

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 558**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2009 E 09788621 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2376499**

54 Título: **Sal citrato de 11-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-14,19-dioxa-5,7,26-triaza-tetraciclo[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]heptacosa-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-deceno**

30 Prioridad:

11.12.2008 US 121668 P

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

26.05.2015

73 Titular/es:

**CTI BIOPHARMA CORP. (100.0%)
3101 Western Avenue, Suite 600
Seattle, WA 98121, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 536 558 T3

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

DESCRIPCIÓN

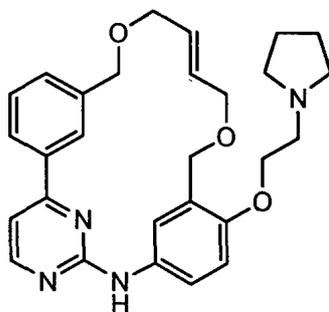
Sal citrato de 11-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-14,19-dioxa-5,7,26-triaza-tetraciclo[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]heptacosa-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-deceno

Campo

- 5 La presente invención se refiere a la sal citrato de 11-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-14,19-dioxa-5,7,26-triaza-tetraciclo[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]heptacosa-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-deceno. Además la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen la sal citrato y la sal para uso en el tratamiento de ciertas enfermedades.

Antecedentes

- 10 El compuesto 11-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-14,19-dioxa-5,7,26-triaza-tetraciclo[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]heptacosa-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-deceno (Compuesto I) fue descrito por primera vez en el documento PCT/SG2006/000352 y resulta ser una promesa importante como agente farmacéuticamente activo para el tratamiento de una serie de enfermedades y está en curso el desarrollo clínico de este compuesto basado en los perfiles de actividad demostrados por el compuesto.



15

Compuesto I

- En el desarrollo de un fármaco adecuado para producción masiva y en última instancia para uso comercial, los niveles aceptables de actividad del fármaco frente a la diana de interés son solamente una de las variables importantes que deben ser tenidas en cuenta. Por ejemplo, en la formulación de composiciones farmacéuticas es imprescindible que la sustancia farmacéuticamente activa esté en una forma que pueda ser reproducida de forma fiable en un procedimiento de fabricación comercial y que sea suficientemente robusta como para resistir las condiciones a las que se expone la sustancia farmacéuticamente activa.

- Desde el punto de vista de la fabricación es importante que durante la fabricación comercial el procedimiento de fabricación de la sustancia farmacéuticamente activa sea de tal modo que se reproduzca el mismo material cuando se utilicen las mismas condiciones de fabricación. Además es deseable que la sustancia farmacéuticamente activa exista en una forma sólida en la que cambios menores en las condiciones de fabricación no lleven a cambios mayores en la forma sólida de la sustancia farmacéuticamente activa producida. Por ejemplo es importante que el procedimiento de fabricación produzca un material que tenga las mismas propiedades cristalinas de manera fiable y que produzca también un material que tenga el mismo nivel de hidratación.

- Además, es importante que la sustancia farmacéuticamente activa sea estable tanto frente a la degradación como frente a la higroscopicidad y los cambios subsiguientes para su forma sólida. Esto es importante para facilitar la incorporación de la sustancia farmacéuticamente activa a las formulaciones farmacéuticas. Si la sustancia farmacéuticamente activa es higroscópica ("pegajosa") en el sentido de que absorbe agua (ya sea lentamente o a lo largo del tiempo) es casi imposible formular de manera fiable la sustancia farmacéuticamente activa en un fármaco ya que la cantidad de sustancia a añadir para proporcionar la misma dosis variará en gran medida dependiendo del grado de hidratación. Además, variaciones en la hidratación o en la forma sólida ("polimorfismo") pueden llevar a cambios en las propiedades fisicoquímicas, tales como solubilidad o velocidad de disolución, lo que puede llevar a su vez a una absorción oral anómala en un paciente.

- Por consiguiente, la estabilidad química, la estabilidad del estado sólido, y "la vida útil" de la sustancia farmacéuticamente activa son factores muy importantes. En una situación ideal la sustancia farmacéuticamente activa y todas las composiciones que la contienen, deberían ser capaces de ser almacenadas de modo efectivo

durante períodos de tiempo considerables, sin presentar un cambio significativo en las características fisicoquímicas de la sustancia activa tales como su actividad, contenido de humedad, características de solubilidad, forma sólida y similares.

- 5 En relación con el 11-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-14,19-dioxa-5,7,26-triaza-tetraciclo[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]heptacosa-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-deceno se realizaron estudios iniciales sobre la sal hidrocioruro que indicaron que el polimorfismo era frecuente, encontrándose que el compuesto adoptaba más de una forma cristalina dependiendo de las condiciones de fabricación. Además se observó que el contenido de humedad y la relación de los polimorfos variaba de un lote a otro incluso cuando las condiciones de fabricación permanecían constantes.
- 10 Estas diferencias de un lote a otro y la higroscopicidad que presentaba hicieron que la sal hidrocioruro fuera menos deseable desde un punto de vista comercial.

Por consiguiente, sería deseable desarrollar una sal o sales de 11-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-14,19-dioxa-5,7,26-triaza-tetraciclo[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]heptacosa-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-deceno que resuelvan o mejoren uno o más de los problemas identificados antes.

Sumario

- 15 La presente invención proporciona una sal citrato (sal de ácido cítrico) de 11-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-14,19-dioxa-5,7,26-triaza-tetraciclo[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]heptacosa-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-deceno.

En algunas realizaciones la sal es cristalina.

En algunas realizaciones la sal es la sal citrato 1:1. En algunas realizaciones la sal citrato presenta en la difracción de rayos X un pico en la escala 2-zeta a $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$.

- 20 En algunas realizaciones la sal citrato presenta en la difracción de rayos X picos en la escala 2-zeta a $10,2^\circ \pm 0,5^\circ$ y $15,7^\circ \pm 0,5^\circ$.

En algunas realizaciones la sal citrato presenta en la difracción de rayos X al menos cuatro picos en la escala 2-zeta seleccionados del grupo que consiste en $7,8^\circ \pm 0,5^\circ$, $10,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $15,7^\circ \pm 0,5^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,5^\circ$, $21,4^\circ \pm 0,5^\circ$ y $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$.

- 25 En algunas realizaciones la sal citrato presenta en la difracción de rayos X al menos 6 picos en la escala 2-zeta seleccionados del grupo que consiste en $7,8^\circ \pm 0,5^\circ$, $10,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $15,7^\circ \pm 0,5^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,5^\circ$, $21,4^\circ \pm 0,5^\circ$ y $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$.

En algunas realizaciones la sal citrato presenta en la difracción de rayos X picos en la escala 2-zeta a $7,8^\circ \pm 0,5^\circ$, $10,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $15,7^\circ \pm 0,5^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,5^\circ$, $21,4^\circ \pm 0,5^\circ$ y $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$.

- 30 En algunas realizaciones la sal citrato también presenta en la difracción de rayos X picos en la escala 2-zeta a $7,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $10,9^\circ \pm 0,5^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,5^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,5^\circ$, $18,5^\circ \pm 0,5^\circ$, $18,7^\circ \pm 0,5^\circ$, $20,7^\circ \pm 0,5^\circ$, $23,1^\circ \pm 0,5^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,5^\circ$, $24,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $25,1^\circ \pm 0,5^\circ$, $25,8^\circ \pm 0,5^\circ$, $26,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $26,9^\circ \pm 0,5^\circ$, $27,5^\circ \pm 0,5^\circ$, $28,7^\circ \pm 0,5^\circ$, $29,3^\circ \pm 0,5^\circ$, $31,0^\circ \pm 0,5^\circ$, $32,4^\circ \pm 0,5^\circ$, $37,3^\circ \pm 0,5^\circ$, $38,6^\circ \pm 0,5^\circ$, $39,9^\circ \pm 0,5^\circ$ y $41,6^\circ \pm 0,5^\circ$.

- 35 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende una sal como se ha descrito antes.

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

Breve descripción de los dibujos

- 40 La Figura 1 muestra el difractograma de difracción de rayos X en polvo (XRPD) del lote HCl 1: trazado a baja resolución (C2, arriba) y trazado a alta resolución (D5000, abajo).

La Figura 2 muestra los resultados de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) (parte superior) y del análisis térmico gravimétrico (TGA) (parte inferior) del lote HCl 1.

La Figura 3 muestra los resultados de la sorción gravimétrica de vapor (GVS) del lote HCl 1.

La Figura 4 muestra el difractograma XRPD del lote HCl 1 antes y después de GVS.

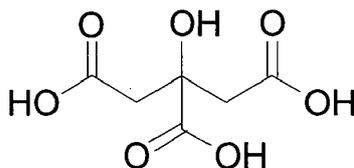
- 45 La Figura 5 muestra el difractograma XRPD del lote HCl 2.

- La Figura 6 muestra los resultados de TGA (parte superior) y DSC (parte inferior) del lote HCI 2.
- La Figura 7 muestra el difractograma XRPD del lote HCI 3.
- La Figura 8 muestra los resultados de TGA (parte superior) y DSC (parte inferior) del lote HCI 3.
- La Figura 9 muestra el difractograma de XRPD de alta resolución del lote HCI 4.
- 5 La Figura 10 muestra los resultados de DSC (parte superior) y TGA (parte inferior) del lote HCI 4.
- La Figura 11 muestra los resultados de GVS del lote HCI 4.
- La Figura 12 muestra el difractograma XRPD del lote HCI 5 (2 condiciones).
- La Figura 13 muestra los resultados del termograma de DSC del lote HCI 5 (preparado a partir de etanol).
- 10 La Figura 14 muestra el difractograma XRPD del lote HCI 6: trazado a baja resolución (C2, arriba) y trazado a alta resolución (D5000, abajo).
- La Figura 15 muestra los resultados de TGA (parte superior) y DSC (parte inferior) del lote HCI 6.
- La Figura 16 muestra los resultados de GVS del lote HCI 6.
- La Figura 17 muestra los patrones de difracción de rayos X de alta resolución (D5000) de los lotes de Citrato 1, 2, 3 y 4.
- 15 La Figura 18 muestra los resultados de TGA (parte superior) y DSC (parte inferior) del lote de Citrato 1.
- La Figura 19 muestra los resultados de TGA (parte superior) y DSC (parte inferior) del lote de Citrato 2.
- La Figura 20 muestra los resultados de TGA (parte superior) y DSC (parte inferior) del lote de Citrato 3.
- La Figura 21 muestra los resultados de TGA (parte superior) y DSC (parte inferior) del lote de Citrato 4.
- La Figura 22 muestra el patrón de difracción de rayos X con temperatura variable del lote de Citrato 1.
- 20 Las Figuras 23 y 24 muestran respectivamente el experimento GVS y el espectro de XRPD post-GVS para el lote de Citrato 1.
- Las Figuras 25, 26, 27, 28 y 29 muestran el patrón de difracción de rayos X de alta resolución de los lotes de Citrato 2, 3, 4, 5 y 6 respectivamente, registrados en un instrumento diferente al de la Figura 17.
- 25 La Figura 30 muestra el patrón de difracción de rayos X de la sal citrato del material del grupo A tanto antes como después de haber sido mantenida durante una semana en la cámara de humedad a 60°C y 96% de humedad relativa (RH).

Descripción detallada

- 30 Como se ha indicado antes, se ha encontrado ahora que ciertas sales de 11-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-14,19-dioxa-5,7,26-triaza-tetraciclo(19.3.1.1(2,6).1(8,12)]heptacosa-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-deceno existen como polimorfos individuales robustos. En particular los presentes solicitantes han encontrado que la sal citrato (sal de ácido cítrico) de este compuesto existe como un único polimorfo.

Aunque se considera que la estructura de ácido cítrico debe ser clara para los expertos en la técnica, con el fin de evitar cualquier incertidumbre, a continuación se muestra la estructura.



Ácido cítrico

5 Los estudios iniciales sobre el compuesto I incluyeron el análisis de la sal hidrocloreto. Se ha encontrado, como se resume en la Tabla 1 que sigue, que la sal hidrocloreto preparada inicialmente produce una forma sólida no uniforme con variabilidad importante en la imagen de DSC, TGA, GVS y XRPD (véanse las figuras 1 a 16).

Tabla 1. Tabulación del análisis de la forma sólida de diferentes sales hidrocloreto del Compuesto 1

Lote nº	Tamaño del lote	Comentario sobre la forma sólida (véase el texto)
HCl 1	0,72 kg	Grupo 1 + 3 + amorfo
HCl 2	0,6 kg	Predominantemente Grupo 1
HCl 3	1,6 kg	Grupo 1 + 3 + algo de amorfo
HCl 4	79 mg	Grupo 1
HCl 5	10 mg	Grupo 2
HCl 6	30 mg	Grupo 3

10 Como se puede ver en la tabla, a pesar de que se habían utilizado las mismas condiciones de producción (lotes 1 a 3), se identificaron una amplia variedad de formas sólidas en el análisis de los 6 lotes de sal hidrocloreto, lo que indica que con esta sal hay un alto grado de polimorfismo.

15 El XRPD para la muestra del lote HCl 1 (véase la tabla 1) se muestra en la figura 1. Este difractograma indica que este lote tiene niveles de cristalinidad relativamente bajos y un halo amorfo que indica una mezcla de fases. El análisis térmico gravimétrico (TGA) y la calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la muestra del lote HCl 1 se muestran en la figura 2. El TGA muestra una pérdida de peso en dos pasos con un total de hasta 4,5% a 100°C que corresponde a 1,4 equivalentes de agua. Esto se corresponde bien con los dos endotermos vistos en la DSC con inicios a 40°C y 88°C, respectivamente. Lo más probable es que esto sea una pérdida de agua de la muestra puesto que no se observaron disolventes del proceso en la ¹H NMR. Sigue después el inicio de un suceso exotérmico a 141°C que lo más probable es que sea un cambio de fase a una nueva forma sólida seguido por un suceso endotérmico final, probablemente una fusión, con inicio a 238°C seguida por descomposición. Estos cambios físicos se pueden observar visualmente en un vídeo de microscopio de platina caliente.

25 Los resultados de la sorción gravimétrica de vapor (GVS) para la muestra del lote HCl 1 se muestran en la figura 3. La muestra presenta una adsorción inicial de agua en el ciclo de adsorción inicial de +5,5% a 90% de humedad relativa (RH). Después la muestra pierde el 5% de masa al pasar a sequedad y después recupera el 2% de masa al pasar al 40% de RH con una ganancia total del 2%. Esta ganancia del 2% debería llevar el contenido de agua hasta el 6,5% que corresponde a un dihidrato. La muestra parece ser un hidrato parcialmente deshidratado que, una vez que ha sido expuesto a un alto nivel de humedad gana agua y después la mantiene permanentemente durante el experimento de GVS. Para determinar si ha habido un cambio en la forma sólida del material después del experimento de GVS se obtuvo un difractograma XRPD que se muestra en la figura 4. El difractograma de rayos X post GVS es similar al del material de partida, pero con picos más intensos. También han desaparecido algunos picos menores del difractograma original (aproximadamente a 8,5 y 15,5 2-zeta). Es probable que el material sometido al experimento de GVS contenga más de una fase (forma) cristalina y que una de las formas cambie con la exposición a una humedad elevada.

30 El espectro de XRPD del lote HCl 2 se muestra en la figura 5 y como se puede ver existe una baja correlación con el XRPD obtenido con el lote HCl 1. Los espectros de TGA y DSC del lote HCl 2 se muestran en la figura 6 y tienen

algunas similitudes, pero no son idénticos, con el lote HCl 1. El lote HCl 2 perdió 5,6% de agua en la primera fase del TGA hasta la descomposición a 260°C. Esta pérdida de agua representa 1,67 equivalentes de agua. El espectro de DSC muestra los mismos 3 sucesos térmicos que se ven en el lote HCl 1, sin embargo, evidentemente los dos conjuntos de datos no son idénticos.

5 El espectro de XRPD del lote HCl 3 se muestra en la figura 7 y no concuerda con ninguno de los lotes HCl 1 o HCl 2. La XRPD del lote HCl 3 era bastante compleja con muchas más reflexiones que otros lotes y una reflexión adicional a 2-zeta de 6,7 que no está presente en otros lotes. Los espectros de TGA y DSC del lote HCl 3 se presentan en la figura 8. La muestra perdió 1,5% de agua en la primera fase del TGA, después tuvo otra pérdida de 1,97%, posiblemente de disolvente, a 165°C hasta la descomposición a 260°C. Esta pérdida de agua representa 0,5 equivalentes de agua, menos que los 1,1 equivalentes (3,79%) indicados por el análisis de Karl-Fischer. Una posible razón para esto es que se requiere una temperatura más alta para liberar el agua atrapada en la estructura por medio de la deshidratación, una pequeña expansión de la red que liberará el agua atrapada o un cambio en la estructura cristalina. La pérdida de peso total en el TGA es 3,4%. El espectro de DSC muestra los mismos 3 sucesos térmicos que se ven en los lotes HCl 1 y 2 pero con un suceso endotérmico adicional a 200°C, probablemente una desolvatación.

Con el fin de comprobar el comportamiento observado antes, la sal HCl se recrystalizó en acetonitrilo/agua a reflujo para dar 79 mg de un polvo amarillo, lote HCl 4. Se analizó éste por XRPD, TGA y DSC y los datos se muestran en las figuras 9 y 10. Se demostró que este material era una forma polimórfica aislable, única, de la sal HCl (de aquí en adelante conocida como 'Grupo 1'). Como una alternativa a la recrystalización, se puede conseguir también la formación directa del material del Grupo 1 a partir de la base libre y ácido acuoso. La figura 9 que muestra el espectro XRPD del lote HCl 4 (Grupo 1) no concuerda bien con ninguno de los lotes descritos previamente. La Figura 10 muestra los espectros de TGA y DSC del lote HCl 4 que indican que la muestra pierde 6,5% de su masa entre temperatura ambiente y 108°C. Dos equivalentes de agua corresponden a 6,58%. Esto concuerda perfectamente con el endotermino ancho observado en la DSC (inicio = 76°C). La DSC muestra después un cambio en fase exotérmica (inicio = 148°C) y después muestra un endotermino final (inicio a 222°C).

