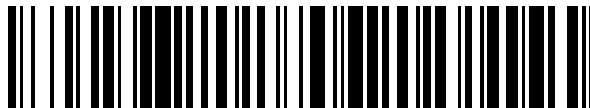


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 852**

51 Int. Cl.:

C07D 215/48 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2004 E 04807580 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 1698623**

54 Título: **Cristal de sal de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida o de su solvato, y procedimientos para producir estos**

30 Prioridad:

25.12.2003 JP 2003430939

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

14.07.2015

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME BUNKYO-KU
TOKYO 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**MATSUSHIMA, TOMOHIRO;
NAKAMURA, TAIJU;
YOSHIZAWA, KAZUHIRO;
KAMADA, ATSUSHI;
AYATA, YUSUKE;
SUZUKI, NAOKO;
ARIMOTO, ITARU;
SAKAGUCHI, TAKAHISA y
GOTODA, MASAHARU**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 540 852 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

Cristal de sal de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida o de su solvato, y procedimientos para producir estos

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, y a un procedimiento para preparar la misma.

Técnica antecedente

- 10 Se sabe que 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (nombre adicional: 4-[3-cloro-4-(N'-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolin-6-carboxamida) muestra una excelente inhibición de la angiogénesis como un producto en forma libre, como se describe en el Ejemplo 368 del Documento 1 de Patente. También se sabe que la 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida muestra una potente acción inhibitoria para c-Kit cinasa (Documento 1 no de Patente, Documento 2 de Patente).

- 15 Sin embargo, ha existido la necesidad largamente sentida de la provisión de un inhibidor de c-Kit cinasa o de un inhibidor de la angiogénesis que tenga utilidad elevada como medicamento y características superiores en términos de propiedades físicas y farmacocinética en comparación con el producto en forma libre de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida.

[Documento 1 de Patente] WO 02/32872

[Documento 2 de Patente] WO 2004/080462

- 20 [Documento 1 No de Patente] 95th Annual Meeting Proceedings, AACR (American Association for Cancer Research), Volumen 45, páginas 1070-1071, 2004.

Descripción de la invención**Problemas a resolver por la invención**

- 25 Es un objeto de la presente invención proporcionar una forma cristalina de la sal de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida o el solvato de la sal que tiene utilidad elevada como medicamento, y un procedimiento para prepararlos.

Medios para resolver los problemas

La presente invención se define en las reivindicaciones anejas. Las materias objeto que no están englobadas por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

- 30 A fin de lograr el objeto anterior, la presente descripción proporciona lo siguiente:

<1> Una forma cristalina de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, en la que dicho compuesto cristalino es el hidrocloreto de dicho compuesto, el hidrobromuro de dicho compuesto, el p-toluenosulfonato de dicho compuesto, el sulfato de dicho compuesto, el metanosulfonato de dicho compuesto o el etanosulfonato de dicho compuesto, o el solvato de dicha sal;

- 35 <2> Una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida o el solvato dicha sal;

<3> Una forma cristalina del etanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida o el solvato de dicha sal;

- 40 <4> Una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida;

<5> Una forma cristalina del hidrato de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida;

<6> Una forma cristalina del solvato de dimetilsulfóxido de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida;

- 45 <7> Una forma cristalina del solvato de ácido acético de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida;

