópica, transdérmica, intradérmica, ocular, ótica, rectal, vaginal, intragástrica, intracraneal, intrasinoval o intraarticular.

16. El compuesto o la composición farmacéutica para uso según la reivindicación 14, en donde el cáncer es síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de ovario.

17. Dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma I, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una cualquiera o varias de las siguientes posiciones: 11,80, 14,59, 15,95, 21,38, 26,12° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ o hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma II, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una cualquiera o varias de las siguientes posiciones: 8,65, 15,18, 24,47, 28,02° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero disolviendo dicho dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma I, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una cualquiera o varias de las siguientes posiciones: 11,80, 14,59, 15,95, 21,38, 26,12° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ o hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma II, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una cualquiera o varias de las siguientes posiciones: 8,65, 15,18, 24,47, 28,02° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ en un disolvente farmacéuticamente aceptable o una mezcla de disolventes, y administrando la solución resultante en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que padece la enfermedad.

18. Dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma I, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una cualquiera o varias de las siguientes posiciones: 11,80, 14,59, 15,95, 21,38, 26,12° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ o hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma II, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una cualquiera o varias de las siguientes posiciones: 8,65, 15,18, 24,47, 28,02° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero mediante la dispersión de dicho dihidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma I, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una cualquiera o varias de las siguientes posiciones: 11,80, 14,59, 15,95, 21,38, 26,12° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ o hidrógeno citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, en donde la forma cristalina es la Forma II, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una cualquiera o varias de las siguientes posiciones: 8,65, 15,18, 24,47, 28,02° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ en un vehículo polímero farmacéuticamente aceptable, y la administración de la solución resultante en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que padece la enfermedad.