Se llevó a cabo el análisis de GVS y los datos se muestran en la figura 11. La muestra presentó muy poca absorción de agua ganando solamente 1,6% de masa al pasar de 40% de RH a 90% de RH. La muestra perdió 2,8% de masa al pasar desde 90% de RH hasta sequedad. Se analizó la muestra por XRPD post GVS. La forma de la muestra no cambió (no se muestran datos).

30 Se puede preparar una segunda forma polimórfica aislable, diferente (lote HCl 5) cuando la sal HCl se sintetiza a partir de la sal HCl amorfa mediante un procedimiento de 'maduración'. En este procedimiento se trató una pequeña cantidad de la sal amorfa (10 mg) con 10 o 20 volúmenes de metanol o etanol en un vial. Se taparon después los viales y se pusieron en una cámara de maduración que se sometió a un ciclo de temperatura ambiente a 50°C manteniendo cuatro horas en cada condición. Después de aproximadamente 18 horas se filtraron las muestras y se analizaron. Se demostró que este material era una única forma polimórfica de la sal HCl diferente de la de los materiales del Grupo 1 (de aquí en adelante conocida como 'Grupo 2'). La Figura 12 muestra los difractogramas XRPD para muestras preparadas en etanol (20 volúmenes, parte superior) y en metanol (10 volúmenes, parte inferior). Aunque hay pequeñas diferencias entre las muestras, queda claro que estos datos son bastante diferentes de otros lotes descritos en la presente memoria. La figura 13 muestra la DSC de la muestra preparada en etanol que es claramente mucho más compleja que otros lotes.

Se puede preparar una tercera forma polimórfica aislable, diferente, lote HCl 6, cuando la sal HCl se sintetiza a partir de la base libre en acetona o en disolventes alcohólicos con HCl metanólico o acuoso. La figura 14 muestra el difractograma XRPD, registrado con instrumentos de alta y baja resolución, y, de nuevo, es diferente de otros lotes descritos en la presente memoria. Sorprendentemente, los espectros de DSC y TGA mostrados en la figura 15 son muy simples con muy poca pérdida de peso registrada en el TGA hasta que tiene lugar la degradación a aproximadamente 240°C y asimismo no hay sucesos térmicos en la DSC hasta la fusión y descomposición. Se demostró que este material era una forma polimórfica, única, de la sal HCl diferente de la de los materiales del Grupo 1 y 2 (de aquí en adelante conocida como 'Grupo 3'). En la GVS (figura 16) la muestra presentó muy poca absorción de agua ganando solamente 1,6% de masa al pasar de 40% de RH a 90% de RH. La muestra perdió 2,4% de masa al pasar de 90% de RH a sequedad. Se analizó la muestra por XRPD post GVS. La forma de la muestra permaneció sin cambios después del experimento (no se muestran datos). Los dos experimentos GVS de los lotes HCl 4 y 6 (Grupos 1 y 3) fueron algo similares entre sí pero diferentes del experimento del lote HCl 1, resaltando adicionalmente la naturaleza variable de la sal HCl.

55 El material del grupo tres se sometió a estrés en condiciones que pudieran causar la conversión del mismo en material del grupo uno o, de hecho, en otra forma hidratada o polimórfica. Por lo tanto se almacenaron las muestras

a 40°C / 75% de RH y también a 60°C / 96% de RH y se analizaron a intervalos regulares por XRPD. Los resultados se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Tabulación de ensayos de estrés sobre el hidrocloreuro del grupo 3

Experimento	Condiciones	Tiempo	Comentario
1	40°C / 75% de RH	0 horas	Grupo tres
2	60°C / 96% de RH	0 horas	Grupo tres
3	40°C / 75% de RH	24 horas	Grupo tres
4	60°C / 96% de RH	24 horas	Grupo uno
5	40°C / 75% de RH	48 horas	Grupo tres
6	40°C / 75% de RH	72 horas	Grupo uno

- 5 De los datos de XRPD (no se muestran) parecería que el material del grupo tres se puede convertir en material del grupo uno a temperatura y humedad elevadas. Esto tendría implicaciones si el material del grupo tres fuera elegido como la forma preferida para producción ya que sería necesario que fuera producido de una manera controlada y sería necesario que todas las manipulaciones post producción, tales como el método de formulación, fueran controladas para asegurar que no se convierte en material del grupo uno.
- 10 En resumen, los procedimientos empleados para preparar y purificar la sal HCl de 11-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-14,19-dioxa-5,7,26-triaza-tetraciclo[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]heptacosa-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-deceno no controlan adecuadamente la forma polimórfica del compuesto ya que se observa una variación significativa de un lote a otro. A pesar del trabajo cuidadoso para identificar 3 formas sólidas diferentes aparentemente aislables (lotes HCl 4-6) es bastante claro que los lotes producidos a mayor escala (HCl 1-3) no concuerdan perfectamente con ninguno de los estándares de referencia. Los lotes HCl 1 y 3 son ambas mezclas de formas de los Grupos 1 y 3 con cantidades variables de contenido amorfo. El lote HCl 2 es bastante próximo al Grupo 1 pero desafortunadamente contiene otros picos no explicados en la imagen de XRPD. Además, incluso cuando se produce un único polimorfo (lotes 4 a 6) estos todavía presentan significativa absorción de agua (típicamente hasta 1,6%) lo que hace difícil su uso en formulaciones farmacéuticas para asegurar una dosificación constante. Además, se ha encontrado que la más prometedora de las sales hidrocloreuro (lote HCl 6 - grupo 3) desde el punto de vista del análisis de DSC, se convierte en otras formas polimórficas bajo estrés, como se ha expuesto antes, lo que indica que no es un polimorfo estable.

25 Como resultado de la variabilidad inaceptable observada con la sal hidrocloreuro como se ha expuesto antes, era necesario disponer de una forma sólida alternativa robusta. Posteriores esfuerzos de investigación identificaron la sal citrato como una de dichas formas sólidas robustas. En la Tabla 3 se proporciona un listado de los lotes de sal citrato preparados y analizados.

Tabla 3.

Lote nº	Tamaño del lote	Comentario sobre la forma sólida
Citrato 1	0,3 g	Grupo A
Citrato 2	20 g	Grupo A
Citrato 3	66 g	Grupo A
Citrato 4	37 g	Grupo A
Citrato 5	3,5 kg	Grupo A
Citrato 6	0,88 kg	Grupo A

El análisis de los diferentes lotes de la sal citrato a los que se hace referencia en la tabla anterior demostraron una consistencia notable como polimorfo único.

5 La Figura 17 muestra los patrones de difracción de rayos X de alta resolución (D5000) de los lotes de Citrato 1, 2, 3 y 4, empleándose el Citrato 1 como estándar de referencia. Está bastante claro que los lotes son ciertamente muy similares y esencialmente idénticos en lo que se refiere a establecer una clasificación de la forma sólida. En la Tabla 5 se muestra una lista completa de todos los picos observados.

10 Las Figuras 18, 19, 20 y 21 muestran los espectros de TGA (parte superior) y DSC (parte inferior) de los lotes de Citrato 1, 2, 3 y 4, respectivamente. El análisis térmico gravimétrico demuestra claramente que las sales citrato no presentan pérdida de peso hasta que se funden con descomposición a 180°C. Esto indica la estabilidad general frente a la temperatura y la naturaleza robusta de la sal citrato y también que en general dicha sal no es higroscópica. Además la inspección de la representación gráfica de la calorimetría diferencial de barrido indica que no se observan otros sucesos (cambios de fase, etc.) para estas sales. También está claro a partir de estos datos que los lotes son esencialmente idénticos en sus perfiles térmicos.

15 La figura 22 muestra el patrón de difracción de rayos X a temperatura variable del lote Citrato 1. Con referencia a los patrones de difracción de rayos X a temperatura variable presentados, se debe observar que no hay ningún cambio independiente de la temperatura del experimento, lo que indica una vez más la naturaleza robusta de la sal citrato. Además las Figuras 23 y 24 muestran el experimento de GVS y los espectros de XRPD post-GVS, respectivamente. Los datos indican que el lote Citrato 1 tiene también baja higroscopicidad, y no toma una cantidad significativa de agua (menos del 0,8%) entre 0 y 90% de HR. No hay ningún cambio en el patrón de XRPD antes y después del experimento de GVS.

20 Las Figuras 25, 26, 27, 28 y 29 muestran el patrón de difracción de rayos X de alta resolución de los lotes de Citrato 2, 3, 4, 5 y 6 respectivamente, registrados en un instrumento diferente al de la Figura 17. Estos datos tienen muy buena resolución, expandiéndose los picos en el eje y, comparados con los de la Figura 17, sin embargo claramente las reflexiones tienen lugar a 2-zeta e intensidades relativas esencialmente idénticas a las de los otros datos de XRPD presentados en esta memoria.

30 Con el fin de determinar la propensión al polimorfismo de la sal citrato, se hizo madurar el material del grupo A en 27 disolventes diferentes. Se suspendió una pequeña cantidad de sólido en el disolvente correspondiente (véase la tabla 4 que sigue) y se conservó en el incubador y se sometió a ciclos de calor/frío de 4 h a 50°C/temperatura ambiente durante 24 h. Se separaron después los disolventes a vacío, y los sólidos remanentes se analizaron por XRPD. En todos los casos se identificó solamente una forma sólida.

Tabla 4. Resultados del análisis del sólido después de los estudios de maduración

Disolvente	Forma sólida	Disolvente	Forma sólida	Disolvente	Forma sólida
Heptano	Forma A	3-metil-1-butanol	Forma A	Etanol	Forma A
Ciclohexano	Forma A	Metil-isobutil-cetona	Forma A	Acetato de isopropilo	Forma A
1,4-dioxano	Forma A	2-butanol	Forma A	Metanol	Forma A
Tolueno	Forma A	2-metoxi-etanol	Forma A	Acetonitrilo	Forma A
TBME	Forma A	1-butanol	Forma A	Nitrometano	Forma A
Acetato de isobutilo	Forma A	IPA	Forma A	DMSO	Forma A
Acetato de propilo	Forma A	Metiletilcetona	Forma A	Agua	Forma A
Acetato de etilo	Forma A	1-propanol	Forma A	Tetrahidrofurano	Forma A
1-pentanol	Forma A	Acetona	Forma A	Diclorometano	Forma A

ES 2 536 558 T3

Se analizó la estabilidad del material de la sal citrato grupo A en condiciones más severas, cuando se mantuvieron las muestras durante una semana en una cámara de humedad a 60°C y 96% de RH. La figura 30 muestra que no se observan cambios en el patrón cristalino incluso en estas condiciones.

5 Tabla 5. Lista de los picos significativos de difracción de rayos X para la sal citrato (Lote de Citrato 6 con intervalos de 2-zeta derivados de los lotes de Citrato 2-5)

Posición del pico (2-zeta°, ± 0,5°)	Intensidad relativa
7,1	Débil
7,8	Medio
10,2	Fuerte
10,9	Débil
14,2	Medio
15,7	Medio
16,8	Medio
17,1	Débil
17,6	Débil
18,5	Débil
18,7	Débil
20,7	Débil
21,4	Medio
22,4	Fuerte
23,3	Débil
24,2	Débil
25,1	Débil
25,8	Débil
26,2	Débil
26,9	Débil
27,5	Débil
28,7	Débil
29,3	Débil
31,0	Débil
32,4	Débil
37,3	Débil
38,6	Débil
39,9	Débil

ES 2 536 558 T3

Posición del pico (2-zeta°, ± 0,5°)	Intensidad relativa
41,6	Débil

Como se puede ver, la sal citrato se puede caracterizar por presentar en la difracción de rayos X un pico en la escala 2-zeta a $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$.

5 En algunas realizaciones la sal citrato se puede caracterizar además por presentar en la difracción de rayos X picos en la escala 2-zeta a $10,2^\circ \pm 0,5^\circ$ y $15,7^\circ \pm 0,5^\circ$.

En algunas realizaciones la sal citrato se puede caracterizar además por mostrar en la difracción de rayos X al menos cuatro picos en la escala 2-zeta seleccionados del grupo que consiste en $7,8^\circ \pm 0,5^\circ$, $10,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $15,7^\circ \pm 0,5^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,5^\circ$, $21,4^\circ \pm 0,5^\circ$ y $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$.

10 En algunas realizaciones la sal citrato se puede caracterizar además por mostrar en la difracción de rayos X al menos 6 picos en la escala 2-zeta seleccionados del grupo que consiste en $7,8^\circ \pm 0,5^\circ$, $10,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $15,7^\circ \pm 0,5^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,5^\circ$, $21,4^\circ \pm 0,5^\circ$ y $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$.

En algunas realizaciones la sal citrato se puede caracterizar además por mostrar en la difracción de rayos X picos en la escala 2-zeta a $7,8^\circ \pm 0,5^\circ$, $10,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $15,7^\circ \pm 0,5^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,5^\circ$, $21,4^\circ \pm 0,5^\circ$ y $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$.

15 En algunas realizaciones la sal citrato se puede caracterizar además por mostrar en la difracción de rayos X picos en la escala 2-zeta a $10,9^\circ \pm 0,5^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,5^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,5^\circ$, $25,1^\circ \pm 0,5^\circ$, $25,8^\circ \pm 0,5^\circ$ y $27,5^\circ \pm 0,5^\circ$.

Aunque los picos discutidos anteriormente son los picos característicos, la sal citrato también puede mostrar en la difracción de rayos X picos en la escala 2-zeta a $7,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,5^\circ$, $18,5^\circ \pm 0,5^\circ$, $18,7^\circ \pm 0,5^\circ$, $20,7^\circ \pm 0,5^\circ$, $23,1^\circ \pm 0,5^\circ$, $24,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $26,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $26,9^\circ \pm 0,5^\circ$, $28,7^\circ \pm 0,5^\circ$, $29,3^\circ \pm 0,5^\circ$, $31,0^\circ \pm 0,5^\circ$, $32,4^\circ \pm 0,5^\circ$, $37,3^\circ \pm 0,5^\circ$, $38,6^\circ \pm 0,5^\circ$, $39,9^\circ \pm 0,5^\circ$ y $41,6^\circ \pm 0,5^\circ$.

20 Como podrán apreciar los expertos en la técnica, las intensidades relativas de las difracciones pueden variar dependiendo de una serie de factores tales como el método de preparación de la muestra y el tipo de instrumento utilizado. Además en ciertos casos algunos de los picos mencionados anteriormente pueden no ser detectables.

25 La sal de la presente invención se pueden producir por reacción de la base libre del compuesto (I) con una forma apropiada de ácido cítrico en un disolvente apropiado y recuperando de la mezcla de reacción la sal resultante después de cristalización, precipitación o evaporación.

30 La reacción para formar la sal se puede llevar a cabo en cualquier disolvente, o mezcla de disolventes que no interfiera, en los que la base libre tenga una solubilidad apropiada. Los ejemplos de disolventes adecuados de este tipo incluyen tolueno, tetrahidrofurano y agua. El procedimiento incluye típicamente la disolución de la base libre en el disolvente apropiado a temperatura elevada, tal como superior a 20°C . En algunas realizaciones, por ejemplo en tetrahidrofurano, la base libre se disuelve en el disolvente a una temperatura de aproximadamente 65°C . En algunas realizaciones, por ejemplo en agua, la base libre se disuelve en el disolvente a una temperatura de aproximadamente 90°C .

35 Una vez que la base libre ha sido disuelta en el disolvente apropiado, entonces el procedimiento incluye la adición de una cantidad adecuada del ácido. La cantidad de ácido puede variar aunque típicamente la cantidad de ácido usada es un equivalente estequiométrico o un ligero exceso estequiométrico. Después de la adición del ácido el procedimiento incluye típicamente la agitación de la mezcla de reacción a la temperatura de adición durante un período de 1 hora seguido por enfriamiento de la mezcla de reacción a una temperatura por debajo de la temperatura de reacción para facilitar la cristalización. Una vez que se ha alcanzado el nivel deseado de formación de cristales, se pueden aislar los cristales por filtración y se pueden secar utilizando los medios normales en la técnica.

40 En otra realización la presente invención proporciona el uso de las sales de la invención en el tratamiento de trastornos proliferativos. Las formulaciones y la metodología para el uso de compuestos de este tipo y los trastornos que se pueden tratar de este modo, se describen en el documento PCT/SG2006/000352.

45 La presente invención será descrita ahora con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. Se prepararon sales hidrocioruro como se ha indicado antes para los ejemplos comparativos y se analizaron de una manera análoga.

Ejemplo 1. Formación de la sal hidrocioruro del Compuesto I (Ejemplo comparativo)

5 Se disolvió 11-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-14,19-dioxa-5,7,26-triaza-tetraciclo[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]heptacosa-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-deceno base libre en diclorometano, se llevó a reflujo y se trató con carbón activado. Se filtró la mezcla en caliente a través de una almohadilla de celita y se lavó con diclorometano. Se añadió al filtrado HCl metanólico y se agitó la mezcla a 10-15°C durante 2-3 horas. Se enfrió la suspensión a 5-10°C, se filtró, se lavó con heptano se secó en una estufa de vacío a 40-45°C para obtener hidrocioruro de 11-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-14,19-dioxa-5,7,26-triaza-tetraciclo[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]heptacosa-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-deceno.

Ejemplo 2. Formación de la sal citrato

10 Se suspendió el Compuesto I (50 mg, 0,106 mmol) en THF o en tolueno (2 mL), y se calentó suavemente a 65°C hasta que se convirtió en una solución límpida. Se trató después la solución con 1 equivalente de ácido cítrico, se calentó a 65°C durante una hora y se enfrió lentamente hasta 5°C durante la noche para facilitar la cristalización. Los cristales formados de este modo se aislaron después por filtración.

Ejemplo 3. Formación de la sal citrato

15 Se suspendió el Compuesto I (50 mg, 0,106 mmol) en THF (2 mL), y se calentó suavemente a 65°C hasta que se convirtió en una solución límpida. Se trató después la solución con 1 equivalente de ácido cítrico (como disolución en agua), se calentó a 90°C durante una hora y se enfrió lentamente hasta 5°C durante la noche para facilitar la cristalización. Los cristales formados de este modo se aislaron después por filtración.