ES 2 540 852 T3

- <8> Una forma cristalina del etanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida;
- <9> Una forma cristalina del solvato de dimetilsulfóxido de etanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida;
- 5 <10> Una forma cristalina según <4> (Forma A) que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,65^\circ$ y $18,37^\circ$ en una difracción de rayos X de polvo;
- <11> Una forma cristalina según <4> (Forma A) que tiene picos a desplazamientos químicos de alrededor de 162,4 ppm, alrededor de 128,0 ppm, alrededor de 102,3 ppm y alrededor de 9,9 ppm en un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de ^{13}C ;
- 10 <11-1> Una forma cristalina según <4> (Forma A) que tiene un pico a un desplazamiento químico de alrededor de 162,4 ppm en un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de ^{13}C ;
- <11-2> Una forma cristalina según <4> (Forma A) que tiene un pico a un desplazamiento químico de alrededor de 128,0 ppm en un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de ^{13}C ;
- <11-3> Una forma cristalina según <4> (Forma A) que tiene un pico a un desplazamiento químico de alrededor de 102,3 ppm en un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de ^{13}C ;
- 15 <11-4> Una forma cristalina según <4> (Forma A) que tiene un pico a un desplazamiento químico de alrededor de 9,9 ppm en un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de ^{13}C ;
- <12> Una forma cristalina según <4> (Forma A) que tiene bandas de absorción a números de onda de $1161 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $1044 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo;
- 20 <12-1> Una forma cristalina según <4> (Forma A) que tiene una banda de absorción a un número de onda de $1161 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo;
- <12-2> Una forma cristalina según <4> (Forma A) que tiene una banda de absorción a un número de onda de $1044 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo;
- <13> Una forma cristalina según <4> (Forma B) que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $5,72^\circ$ y $13,84^\circ$ en una difracción de rayos X de polvo;
- 25 <14> Una forma cristalina según <4> (Forma B) que tiene bandas de absorción a números de onda de $1068 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $918 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo;
- <14-1> Una forma cristalina según <4> (Forma B) que tiene una banda de absorción a un número de onda de $1068 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo;
- 30 <14-2> Una forma cristalina según <4> (Forma B) que tiene una banda de absorción a un número de onda de $918 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo;
- <15> Una forma cristalina según <4> (Forma C) que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $14,20^\circ$ y $17,59^\circ$ en una difracción de rayos X de polvo;
- <16> Una forma cristalina según <4> (Forma C) que tiene picos a desplazamientos químicos de alrededor de 160,2 ppm, alrededor de 126,6 ppm, alrededor de 105,6 ppm y alrededor de 7,8 ppm en un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de ^{13}C ;
- 35 <16-1> Una forma cristalina según <4> (Forma C) que tiene un pico a un desplazamiento químico de alrededor de 160,2 ppm en un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de ^{13}C ;
- <16-2> Una forma cristalina según <4> (Forma C) que tiene un pico a un desplazamiento químico de alrededor de 126,6 ppm en un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de ^{13}C ;
- 40 <16-3> Una forma cristalina según <4> (Forma C) que tiene un pico a un desplazamiento químico de alrededor de 105,6 ppm en un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de ^{13}C ;
- <16-4> Una forma cristalina según <4> (Forma C) que tiene un pico a un desplazamiento químico de alrededor de 7,8 ppm en un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de ^{13}C ;
- 45 <17> Una forma cristalina según <4> (Forma C) que tiene bandas de absorción a números de onda de $1324 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $579 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo;
- <17-1> Una forma cristalina según <4> (Forma C) que tiene una banda de absorción a un número de onda de $1324 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo;