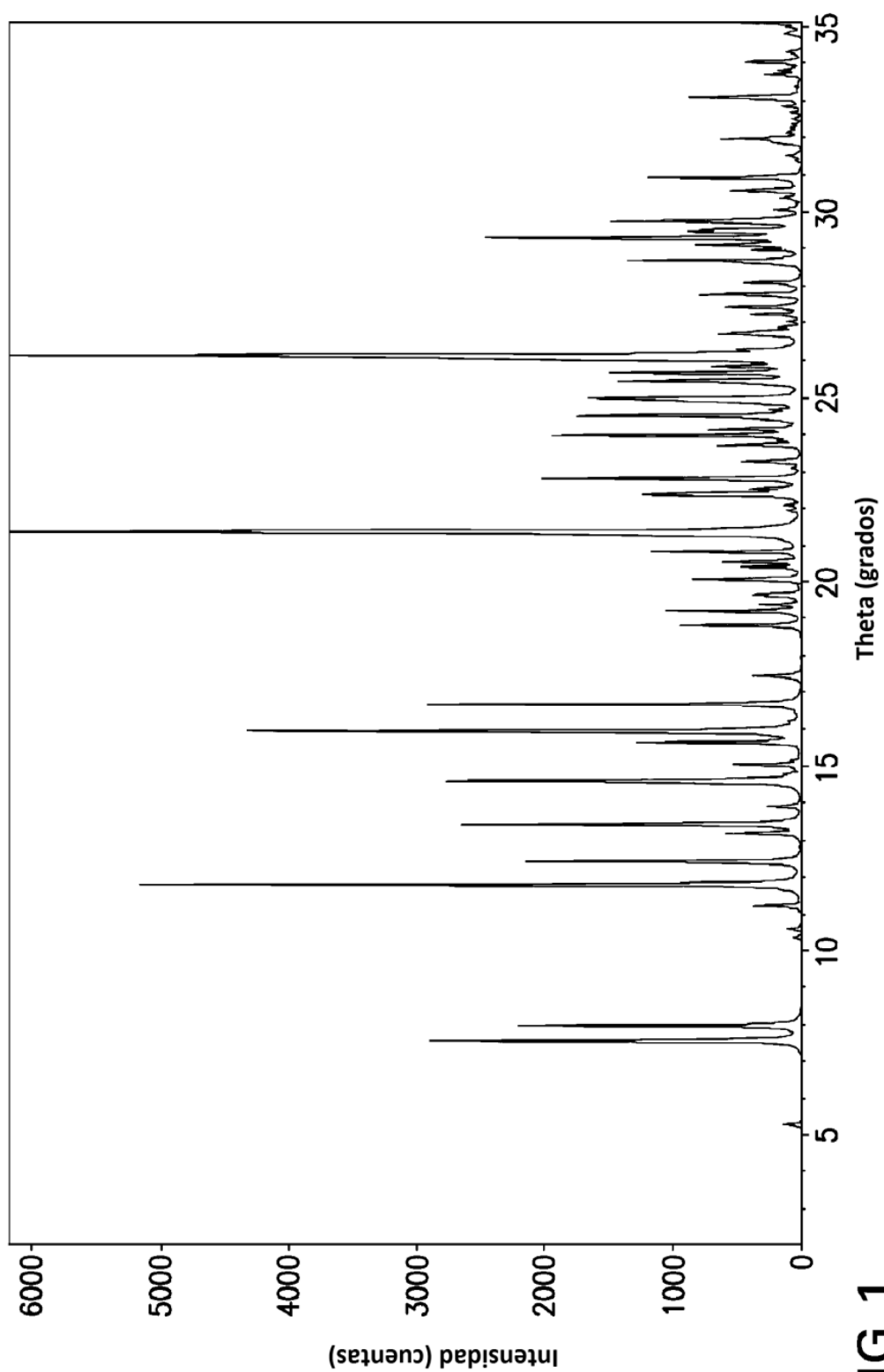


FIG.1

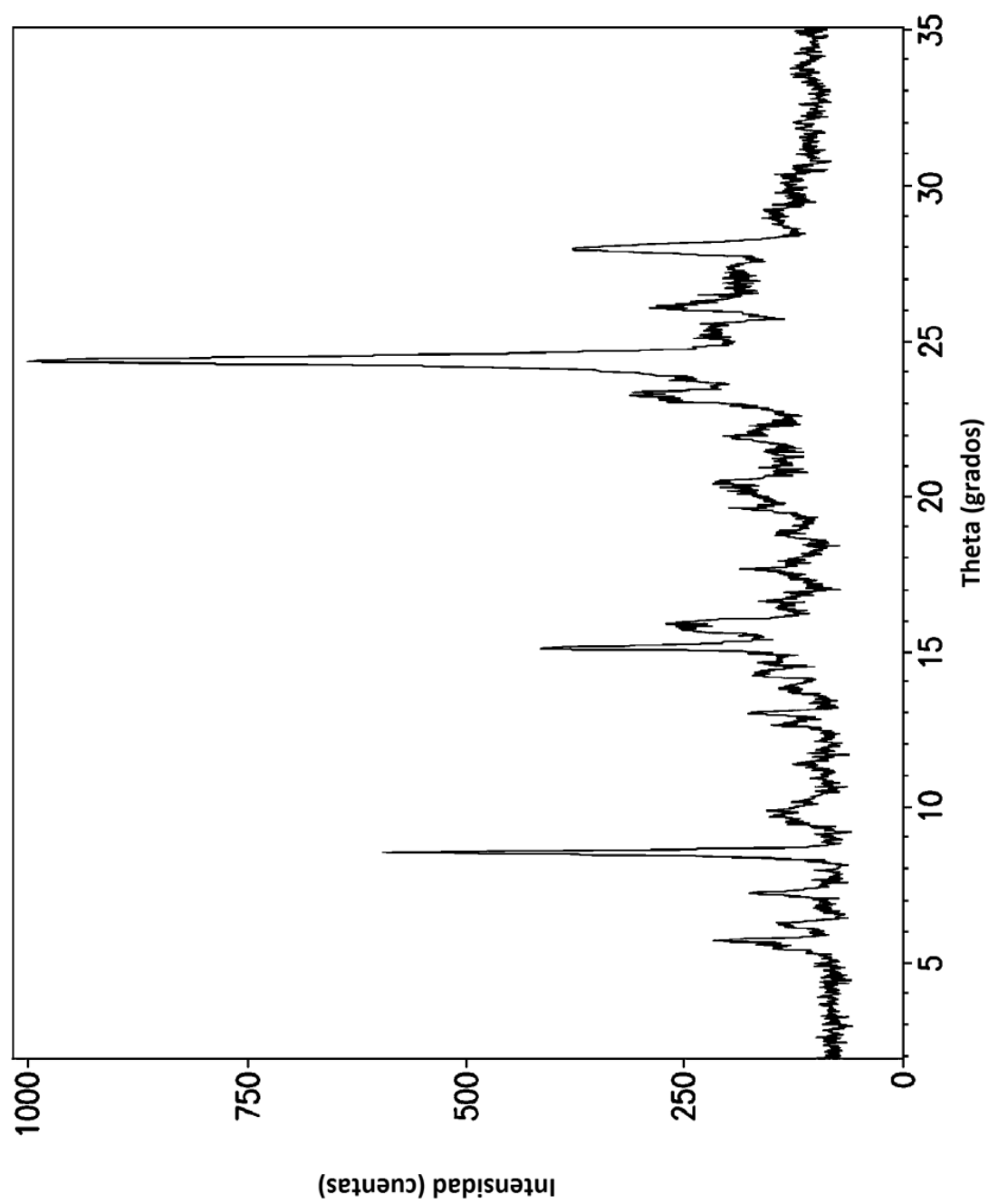


FIG.2