Ejemplo 4. Análisis térmico gravimétrico y calorimetría diferencial de barrido

20 Las muestras de ambas sales, hidrocioruro (comparativo) y citrato, se sometieron a análisis térmico gravimétrico y a calorimetría diferencial de barrido en las siguientes condiciones. Los datos de la DSC se recogieron en un instrumento Q2000 de TA Instruments equipado con un automuestreador de 50 posiciones. Se calibró el instrumento en cuanto a calibración de energía y temperatura utilizando indio certificado. Típicamente, se calentaron 0,5-3 mg de cada muestra, en un crisol de aluminio con un agujerito, a 10°C.min⁻¹ de 25°C a 270°C.

25 Se mantuvo sobre la muestra una purga de nitrógeno de 50 ml.min⁻¹. El software de control del instrumento fue Thermal Advantage v4.6.6 y se analizaron los datos utilizando Universal Analysis v4.3A. Alternativamente, los datos de DSC se recogieron sobre un instrumento Mettler DSC 823e equipado con un automuestreador de 50 posiciones. Se calibró el instrumento en cuanto a energía y temperatura utilizando indio certificado. Típicamente se cargaron 0,5-3 mg de cada muestra, en un crisol de aluminio con un agujerito, y se calentaron a 10°C.min⁻¹ desde 25°C hasta 270°C. Se mantuvo sobre la muestra una purga de nitrógeno de 50 ml.min⁻¹. El software de control del instrumento y de análisis de los datos fue STARe v9.01.

35 Se recogieron los datos de TGA en un instrumento Q500 TGA de TA Instruments, equipado con un automuestreador de 16 posiciones. Se calibró el instrumento en cuanto a temperatura utilizando Alumel certificado. Típicamente se cargaron 5-30 mg de cada muestra, en un crisol de platino y un crisol de aluminio para DSC pre-tarados, y se calentaron a 10°C.min⁻¹ desde temperatura ambiente hasta 300°C. Se mantuvo sobre la muestra una purga de nitrógeno de 60 ml.min⁻¹. El software de control del instrumento fue Thermal Advantage v4.6.6 y los datos se analizaron utilizando Universal Analysis v4.3A. Alternativamente, los datos de TGA se recogieron sobre un instrumento Mettler TGA/SDTA 851e equipado con un automuestreador de 34 posiciones. Se calibró el instrumento en cuanto a temperatura utilizando indio certificado. Típicamente se cargaron 5-30 mg de cada muestra, en un crisol de aluminio pre-pesado, y se calentaron a 10°C.min⁻¹ desde temperatura ambiente hasta 300°C. Se mantuvo sobre la muestra una purga de nitrógeno de 50 ml.min⁻¹. El software de control del instrumento y de análisis de los datos fue STARe v9.01. Los resultados de los barridos se muestran en las figuras descritas anteriormente.

Ejemplo 5. Análisis de difracción de rayos X

45 Las muestras de ambas sales, hidrocioruro (comparativo) y citrato, se sometieron a difracción de rayos X para determinar la imagen característica de difracción de rayos X. Las condiciones usadas fueron las siguientes: las imágenes de difracción de rayos X en polvo se recogieron en un difractómetro Siemens D5000 utilizando radiación Cu K α (40 kV, 40 mA), goniómetro θ - θ , rendijas de divergencia de V20 y rendijas de recepción, un monocromador secundario de grafito y un contador de centelleo. Se comprobó el funcionamiento del instrumento utilizando un estándar de corindón certificado (NIST 1976).

50

Condiciones ambiente

Las muestras tratadas en condiciones ambiente se prepararon como muestras en una placa plana utilizando el polvo tal como se recibió. Aproximadamente 35 mg de la muestra se empaquetaron suavemente en una cavidad cortada en una lámina de silicio pulida, de fondo cero (510). Se hizo rotar la muestra en su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recogida de datos son:

- 5 • Intervalo angular: 2 a $42^\circ 2\theta$
- Tamaño de paso: $0,05^\circ 2\theta$
- Tiempo de recogida: 4 s.paso^{-1} .

10 Alternativamente, las imágenes de difracción de rayos X en polvo se recogieron en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS utilizando radiación Cu $K\alpha$ (40 kV, 40 mA), fase automática XYZ, video-microscopio de láser para auto-posicionamiento de la muestra y un detector de área HiStar bidimensional. La óptica de rayos X consiste en un único espejo multicapas Göbel acoplado con un colimador con agujerito de 0,3 mm. La divergencia del haz, esto es el tamaño efectivo del haz de rayos X sobre la muestra, fue de aproximadamente 4 mm. Se empleó un modo de barrido continuo θ - θ con una distancia de muestra - detector de 20 cm lo que da un intervalo efectivo 2θ de $3,2^\circ$ - $29,7^\circ$. Típicamente la muestra sería expuesta al haz de rayos X durante 120 segundos.

15 Las muestras tratadas en condiciones ambiente se prepararon como muestras en una placa plana utilizando el polvo tal como se recibió, sin pulverización. Aproximadamente 1-2 mg de la muestra se presionó ligeramente sobre un portaobjetos para obtener una superficie plana.

Condiciones no ambiente

20 Las muestras tratadas en condiciones no ambiente se montaron sobre una lámina de silicio con un compuesto conductor del calor. Se calentó entonces la muestra a la temperatura apropiada a aproximadamente $10^\circ\text{C}.\text{min}^{-1}$ y posteriormente se mantuvo isotérmicamente durante aproximadamente 2 minutos antes de que se iniciara la recogida de datos.

Las imágenes de difracción de rayos X para las sales citrato se muestran en las figuras presentadas anteriormente.

Ejemplo 6. Difracción de rayos X a temperatura variable

25 Con el fin de probar la estabilidad de las muestras de las sales citrato se llevó a cabo la difracción de rayos X a temperatura variable. De este modo, se hizo un barrido de las sales en condiciones de difracción de rayos X a una serie de temperaturas y se determinaron los picos característicos. Los resultados de cada uno de los barridos se muestran en las figuras presentadas anteriormente.

30 Los detalles de las realizaciones específicas descritos en esta invención no se deben considerar como limitaciones. Se pueden hacer distintos equivalentes y modificaciones sin apartarse de la esencia y alcance de esta invención, y se entiende que tales realizaciones equivalentes son parte de esta invención.

REIVINDICACIONES

1. Una sal citrato de 11-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-14,19-dioxa-5,7,26-triaza-tetraciclo[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]heptacos-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-deceno.
- 5 2. Una sal según la reivindicación 1, en donde la sal es cristalina.
3. Una sal según las reivindicaciones 1 o 2, en donde la sal es la sal 1:1.
4. Una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que muestra en la difracción de rayos X un pico en la escala 2-zeta a $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$.
- 10 5. Una sal según la reivindicación 4, que también muestra en la difracción de rayos X picos en la escala 2-zeta a $10,2^\circ \pm 0,5^\circ$ y $15,7^\circ \pm 0,5^\circ$.
6. Una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que muestra en la difracción de rayos X al menos cuatro picos en la escala 2-zeta seleccionados del grupo que consiste en $7,8^\circ \pm 0,5^\circ$, $10,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $15,7^\circ \pm 0,5^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,5^\circ$, $21,4^\circ \pm 0,5^\circ$ y $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$.
- 15 7. Una sal según la reivindicación 6, que muestra en la difracción de rayos X al menos 6 picos en la escala 2-zeta seleccionados del grupo que consiste en $7,8^\circ \pm 0,5^\circ$, $10,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $15,7^\circ \pm 0,5^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,5^\circ$, $21,4^\circ \pm 0,5^\circ$ y $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$.
8. Una sal según la reivindicación 6, que muestra en la difracción de rayos X picos en la escala 2-zeta a $7,8^\circ \pm 0,5^\circ$, $10,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $15,7^\circ \pm 0,5^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,5^\circ$, $21,4^\circ \pm 0,5^\circ$ y $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$.
- 20 9. Una sal según la reivindicación 8, que también muestra en la difracción de rayos X picos en la escala 2-zeta a $10,9^\circ \pm 0,5^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,5^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,5^\circ$, $25,1^\circ \pm 0,5^\circ$, $25,8^\circ \pm 0,5^\circ$ y $27,5^\circ \pm 0,5^\circ$.
10. Una sal según la reivindicación 9, que también muestra en la difracción de rayos X picos en la escala 2-zeta a $7,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,5^\circ$, $18,5^\circ \pm 0,5^\circ$, $18,7^\circ \pm 0,5^\circ$, $20,7^\circ \pm 0,5^\circ$, $23,1^\circ \pm 0,5^\circ$, $24,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $26,2^\circ \pm 0,5^\circ$, $26,9^\circ \pm 0,5^\circ$, $28,7^\circ \pm 0,5^\circ$, $29,3^\circ \pm 0,5^\circ$, $31,0^\circ \pm 0,5^\circ$, $32,4^\circ \pm 0,5^\circ$, $37,3^\circ \pm 0,5^\circ$, $38,6^\circ \pm 0,5^\circ$, $39,9^\circ \pm 0,5^\circ$ y $41,6^\circ \pm 0,5^\circ$.
11. Una composición farmacéutica que comprende una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 25 12. Una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo.
13. Una sal para uso según la reivindicación 12, en donde el trastorno proliferativo es un cáncer.