- <17-2> Una forma cristalina según <4> (Forma C) que tiene una banda de absorción a un número de onda de $579 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo;
- <18> Una forma cristalina según <5> (Forma F) que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $8,02^\circ$ y $18,14^\circ$ en una difracción de rayos X de polvo;
- 5 <19> Una forma cristalina según <7> (Forma I) que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,36^\circ$ y $12,40^\circ$ en una difracción de rayos X de polvo;
- <20> Una forma cristalina según <7> (Forma I) que tiene bandas de absorción a números de onda de $1750 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $1224 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo;
- 10 <20-1> Una forma cristalina según <7> (Forma I) que tiene una banda de absorción a un número de onda de $1750 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo;
- <20-2> Una forma cristalina según <7> (Forma I) que tiene una banda de absorción a un número de onda de $1224 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo;
- <21> Una forma cristalina según <8> (Forma α) que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $15,70^\circ$ y $17,18^\circ$ en una difracción de rayos X de polvo;
- 15 <22> Una forma cristalina según <8> (Forma α) que tiene bandas de absorción a números de onda de $1320 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $997 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo;
- <22-1> Una forma cristalina según <8> (Forma α) que tiene una banda de absorción a un número de onda de $1320 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo;
- 20 <22-2> Una forma cristalina según <8> (Forma α) que tiene una banda de absorción a un número de onda de $997 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo;
- <23> Una forma cristalina según <8> (Forma β) que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $6,48^\circ$ y $9,58^\circ$ en una difracción de rayos X de polvo;
- <24> Una forma cristalina según <8> (Forma β) que tiene bandas de absorción a números de onda de $1281 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $985 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo;
- 25 <24-1> Una forma cristalina según <8> (Forma β) que tiene una banda de absorción a un número de onda de $1281 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo;
- <24-2> Una forma cristalina según <8> (Forma β) que tiene una banda de absorción a un número de onda de $985 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo;
- 30 <25> Un procedimiento para preparar una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma A), que comprende una etapa de mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, un disolvente y ácido metanosulfónico para disolver;
- <25-1> Un procedimiento según <25>, en el que el disolvente es metanol, etanol o 2-propanol;
- 35 <26> Un procedimiento para preparar una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma A), que comprende una etapa de mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, ácido acético y ácido metanosulfónico para disolver;
- <26-1> Un procedimiento según <26>, que comprende además una etapa de añadir un disolvente pobre a la mezcla;
- 40 <26-2> Un procedimiento según <26-1>, en el que el disolvente pobre es metanol o etanol;
- <27> Un procedimiento para preparar una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma B), que comprende una etapa de secar una forma cristalina del solvato de ácido acético de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma I) para eliminar el ácido acético;
- 45 <28> Un procedimiento para preparar una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma C), que comprende una etapa de calentar una forma cristalina del solvato de dimetilsulfóxido de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida;

- <29> Un procedimiento para preparar una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma C), que comprende una etapa de mezclar una forma cristalina del solvato de ácido acético de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma I) y un disolvente;
- 5 <29-1> Un procedimiento según <29>, en el que el disolvente es metanol, etanol o 2-propanol;
- <30> Un procedimiento para preparar una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma C), que comprende una etapa de mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, ácido acético y ácido metanosulfónico para disolver;
- 10 <30-1> Un procedimiento según <30>, que comprende además una etapa de añadir un disolvente pobre a la mezcla;
- <30-2> Un procedimiento según <30-1>, en el que el disolvente pobre es 2-propanol;
- <31> Un procedimiento para preparar una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma C), que comprende una etapa de humedecer una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma B);
- 15 <32> Un procedimiento para preparar una forma cristalina del hidrato de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma F), que comprende una etapa de mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, ácido acético y ácido metanosulfónico para disolver;
- 20 <32-1> Un procedimiento según <32>, que comprende además una etapa de añadir un disolvente pobre a la mezcla;
- <32-2> Un procedimiento según <32-1>, en el que el disolvente pobre es acetato de etilo o acetato de isopropilo;
- <33> Un procedimiento para preparar una forma cristalina del solvato de ácido acético de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma I), que comprende una etapa de mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, ácido acético y ácido metanosulfónico para disolver;
- 25 <33-1> Un procedimiento según <33>, que comprende además una etapa de añadir un disolvente pobre a la mezcla;
- <33-2> Un procedimiento según <33-1>, en el que el disolvente pobre es 1-propanol, 1-butanol o terc-butanol;
- 30 <34> Un procedimiento para preparar una forma cristalina del etanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma α), que comprende una etapa de mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, un disolvente y ácido etanosulfónico para disolver;
- 35 <34-1> Un procedimiento según <34>, en el que el disolvente es dimetilsulfóxido;
- <35> Un procedimiento para preparar una forma cristalina del etanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma β), que comprende una etapa de mezclar una forma cristalina del etanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma α) y un disolvente;
- 40 <35-1> Un procedimiento según <27>, en el que el disolvente es metanol, etanol o 2-propanol;
- <36> Un procedimiento para preparar una forma cristalina del etanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma β), que comprende una etapa de mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, ácido acético y ácido etanosulfónico para disolver;
- 45 <36-1> Un procedimiento según <36>, que comprende además una etapa de añadir un disolvente pobre y agua a la mezcla;
- <36-2> Un procedimiento según <36-1>, en el que el disolvente pobre es etanol o 2-propanol;
- <37> Una composición farmacéutica, que comprende la forma cristalina según una cualquiera de <1> a <24-2>;