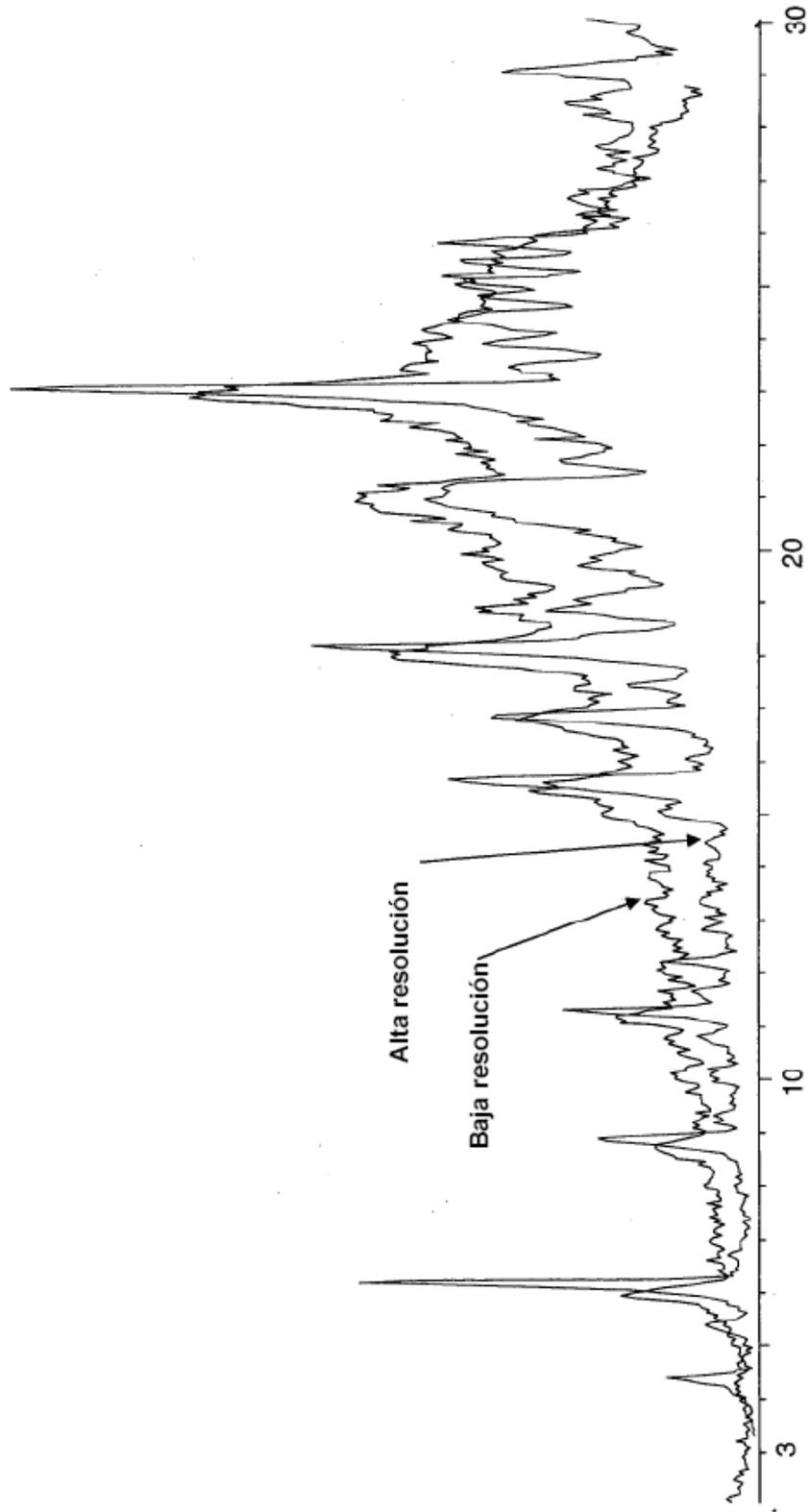


FIG 1

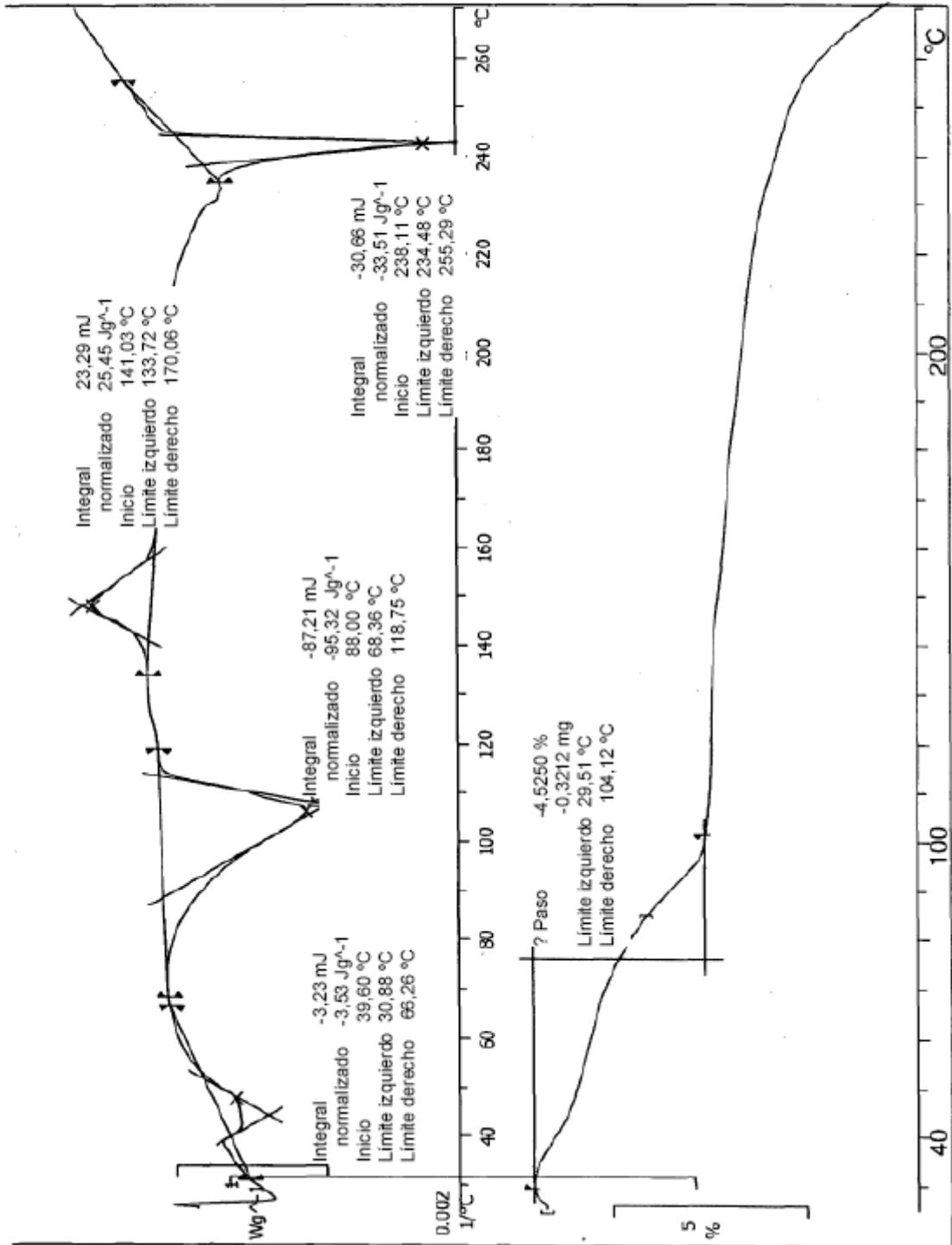


FIG 2

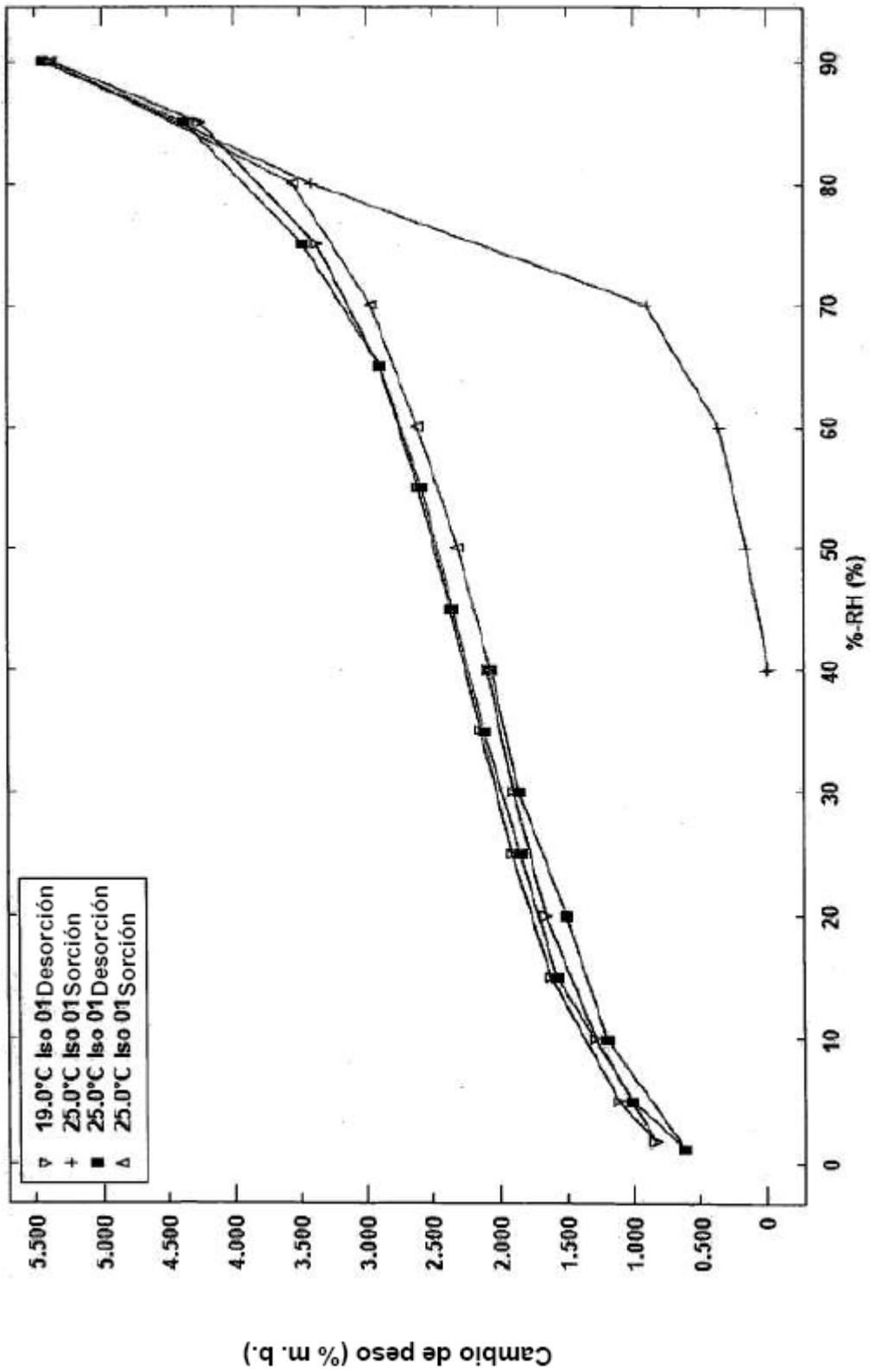


FIG 3

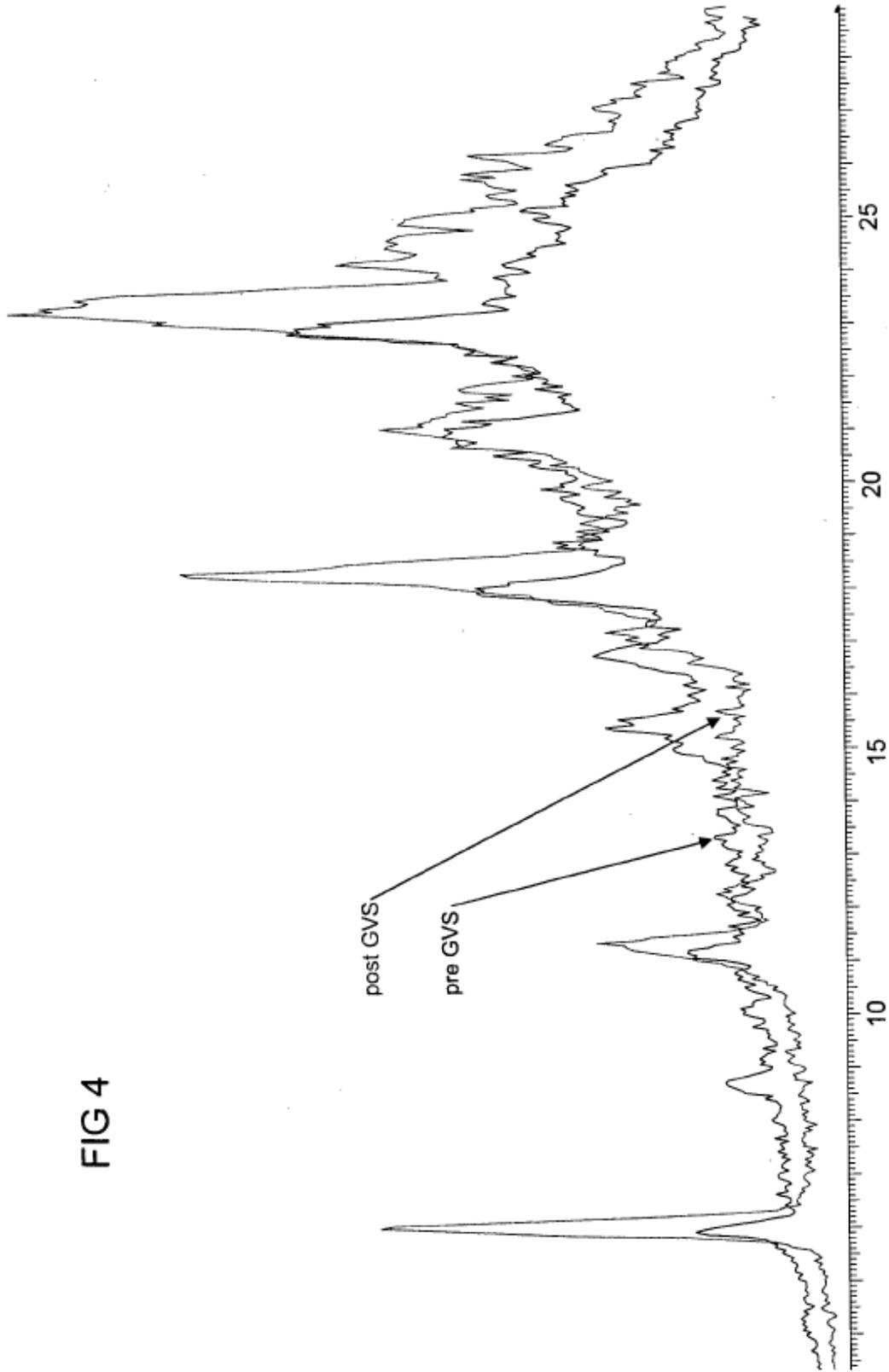


FIG 4

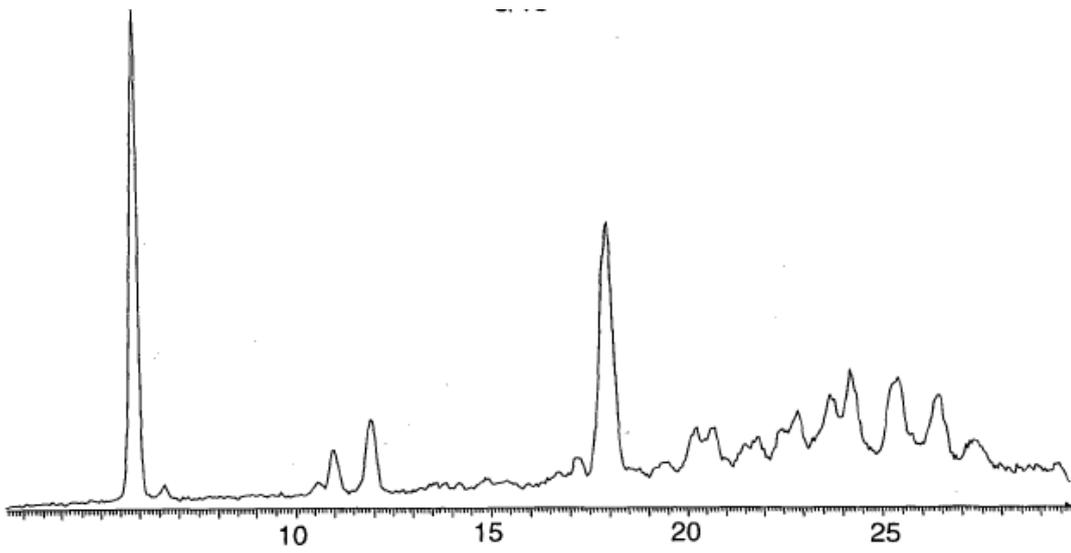


FIG 5

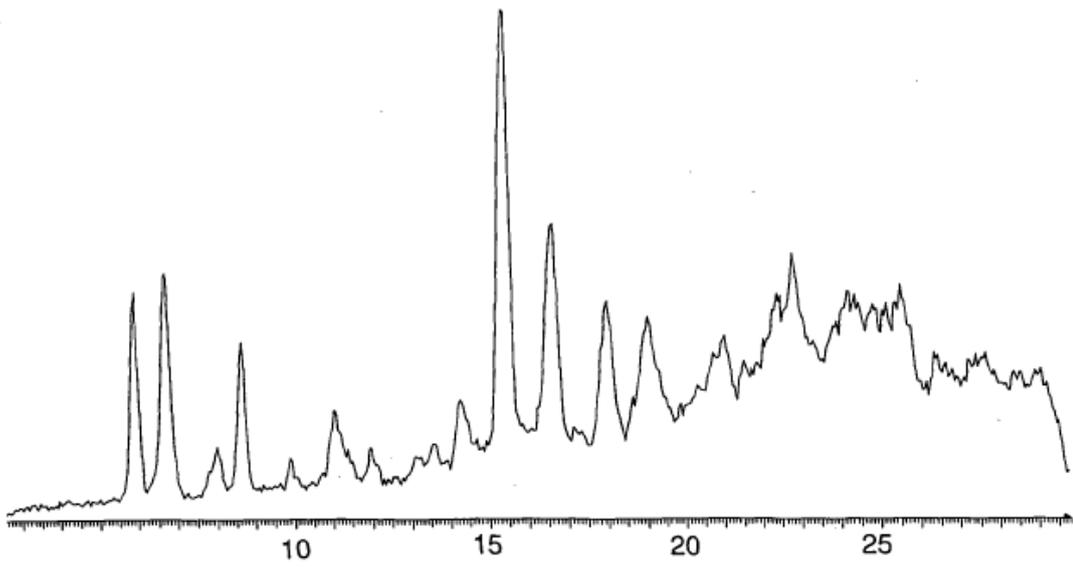


FIG 7

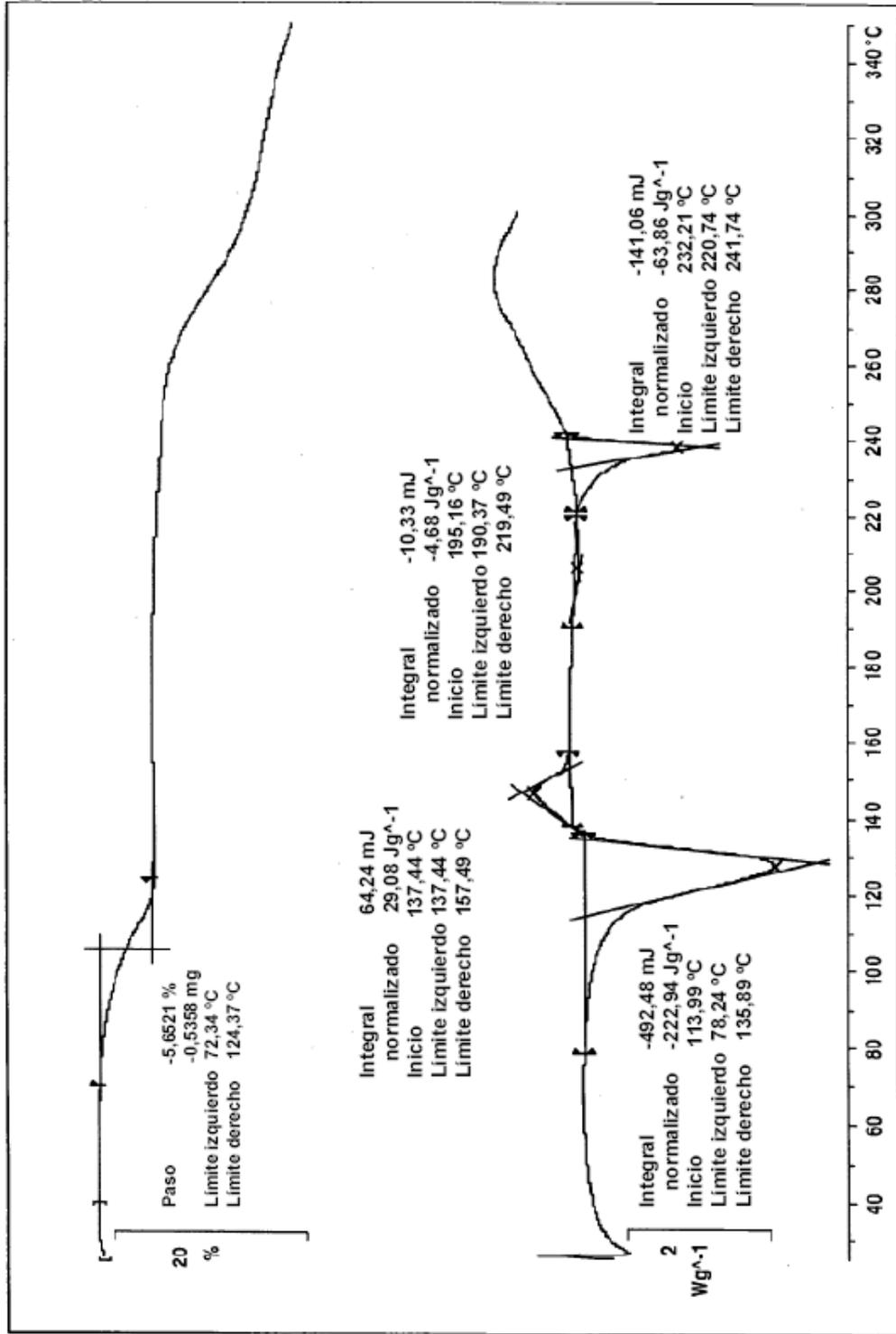


FIG 6