- <38> Un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad para la cual es eficaz la inhibición de la angiogénesis, que comprende la forma cristalina según una cualquiera de <1> a <24-2>;
- <39> Un inhibidor de la angiogénesis, que comprende la forma cristalina según una cualquiera de <1> a <24-2>;
- <40> Un agente antitumoral, que comprende la forma cristalina según una cualquiera de <1> a <24-2>;
- 5 <41> Un agente antitumoral según <40>, en el que el tumor es un cáncer pancreático, un cáncer gástrico, un cáncer de colon, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón, un cáncer renal, un tumor de cerebro, un cáncer de la sangre o un cáncer ovárico;
- <42> Un agente terapéutico para angioma, que comprende la forma cristalina según una cualquiera de <1> a <24-2>;
- 10 <43> Un inhibidor de metástasis del cáncer, que comprende la forma cristalina según una cualquiera de <1> a <24-2>;
- <44> Un agente terapéutico para neovascularización retiniana, que comprende la forma cristalina según una cualquiera de <1> a <24-2>;
- 15 <45> Un agente terapéutico para retinopatía diabética, que comprende la forma cristalina según una cualquiera de <1> a <24-2>;
- <46> Un agente terapéutico para una enfermedad inflamatoria, que comprende la forma cristalina según una cualquiera de <1> a <24-2>;
- <47> Un agente terapéutico para una enfermedad inflamatoria según <46>, en el que la enfermedad inflamatoria es artritis deformante, artritis reumatoide, psoriasis o reacción de hipersensibilidad retrasada;
- 20 <48> Un agente terapéutico para aterosclerosis, que comprende la forma cristalina según una cualquiera de <1> a <24-2>;
- <49> Un método para prevenir o tratar una enfermedad para la cual es eficaz la inhibición de la angiogénesis, que comprende administrar a un paciente una dosis farmacológicamente eficaz de la forma cristalina según una cualquiera de <1> a <24-2>;
- 25 <50> Uso de la forma cristalina según una cualquiera de <1> a <24-2> para la fabricación de un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad para la cual es eficaz la inhibición de la angiogénesis;
- <51> Un inhibidor de c-Kit cinasa, que comprende la forma cristalina según una cualquiera de <1> a <24-2>;
- <52> Un agente contra el cáncer para tratar un cáncer que expresa c-Kit cinasa excesiva o una c-Kit cinasa mutante, que comprende la forma cristalina según una cualquiera de <1> a <24-2>;
- 30 <53> Un agente contra el cáncer según <52>, en el que el cáncer que expresa c-Kit cinasa excesiva o una c-Kit cinasa mutante es leucemia mielogenosa aguda, leucemia de mastocitos, un cáncer de pulmón microcítico, GIST, un tumor testicular, un cáncer ovárico, un cáncer de mama, un tumor de cerebro, neuroblastoma o un cáncer de colon;
- <54> Un agente contra el cáncer según <52>, en el que el cáncer que expresa c-Kit cinasa excesiva o una c-Kit cinasa mutante es leucemia mielogenosa aguda, un cáncer de pulmón microcítico o GIST;
- 35 <55> Un agente contra el cáncer según una cualquiera de <52> a <54>, que se aplica a un paciente para el que se identifica un cáncer que expresa c-Kit cinasa excesiva o una c-Kit cinasa mutante;
- <56> Un agente terapéutico para mastocitosis, alergia o asma, que comprende la forma cristalina según una cualquiera de <1> a <24-2>;
- 40 <57> Un método para tratar a cáncer, que comprende administrar a un paciente que sufre de un cáncer que expresa c-Kit cinasa excesiva o una c-Kit cinasa mutante una dosis farmacológicamente eficaz de la forma cristalina según una cualquiera de <1> a <24-2>;
- <58> Un método según <57>, en el que el cáncer que expresa c-Kit cinasa excesiva o una c-Kit cinasa mutante es leucemia mielogenosa aguda, leucemia de mastocitos, un cáncer de pulmón microcítico, GIST, un tumor testicular, un cáncer ovárico, un cáncer de mama, un tumor de cerebro, neuroblastoma o un cáncer de colon;
- 45 <59> Un método según <57>, en el que el cáncer que expresa c-Kit cinasa excesiva o una c-Kit cinasa mutante es leucemia mielogenosa aguda, un cáncer de pulmón microcítico o GIST;
- <60> Un método para tratar un cáncer, que comprende las etapas de:

extraer células cancerosas de un paciente que sufre un cáncer;

confirmar que las células cancerosas expresan c-Kit cinasa excesiva o una c-Kit cinasa mutante; y

administrar al paciente una dosis farmacológicamente eficaz del inhibidor de c-Kit cinasa según <51>;

5 <61> Un método para tratar mastocitosis, alergia, o asma, que comprende administrar a un paciente que sufre la enfermedad una dosis farmacológicamente eficaz del inhibidor de c-Kit cinasa según <51>;

<62> Un método para inhibir la actividad de c-Kit cinasa, que comprende aplicar a una célula que expresa c-Kit cinasa excesiva o una c-Kit cinasa mutante una dosis farmacológicamente eficaz del inhibidor de c-Kit cinasa según <51>;

10 <63> Uso del inhibidor de c-Kit cinasa según <51> para la fabricación de un agente contra el cáncer para tratar un cáncer que expresa c-Kit cinasa excesiva o una c-Kit cinasa mutante;

<64> Uso según <63>, en el que el cáncer que expresa c-Kit cinasa excesiva o una c-Kit cinasa mutante es leucemia mielogenosa aguda, leucemia de mastocitos, un cáncer de pulmón microcítico, GIST, un tumor testicular, un cáncer ovárico, un cáncer de mama, un tumor de cerebro, neuroblastoma o un cáncer de colon;

15 <65> Uso según <63>, en el que el cáncer que expresa c-Kit cinasa excesiva o una c-Kit cinasa mutante es leucemia mielogenosa aguda, un cáncer de pulmón microcítico o GIST; y

<66> Uso del inhibidor de c-Kit cinasa según <51> para la fabricación de un agente terapéutico para mastocitosis, alergia o asma.

Efecto de la invención

20 Una forma cristalina de la sal de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (aquí en adelante, denominada "carboxamida") según las reivindicaciones tiene excelentes características en términos de propiedades físicas (particularmente, velocidad de disolución) y farmacocinética (particularmente, biodisponibilidad (BA)), y es extremadamente útil como un inhibidor de la angiogénesis o un inhibidor de c-Kit cinasa.

Breve descripción de los dibujos

25 [Fig. 1] La Fig. 1 es una gráfica que ilustra la relación entre el tiempo y la concentración en sangre en un estudio farmacocinético cuando se administra una forma cristalina de la forma libre de la carboxamida, una forma cristalina del hidrobromuro de la carboxamida, y una forma cristalina del metanosulfonato de la carboxamida (Forma A) a perros beagle.

30 [Fig. 2] La Fig. 2 es una figura que ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo para una forma cristalina de la forma libre de la carboxamida obtenida en el Ejemplo 1 de Preparación.

[Fig. 3] La Fig. 3 es una figura que ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo para una forma cristalina del hidrocloreuro de la carboxamida obtenida en el Ejemplo 1.

[Fig. 4] La Fig. 4 es una figura que ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo para una forma cristalina del hidrobromuro de la carboxamida obtenida en el Ejemplo 2.

35 [Fig. 5] La Fig. 5 es una figura que ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo de una forma cristalina del p-toluenosulfonato de la carboxamida obtenida en el Ejemplo 3.

[Fig. 6] La Fig. 6 es una figura que ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo para una forma cristalina del sulfato de la carboxamida obtenida en el Ejemplo 4.

40 [Fig. 7] La Fig. 7 es una figura que ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo para una forma cristalina del metanosulfonato de la carboxamida (Forma A) obtenida en el Ejemplo 5.

[Fig. 8] La Fig. 8 es una figura que ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo para una forma cristalina del metanosulfonato de la carboxamida (B) obtenida en el Ejemplo 6.

[Fig. 9] La Fig. 9 es una figura que ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo para una forma cristalina del metanosulfonato de la carboxamida (Forma C) obtenida en el Ejemplo 7.