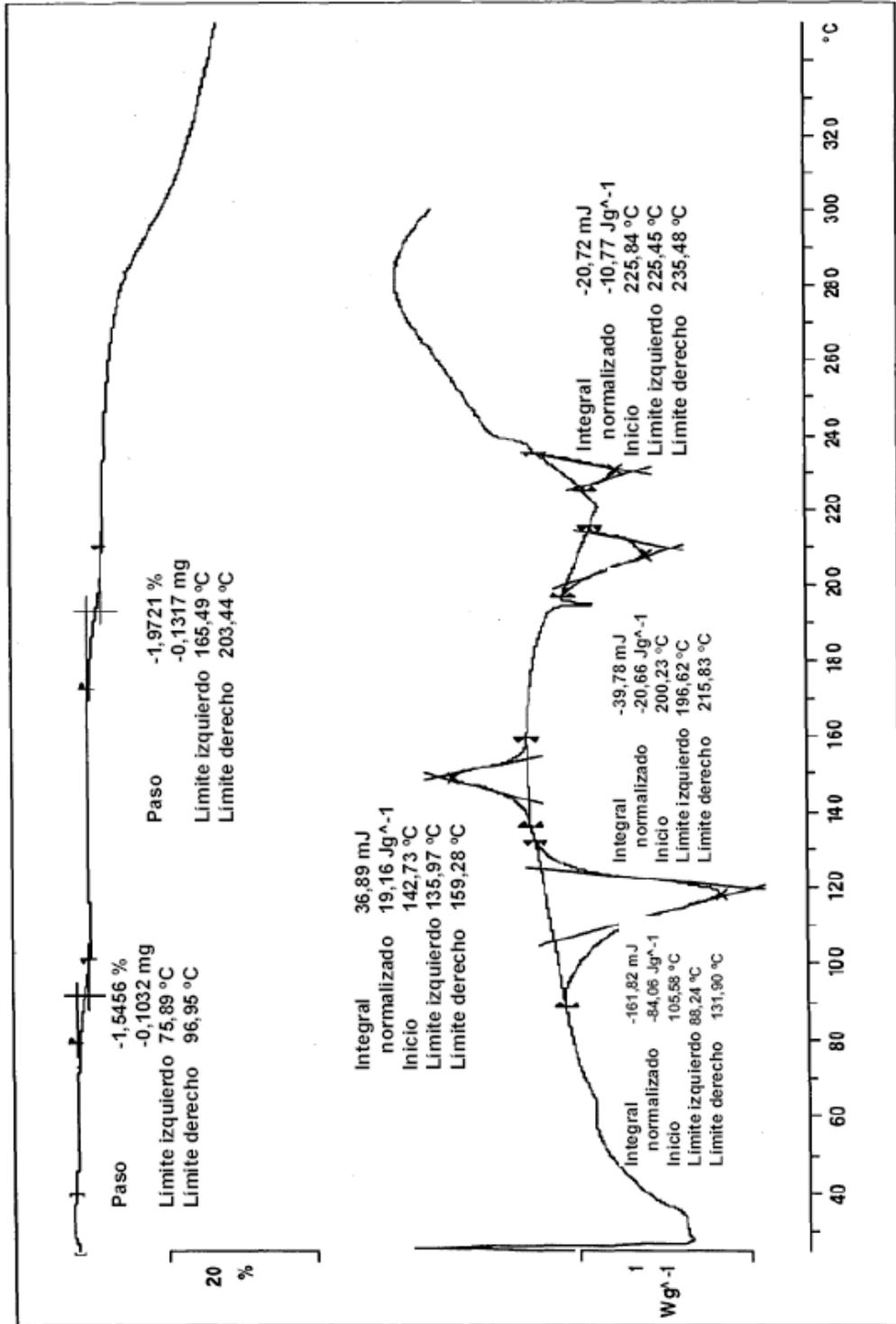


FIG 8

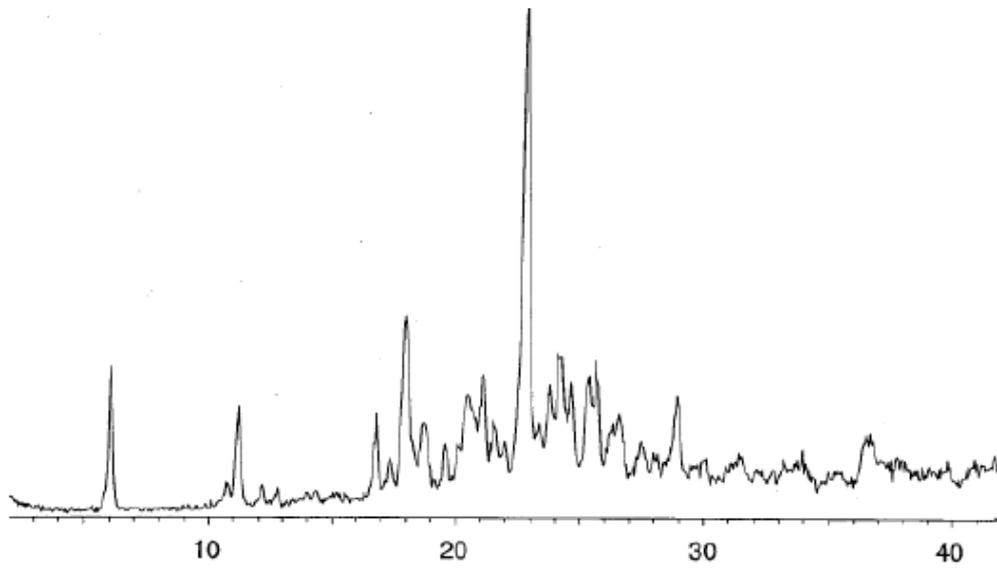


FIG 9

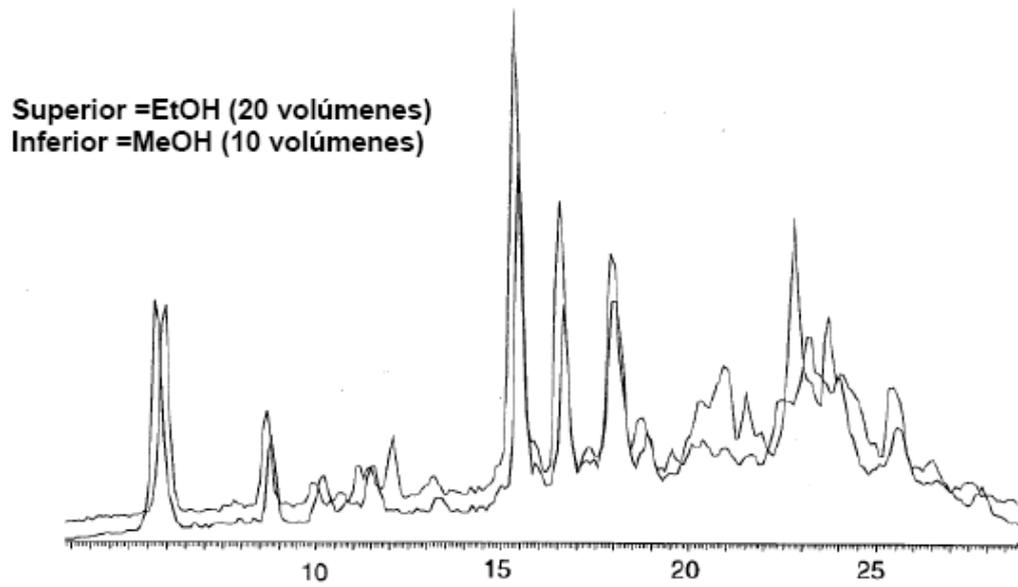


FIG 12

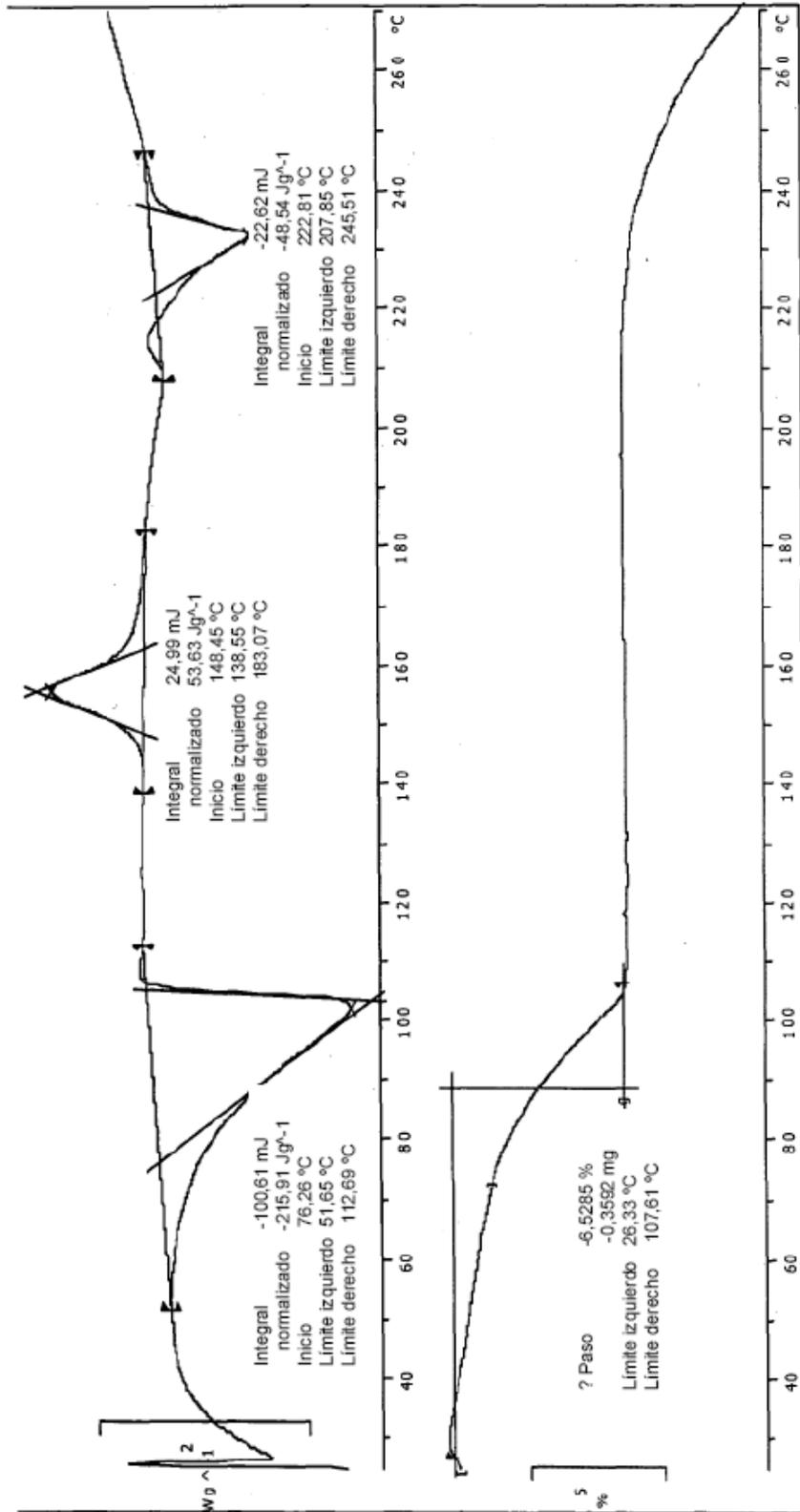


FIG 10

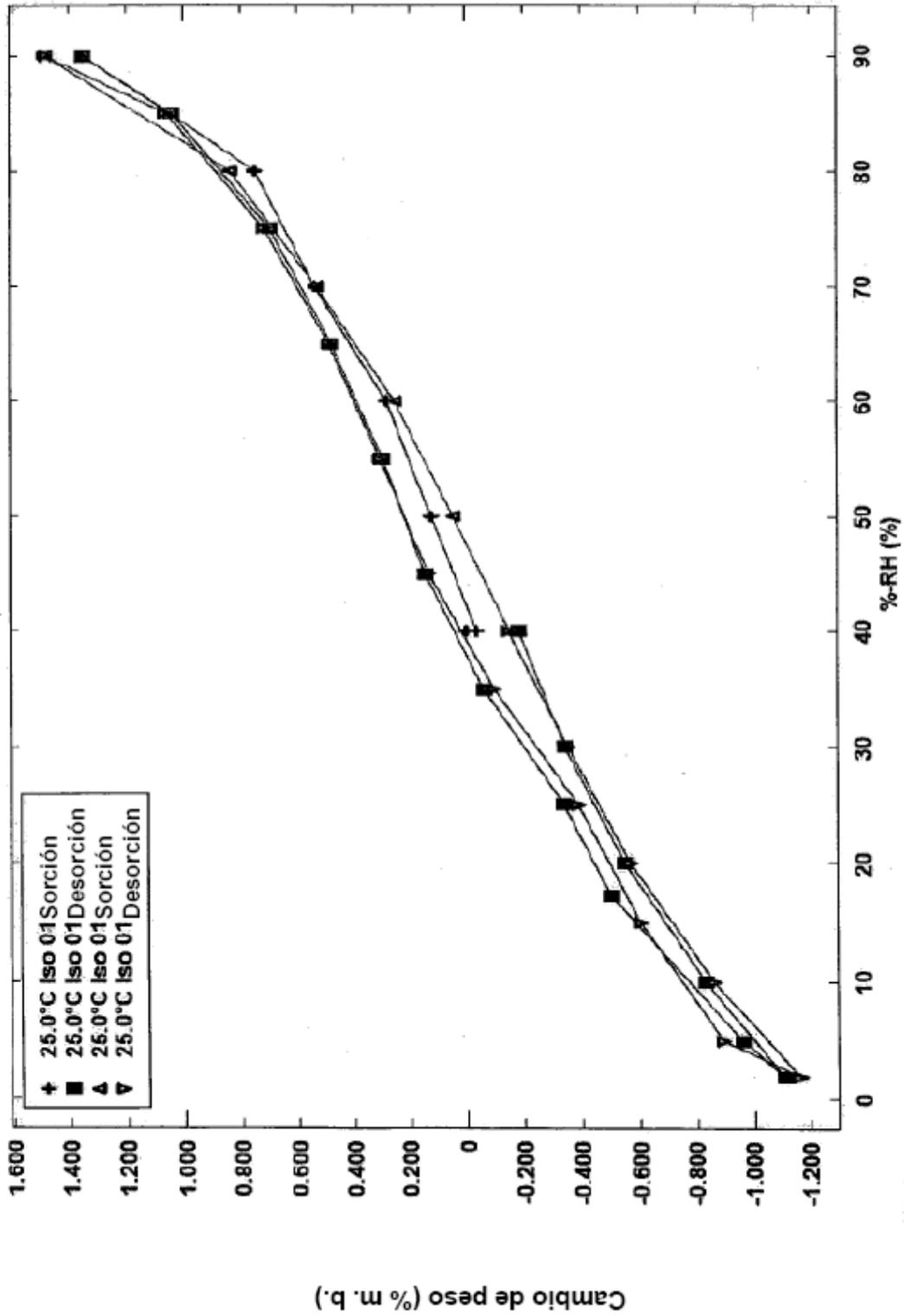


FIG 11

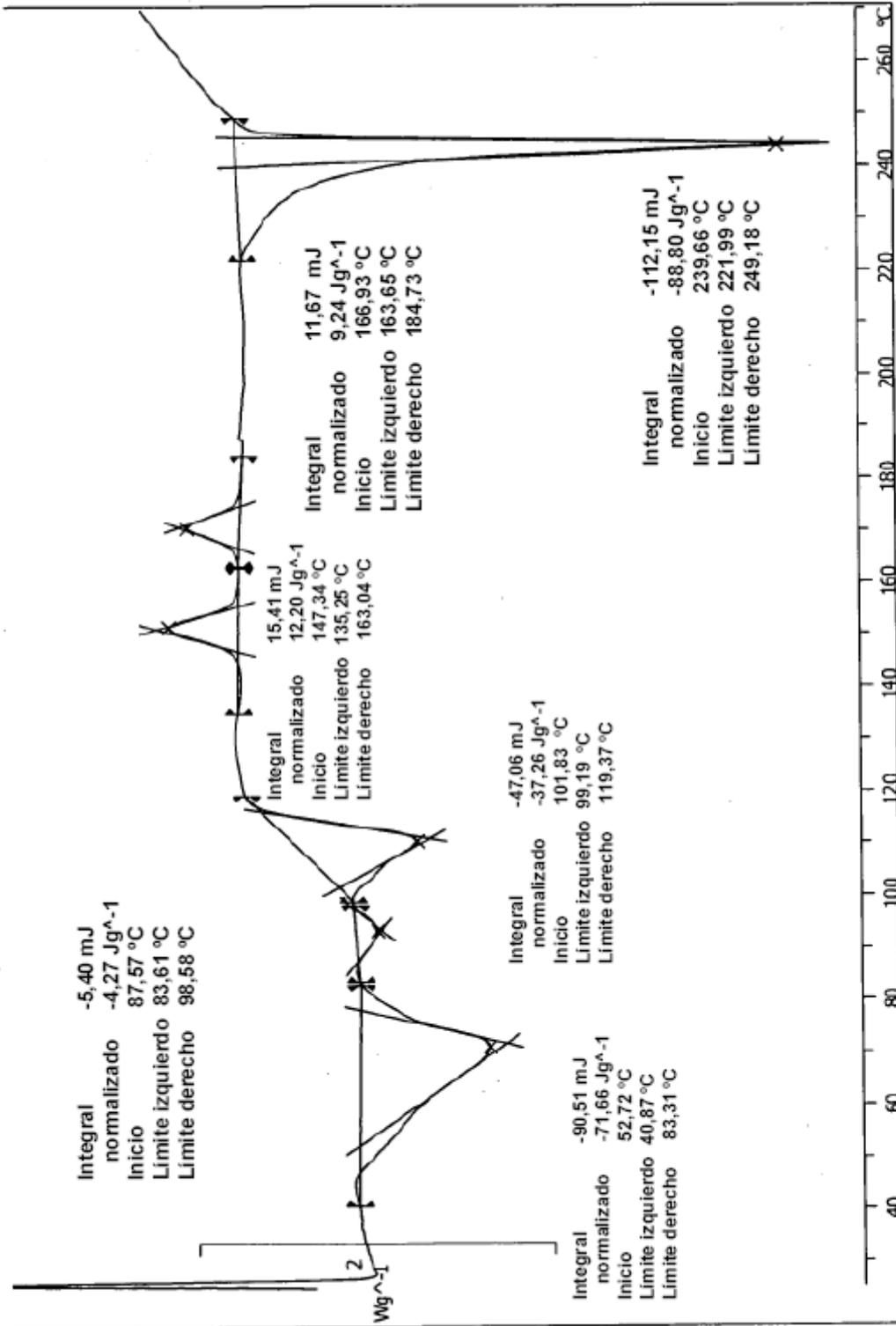
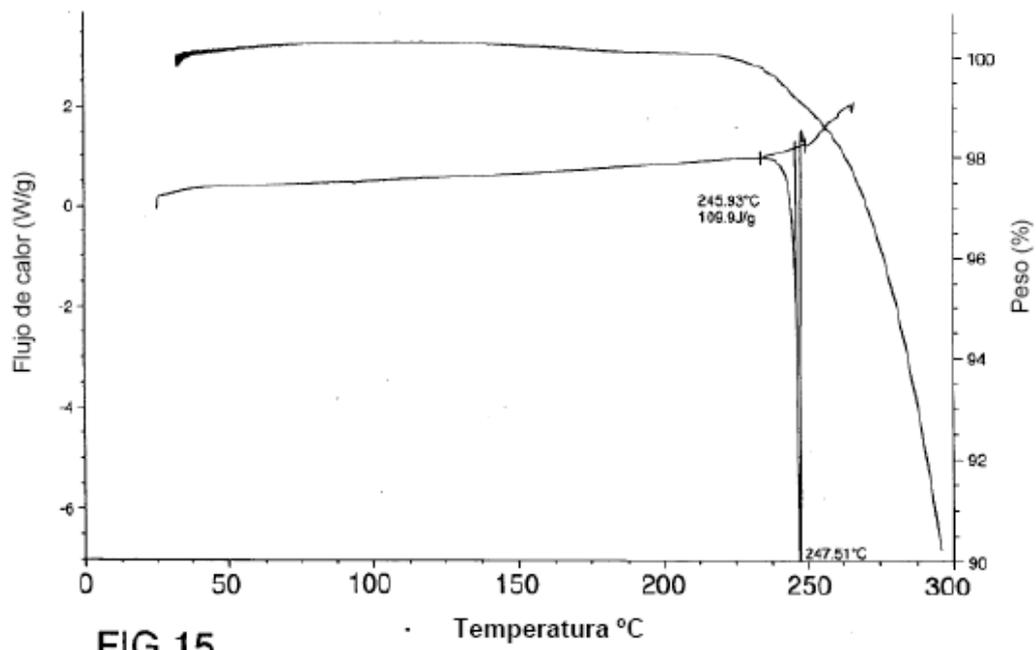
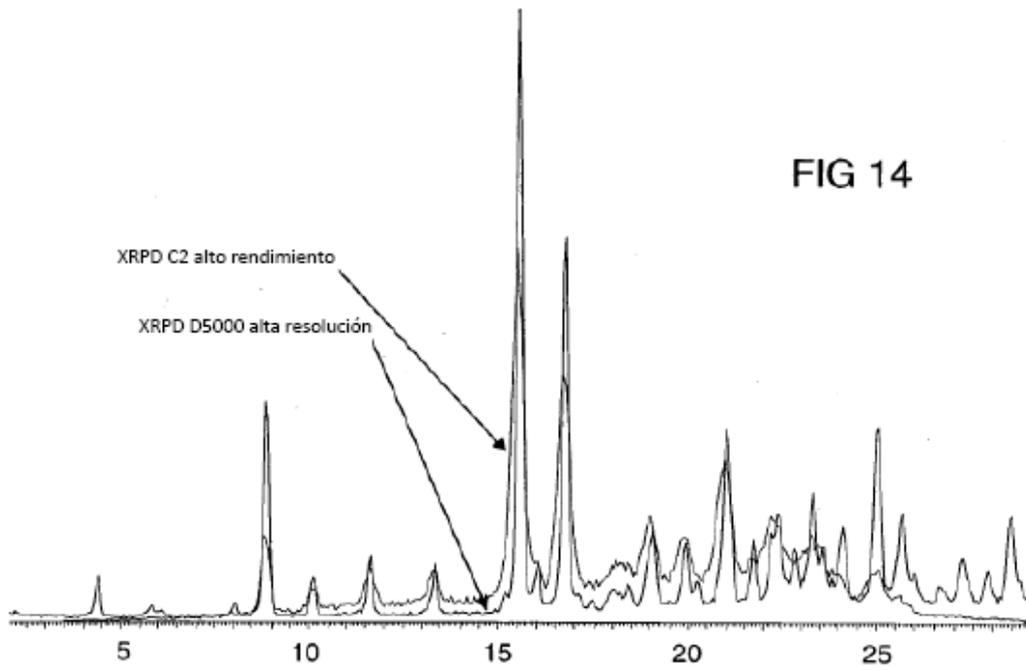