45 [Fig. 10] La Fig. 10 es una figura que ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo para una forma cristalina del hidrato de metanosulfonato de la carboxamida (Forma F) obtenida en el Ejemplo 9.

[Fig. 11] La Fig. 11 es una figura que ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo para una forma cristalina del solvato de ácido acético para el metanosulfonato de la carboxamida (Forma I) obtenida en el Ejemplo 10.

[Fig. 12] La Fig. 12 es una figura que ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo para una forma cristalina del etanosulfonato de la carboxamida (Forma α) obtenida en el Ejemplo 11.

[Fig. 13] La Fig. 13 es una figura que ilustra un patrón de difracción de rayos X de polvo para una forma cristalina del etanosulfonato de la carboxamida (Forma β) obtenida en el Ejemplo 12.

5 [Fig. 14] La Fig. 14 es una figura que ilustra un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C para una forma cristalina del metanosulfonato de la carboxamida (Forma A) obtenida en el Ejemplo 5.

[Fig. 15] La Fig. 15 es una figura que ilustra un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C para una forma cristalina del metanosulfonato de la carboxamida (Forma C) obtenida en el Ejemplo 7.

10 [Fig. 16] La Fig. 16 es una figura que ilustra un espectro de absorción de infrarrojo para una forma cristalina del metanosulfonato de la carboxamida (Forma A) obtenida en el Ejemplo 5.

[Fig. 17] La Fig. 17 es una figura que ilustra un espectro de absorción de infrarrojo para una forma cristalina del metanosulfonato de la carboxamida (Forma B) obtenida en el Ejemplo 6.

[Fig. 18] La Fig. 18 es una figura que ilustra un espectro de absorción de infrarrojo para una forma cristalina del metanosulfonato de la carboxamida (Forma C) obtenida en el Ejemplo 7.

15 [Fig. 19] La Fig. 19 es una figura que ilustra un espectro de absorción de infrarrojo para una forma cristalina del solvato de ácido acético de metanosulfonato de la carboxamida (Forma I) obtenida en el Ejemplo 10.

[Fig. 20] La Fig. 20 es una figura que ilustra un espectro de absorción de infrarrojo para una forma cristalina del etanosulfonato de la carboxamida (Forma α) obtenida en el Ejemplo 11.

20 [Fig. 21] La Fig. 21 es una figura que ilustra un espectro de absorción de infrarrojo para una forma cristalina del etanosulfonato de la carboxamida (Forma β) obtenida en el Ejemplo 12.

Mejor forma de llevar a cabo la invención

Aquí en lo sucesivo, la presente invención se describe con detalle.

25 Como ejemplos de las sales de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (aquí en lo sucesivo, denominada "carboxamida") se pueden mencionar metanosulfonato, etanosulfonato, p-toluenosulfonato, hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, tartrato y fosfato.

La sal de metanosulfonato de la carboxamida según la presente invención se puede preparar mediante métodos normales (por ejemplo, mezclando la carboxamida y el ácido correspondiente en una relación adecuada en presencia o ausencia de un disolvente).

30 A este respecto, además del método descrito en el documento WO 02/32872, la carboxamida también se puede preparar mediante el método descrito en los Ejemplos 1 a 3 de Preparación más abajo.

Como ejemplos del solvato de la sal de la carboxamida según presente invención, se pueden mencionar un hidrato, un solvato de dimetilsulfóxido, un solvato de ácido acético, y un solvato de *N,N*-dimetilformamida.

35 En general, puesto que se puede producir un error en un intervalo de $\pm 0,2^\circ$ para un ángulo de difracción (2θ) en la difracción de rayos X de polvo, es necesario que se entienda que los valores de los ángulos de difracción anteriores también incluyen valores numéricos en un intervalo de $\pm 0,2^\circ$ de los mismos. Por lo tanto, la presente invención engloba cristales para los que el ángulo de difracción concuerda en un intervalo de error de $\pm 0,2^\circ$ en la difracción de rayos X de polvo, así como cristales para los que el ángulo de difracción concuerda completamente en la difracción de rayos X de polvo.