FIG 13



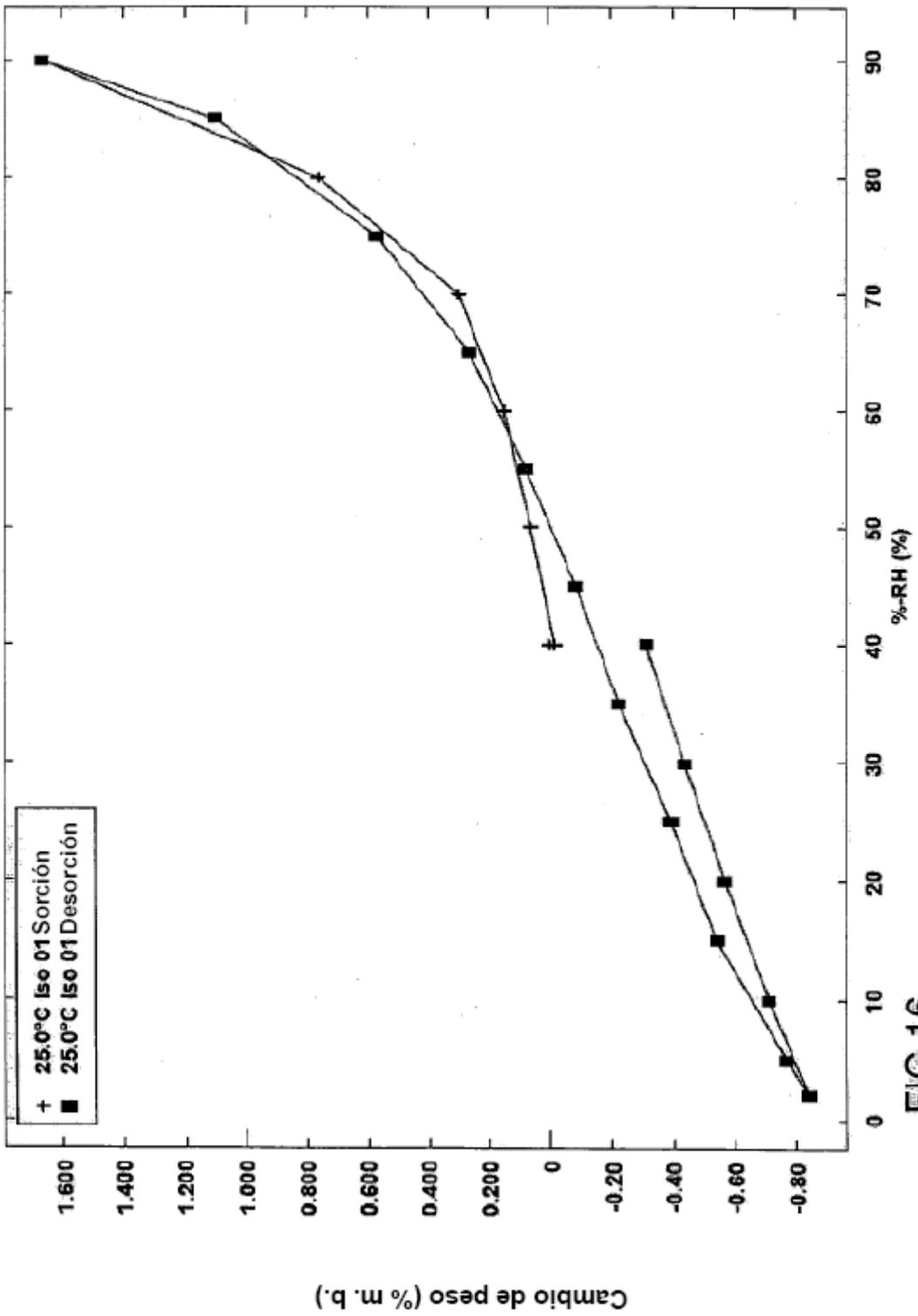


FIG 16

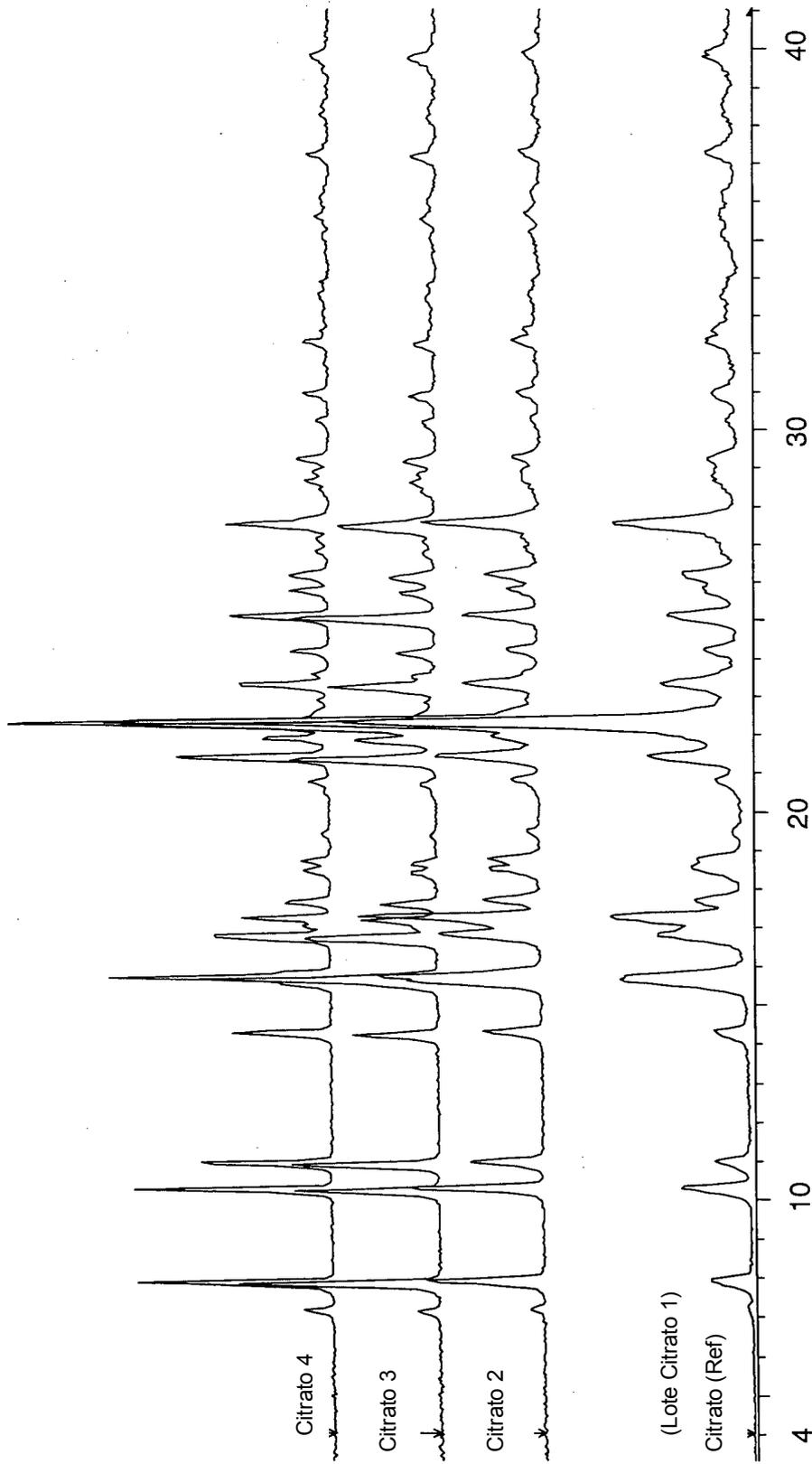


FIG 17

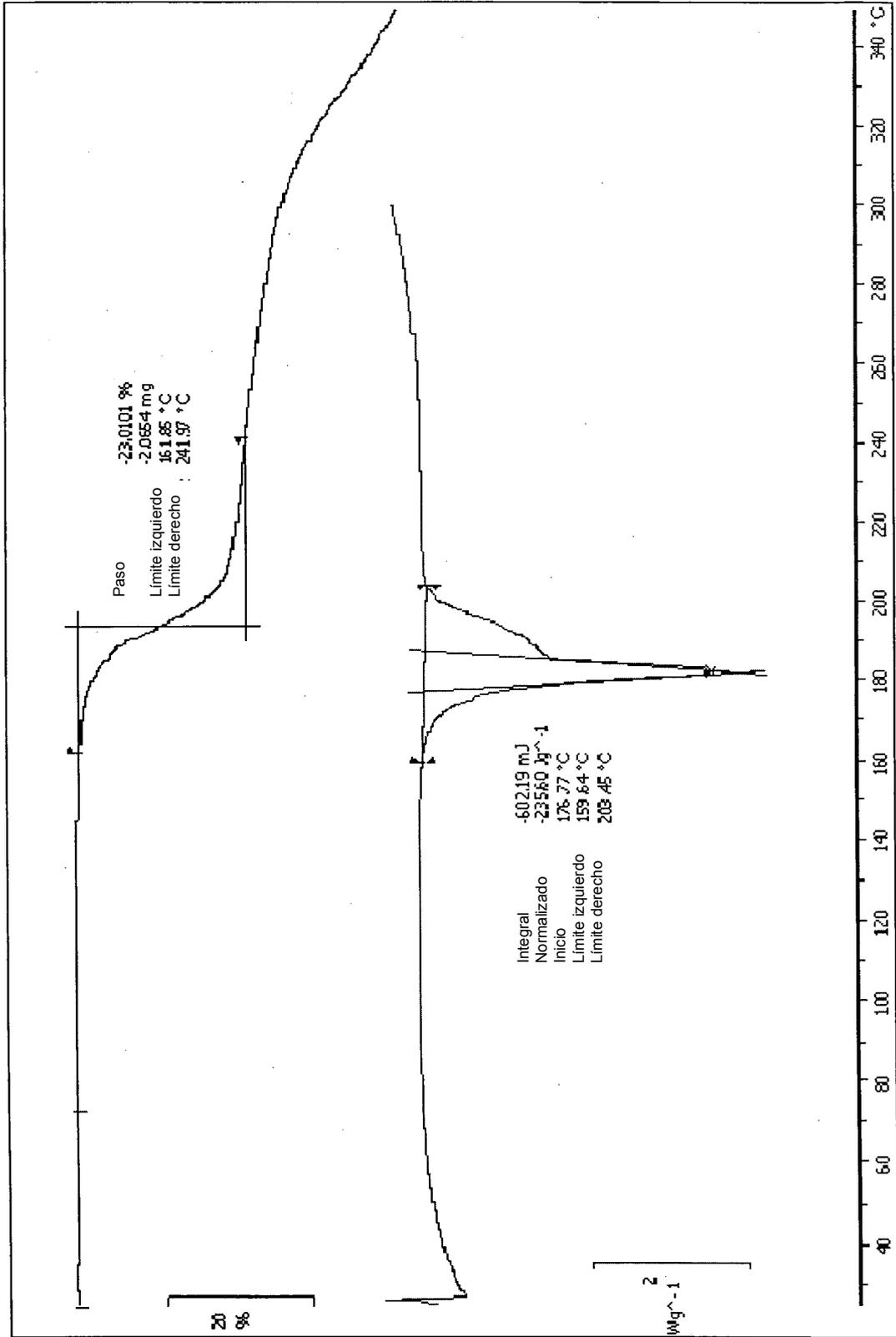


FIG 18

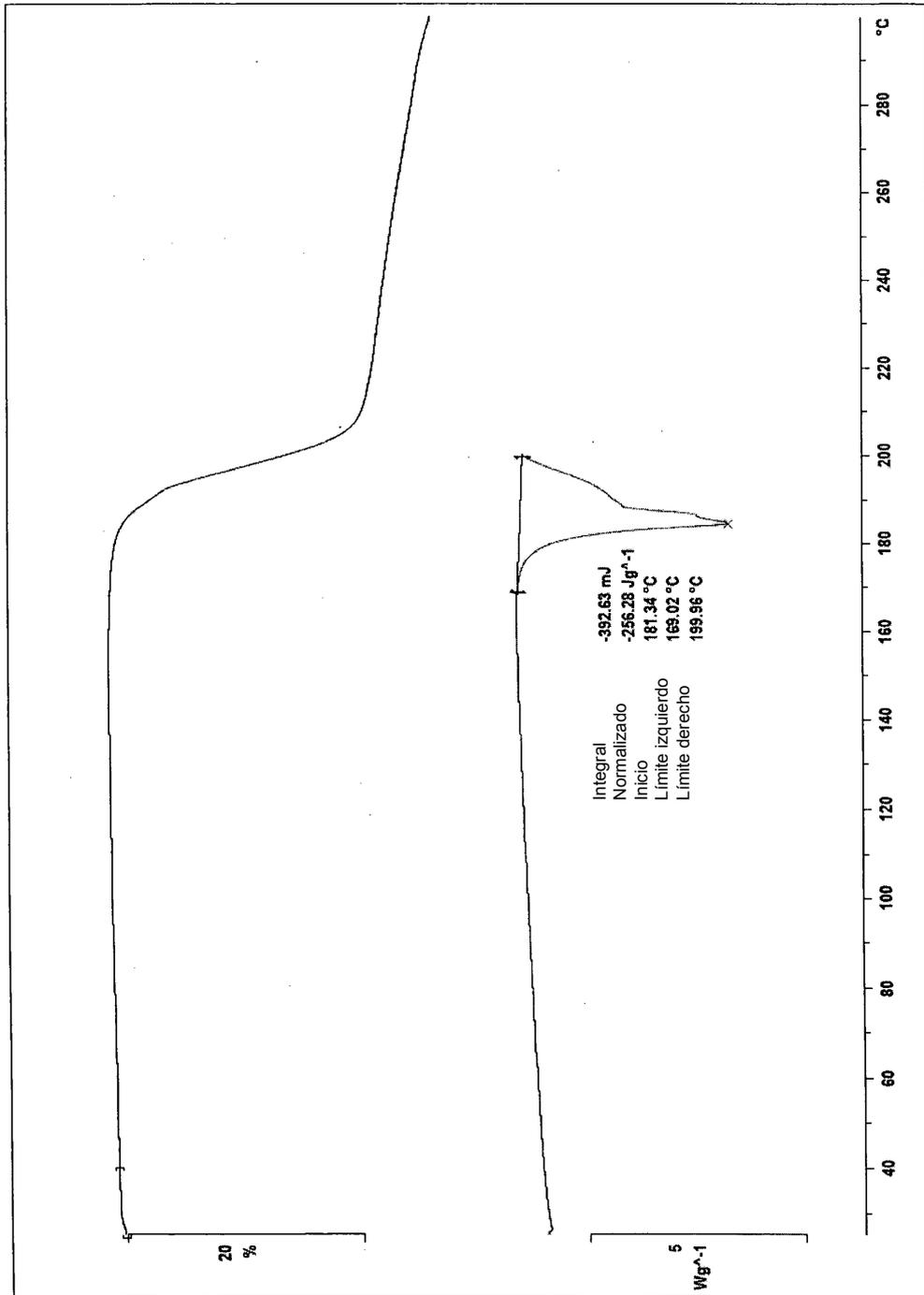


FIG 19

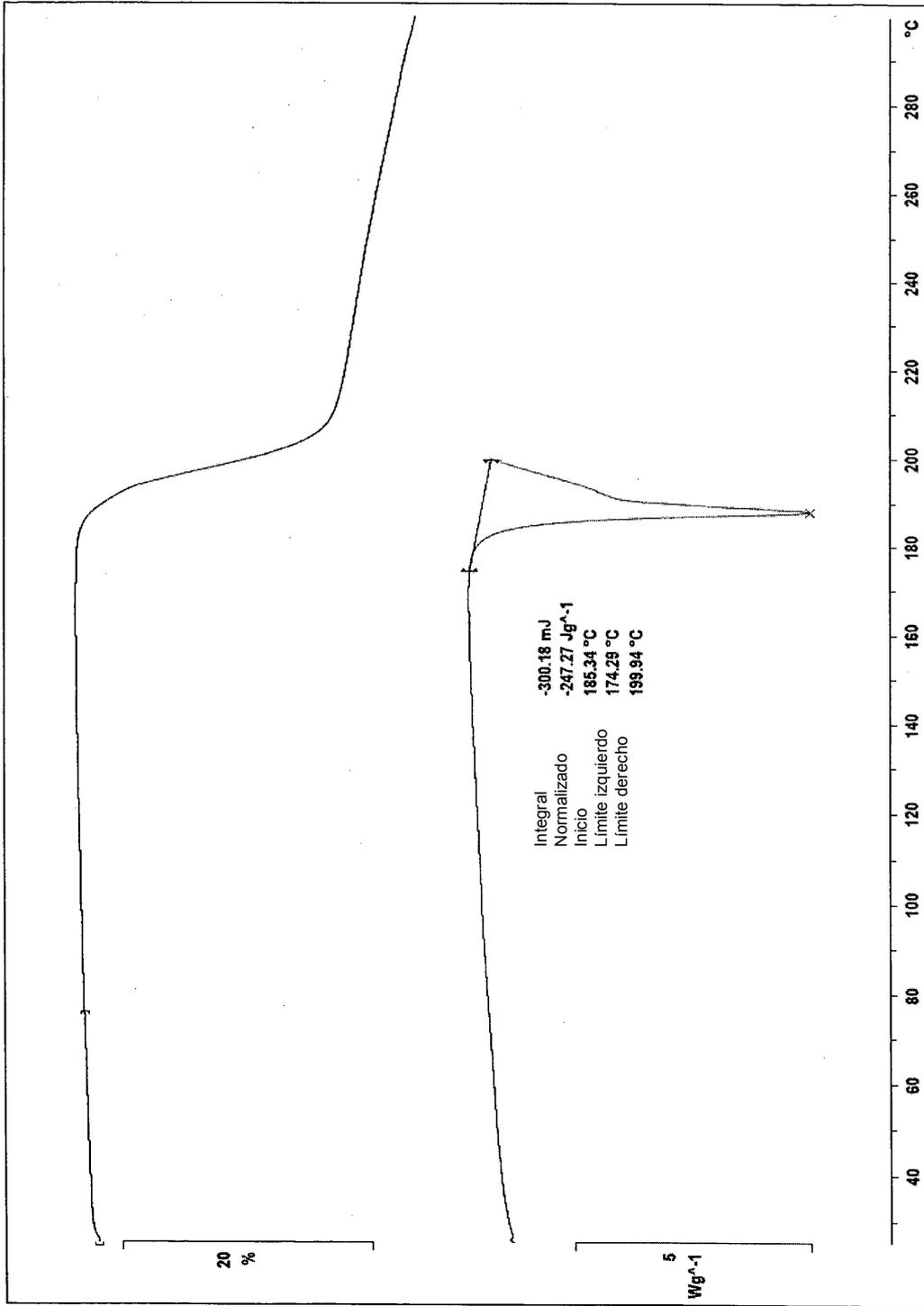


FIG 20

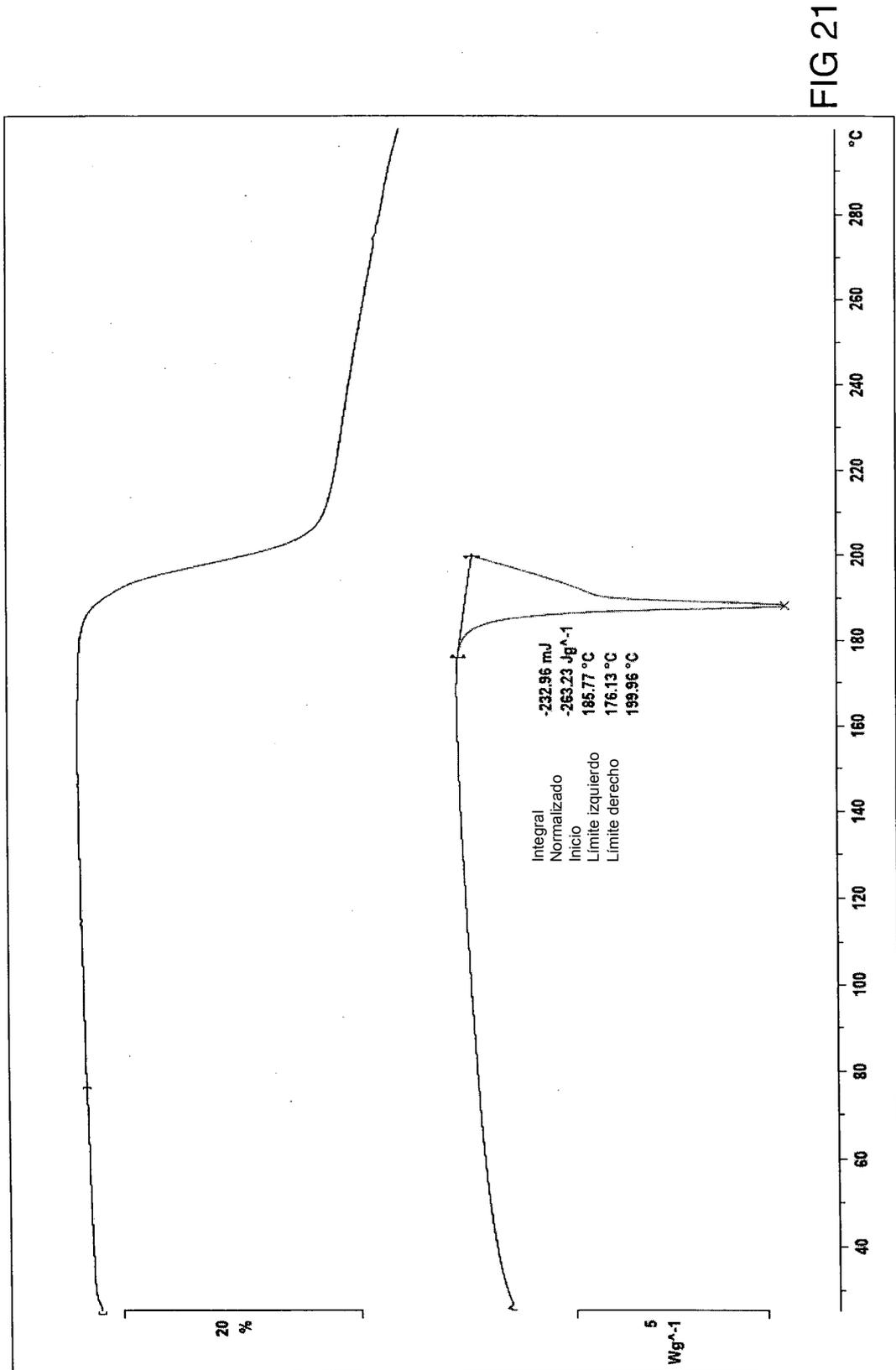


FIG 21

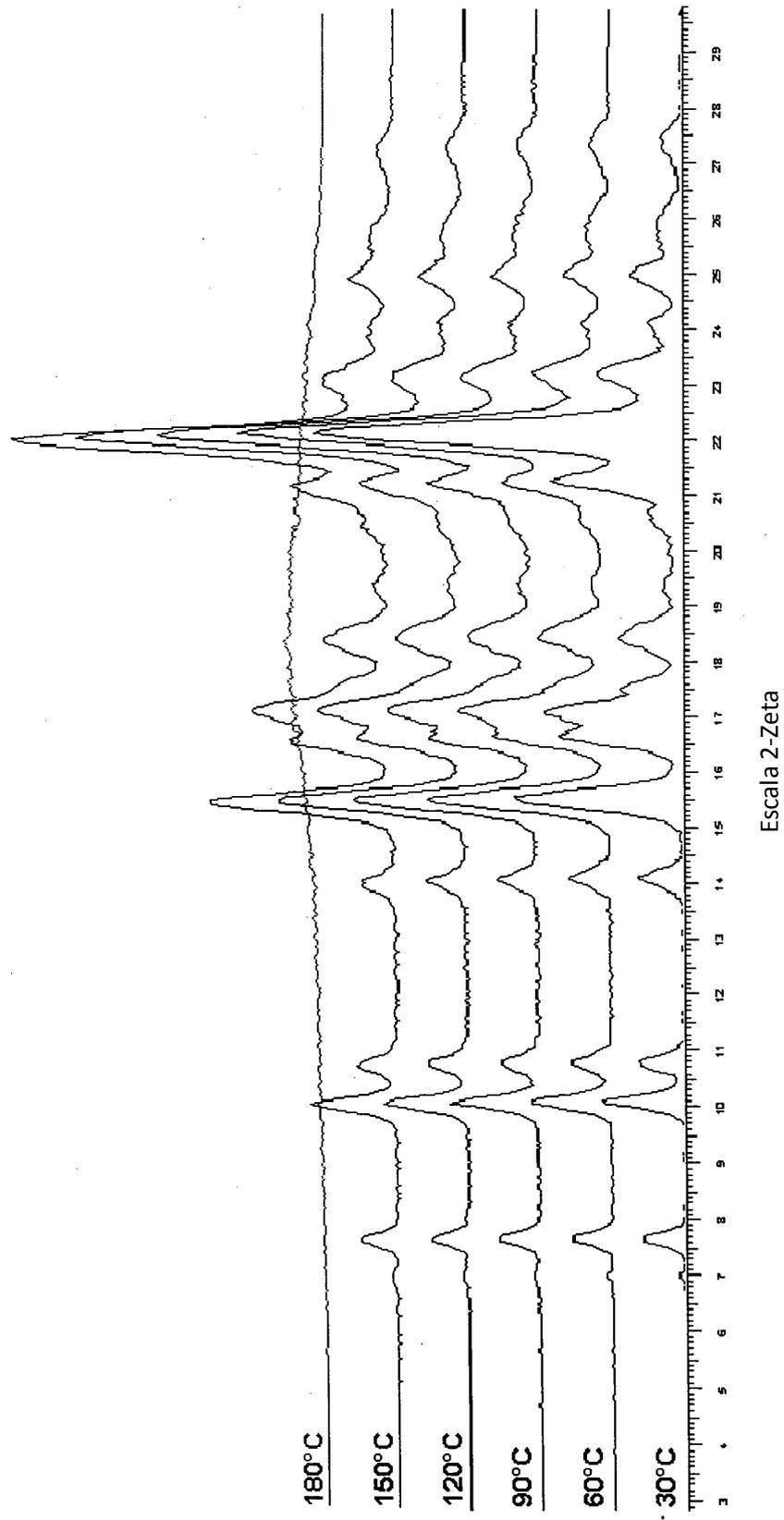


FIG 22

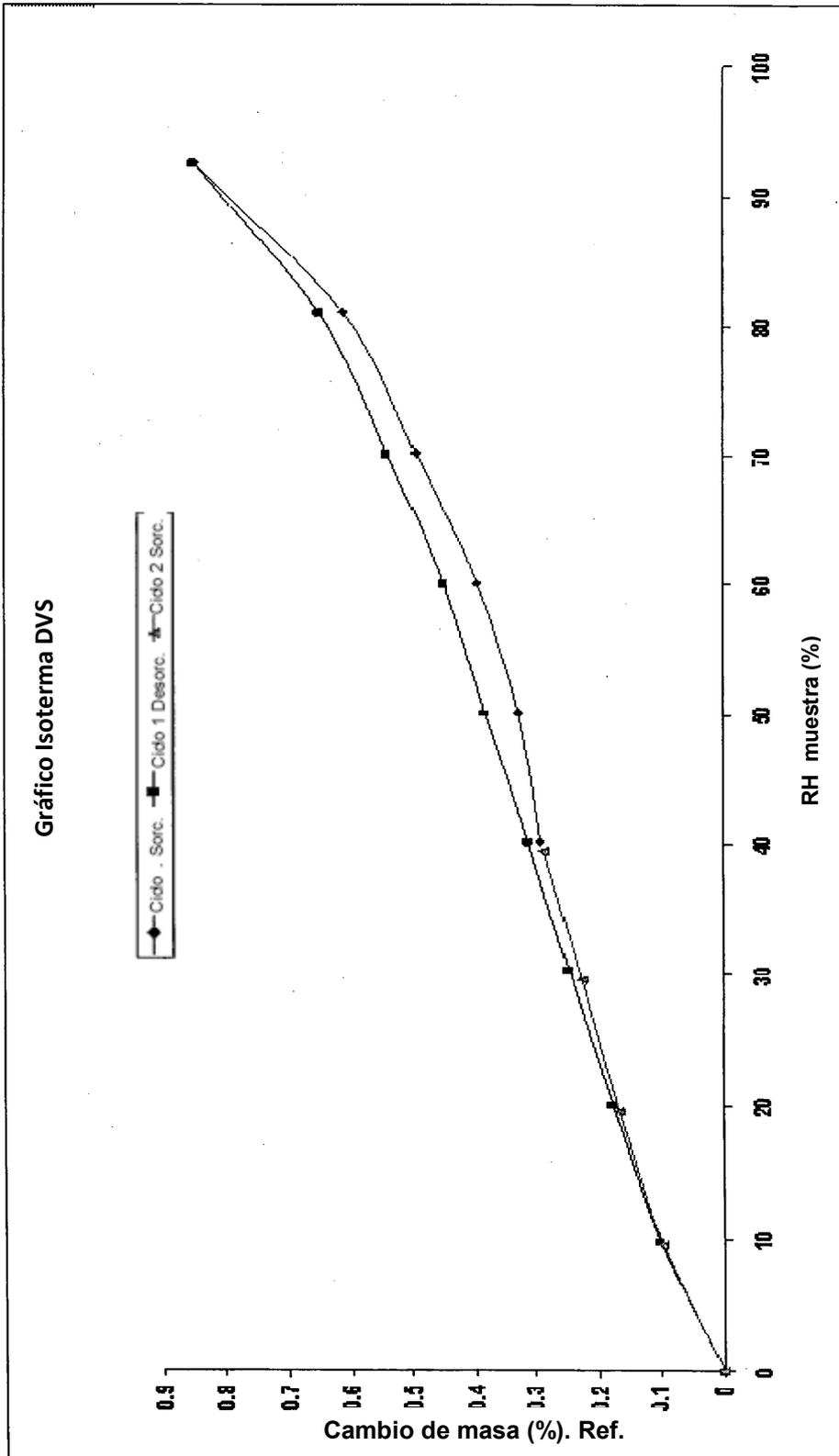


FIG 23

FIG 24

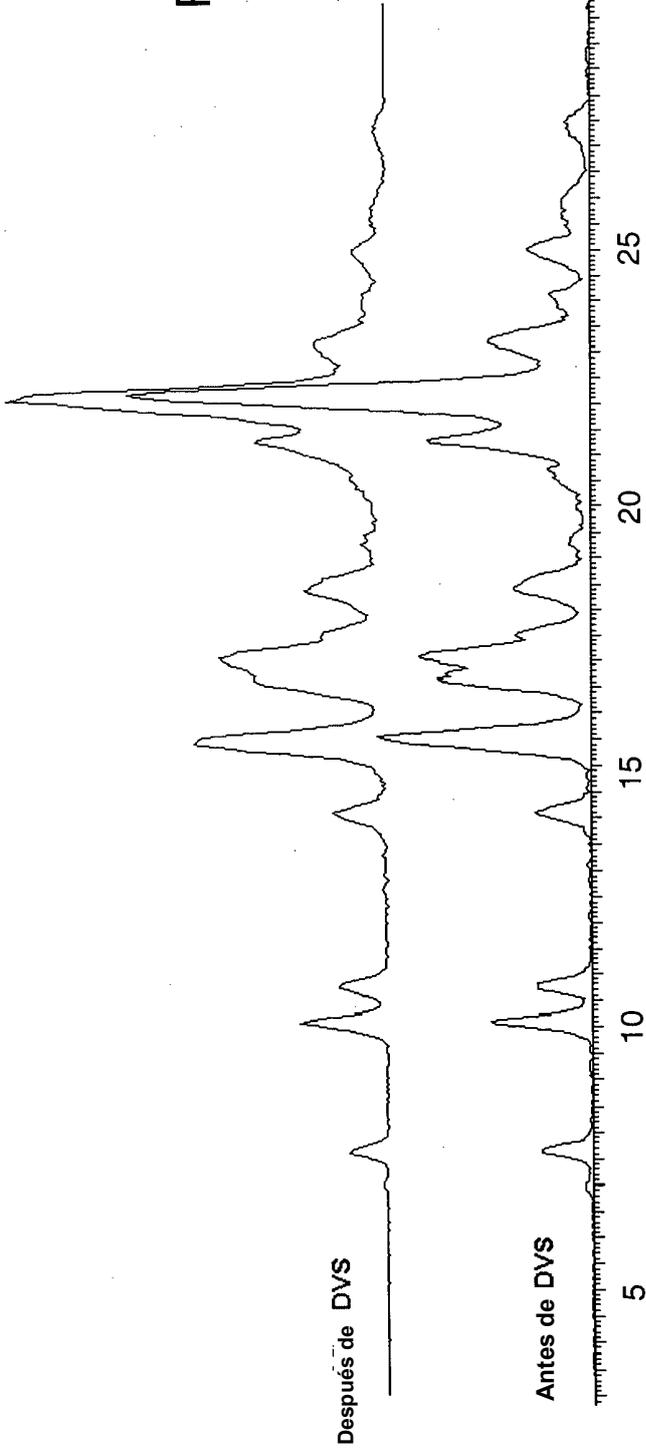
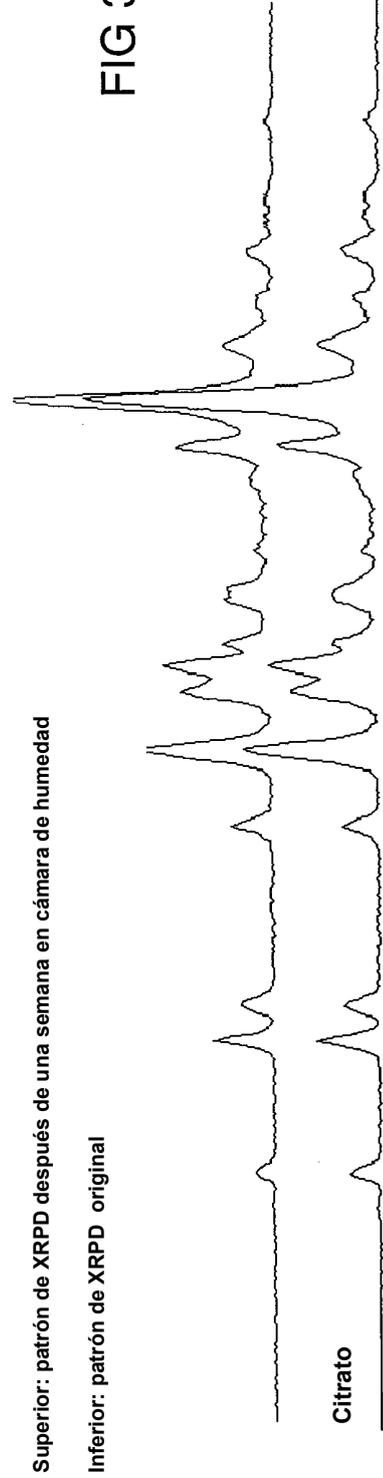
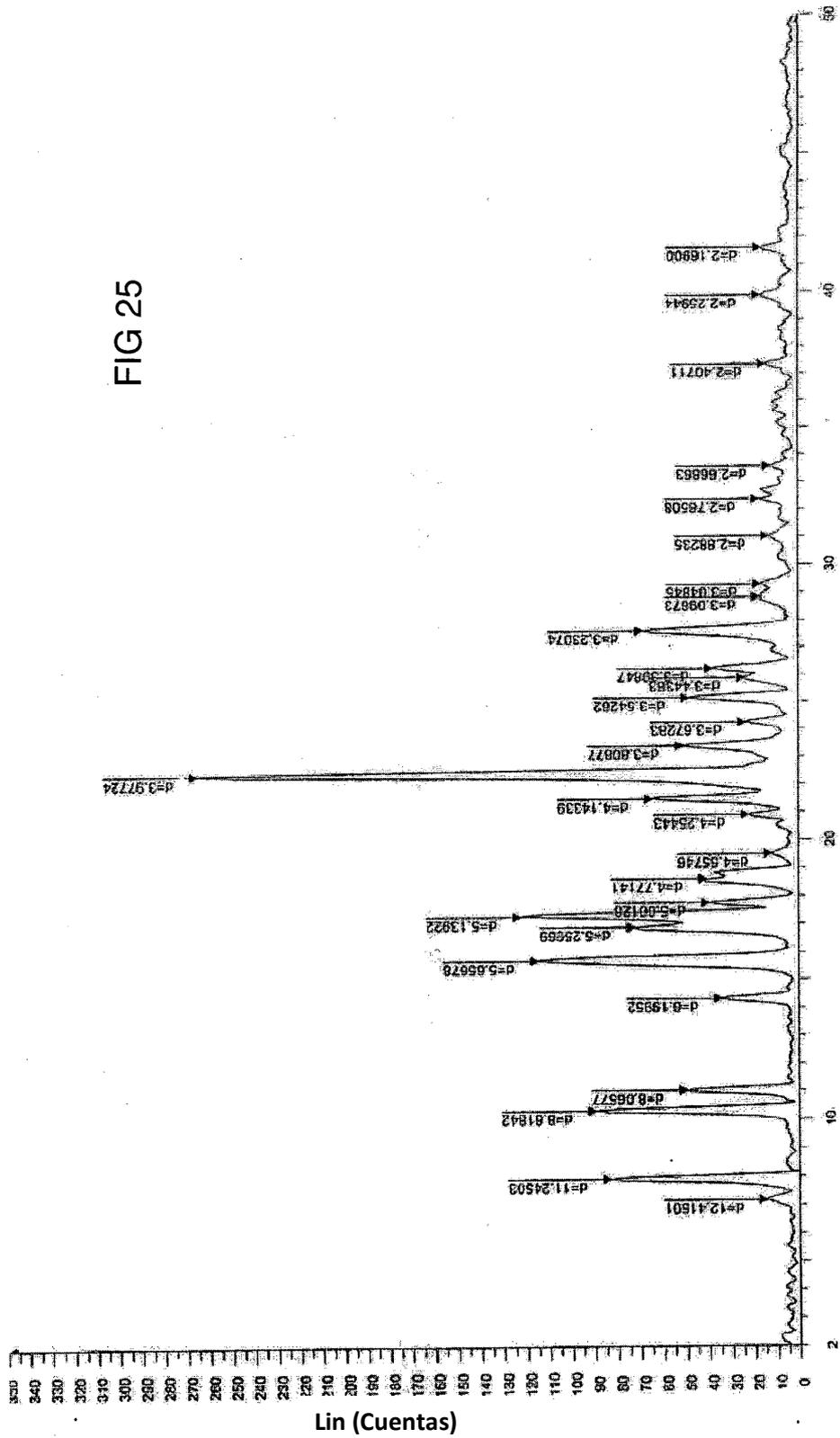


FIG 30





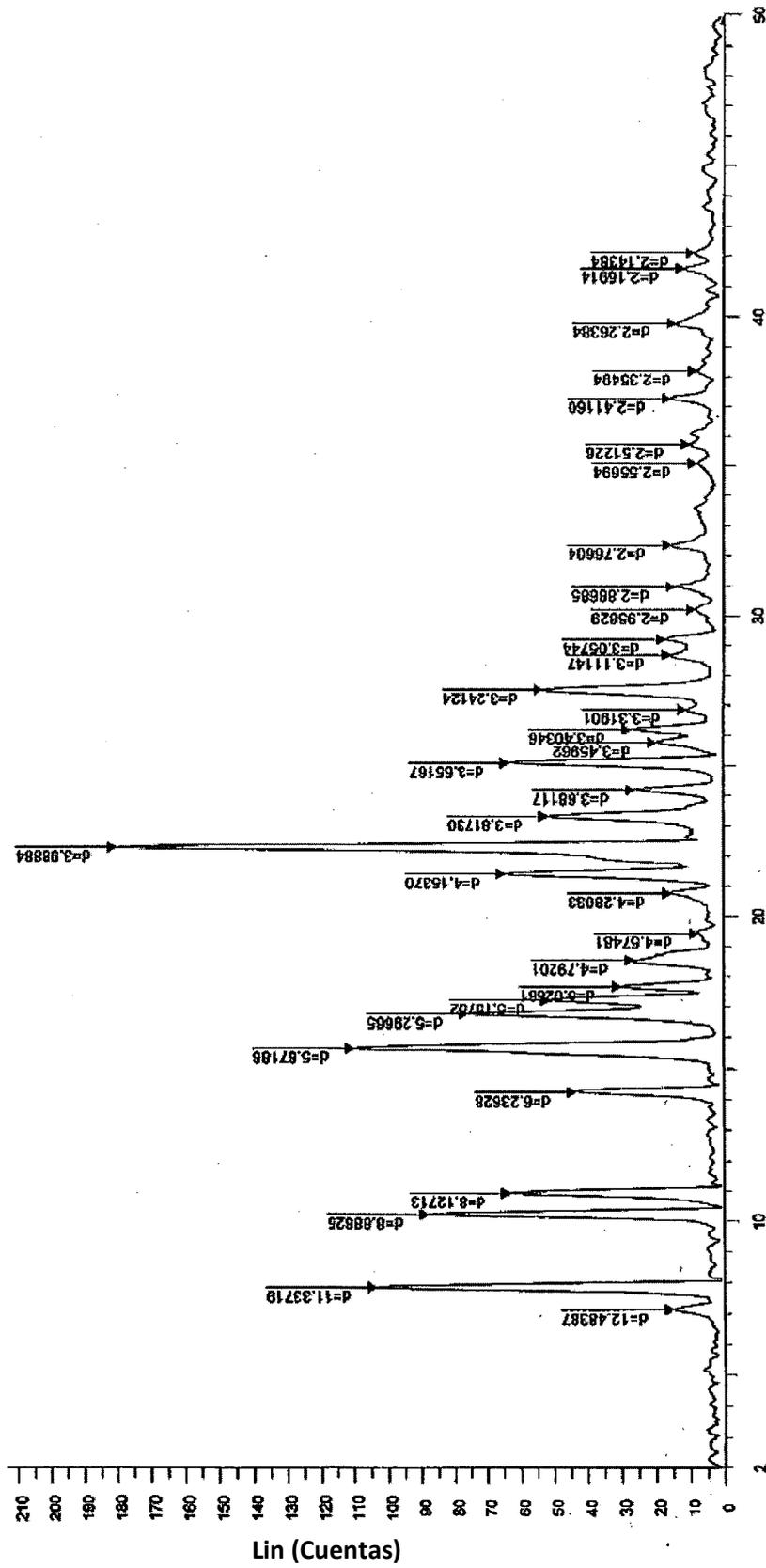


FIG 26

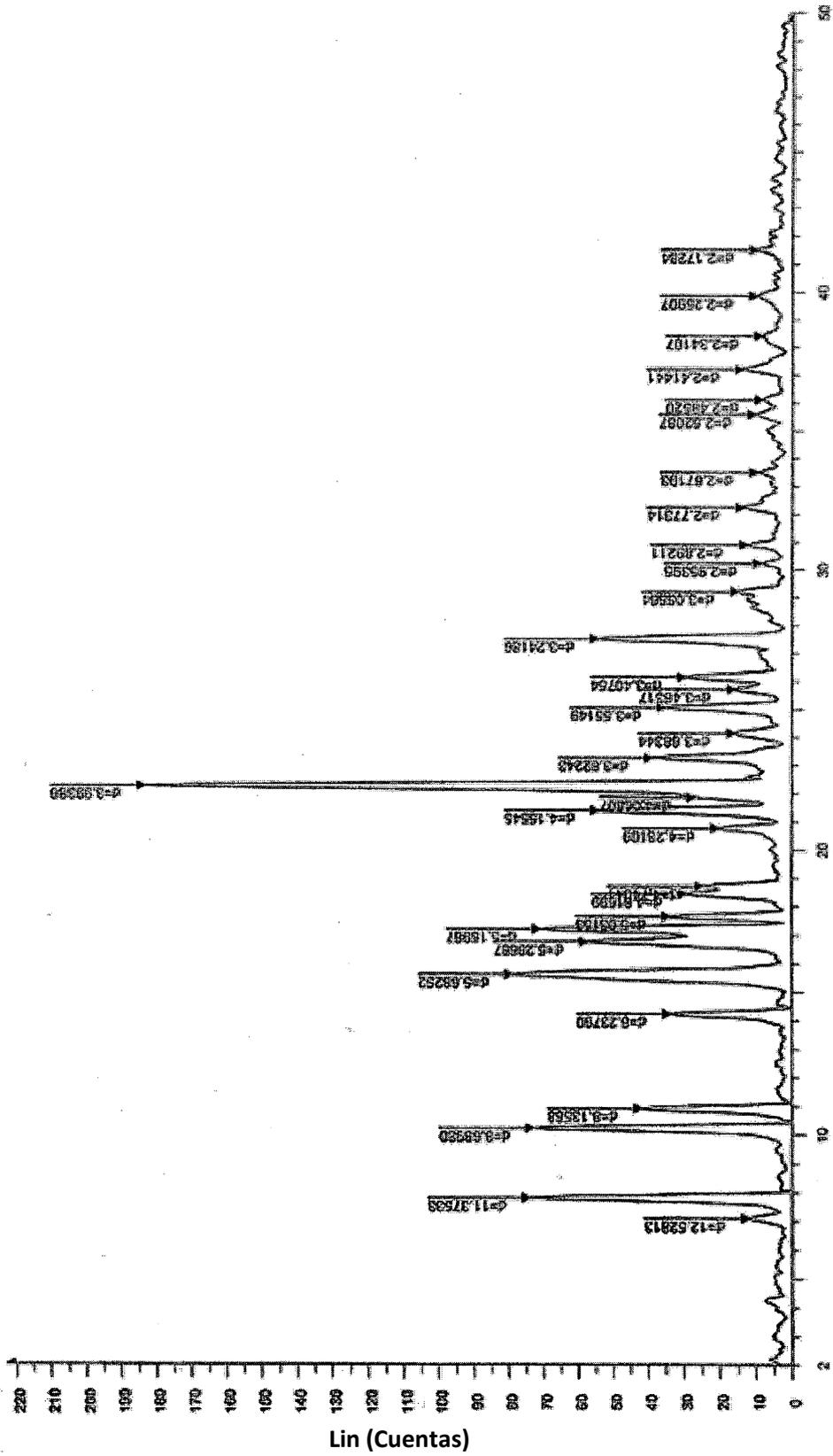


FIG 27

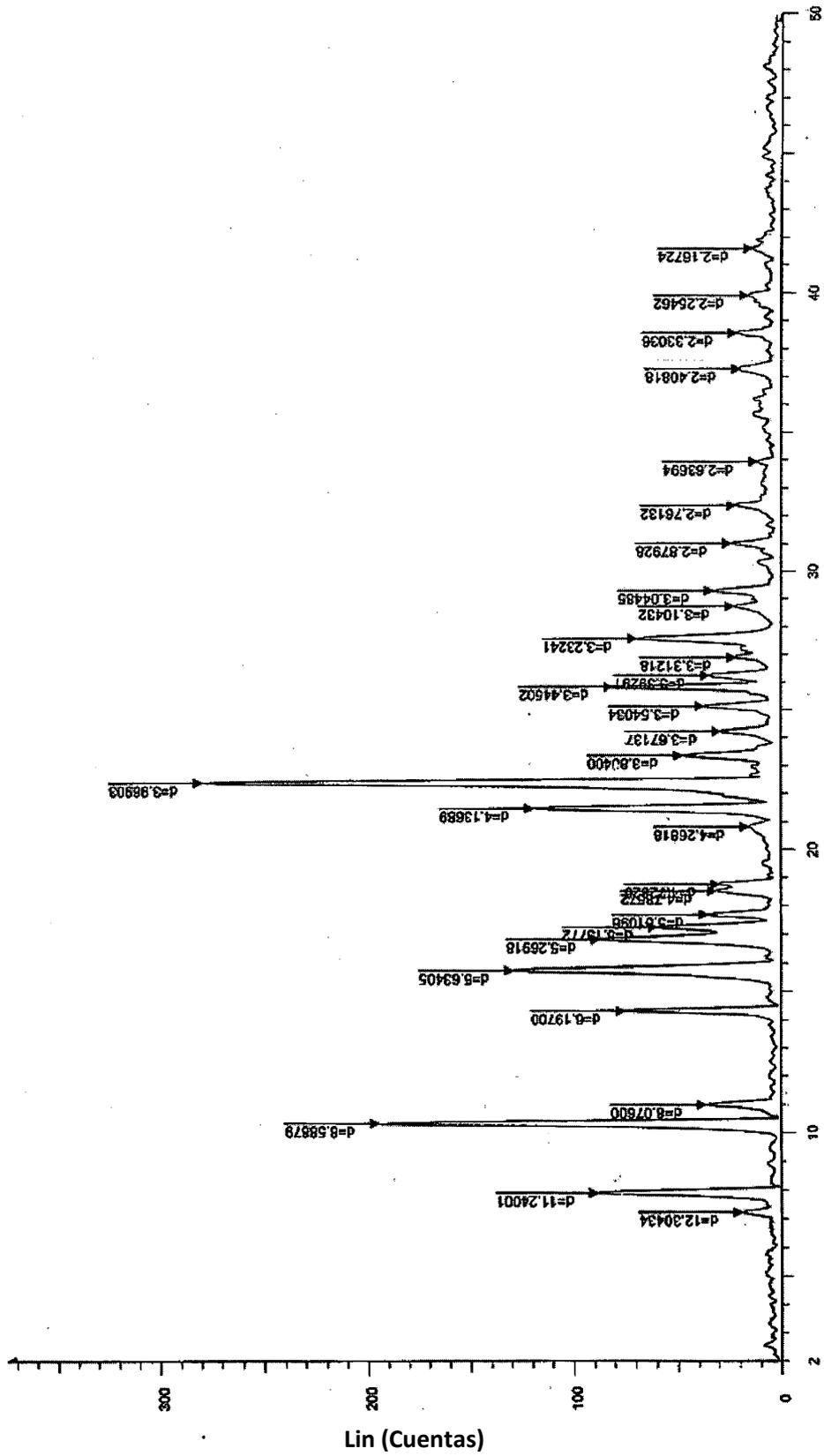


FIG 28

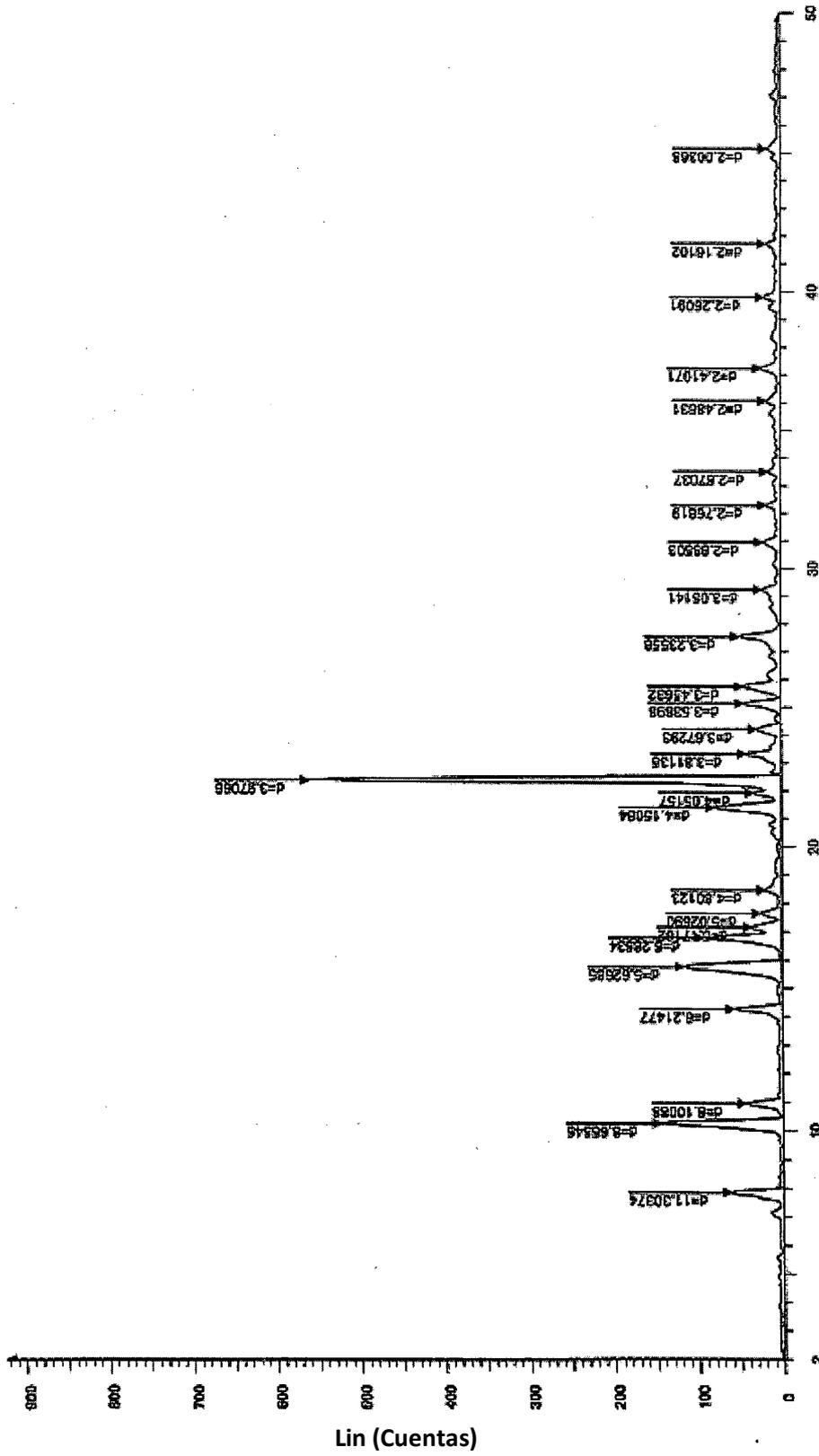


FIG 29