40 En la presente memoria descriptiva, la frase "que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,65^\circ$ y $18,37^\circ$ " significa "que tiene picos de difracción a ángulos de difracción (2θ) de $9,45^\circ$ a $9,85^\circ$ y $18,17^\circ$ a $18,57^\circ$ ", la frase "que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $5,72^\circ$ y $13,84^\circ$ " significa "que tiene picos de difracción a ángulos de difracción (2θ) de $5,52^\circ$ a $5,92^\circ$ y $13,64^\circ$ a $14,04^\circ$ ", la frase "que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $14,20^\circ$ y $17,59^\circ$ " significa "que tiene picos de difracción a ángulos de difracción (2θ) de $14,00^\circ$ a $14,40^\circ$ y $17,39^\circ$ a $17,79^\circ$ ", la frase "que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $8,02^\circ$ y $18,14^\circ$ " significa "que tiene picos de difracción a ángulos de difracción (2θ) de $7,82^\circ$ a $8,22^\circ$ y $17,94^\circ$ a $18,34^\circ$ ", la frase "que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,36^\circ$ y $12,40^\circ$ " significa "que tiene picos de difracción a ángulos de difracción (2θ) de $9,16^\circ$ a $9,56^\circ$ y $12,20^\circ$ a $12,60^\circ$ ", la frase "que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $15,70^\circ$ y $17,18^\circ$ " significa "que tiene picos de difracción a ángulos de difracción (2θ) de $15,50^\circ$ a $15,90^\circ$ y $16,98^\circ$ a $17,38^\circ$ ", y la frase "que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $6,48^\circ$ y $9,58^\circ$ " significa "que tiene picos de difracción a ángulos de difracción (2θ) de $6,28^\circ$ a $6,68^\circ$ y $9,38^\circ$ a $9,78^\circ$ ".

En la presente memoria descriptiva, la frase “que tiene un pico a un desplazamiento químico de alrededor de 162,4 ppm” significa “que tiene un pico sustancialmente equivalente a 162,4 ppm cuando un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de ^{13}C (abreviado aquí, en lo sucesivo, como “un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C ”) se mide en condiciones normales”, la frase “que tiene un pico a un desplazamiento químico de alrededor de 128,0 ppm” significa “que tiene un pico sustancialmente equivalente a 128,0 ppm cuando un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C se mide en condiciones normales”, la frase “que tiene un pico a un desplazamiento químico de alrededor de 102,3 ppm” significa “que tiene un pico sustancialmente equivalente a 102,3 ppm cuando un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C se mide en condiciones normales”, y la frase “que tiene un pico a un desplazamiento químico de alrededor de 9,9 ppm” significa “que tiene un pico sustancialmente equivalente a 9,9 ppm cuando un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C se mide en condiciones normales”.

En la presente memoria descriptiva, la frase “que tiene un pico a un desplazamiento químico de alrededor de 160,2 ppm” significa “que tiene un pico sustancialmente equivalente a 160,2 ppm cuando un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C se mide en condiciones normales”, la frase “que tiene un pico a un desplazamiento químico de alrededor de 126,6 ppm” significa “que tiene un pico sustancialmente equivalente a 126,6 ppm cuando un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C se mide en condiciones normales”, la frase “que tiene un pico a un desplazamiento químico de alrededor de 105,6 ppm” significa “que tiene un pico sustancialmente equivalente a 105,6 ppm cuando un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C se mide en condiciones normales”, y la frase “que tiene un pico a un desplazamiento químico de alrededor de 7,8 ppm” significa “que tiene un pico sustancialmente equivalente a 7,8 ppm cuando un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C se mide en condiciones normales”.

En la presente memoria descriptiva, la frase “que tiene una banda de absorción a un número de onda de $1161 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ” significa “que tiene una banda de absorción a un número de onda de 1160 cm^{-1} a 1162 cm^{-1} ”, la frase “que tiene una banda de absorción a un número de onda de $1044 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ” significa “que tiene una banda de absorción a un número de onda de 1043 cm^{-1} hasta 1045 cm^{-1} ”.

En la presente memoria descriptiva, la frase “que tiene una banda de absorción a un número de onda de $1068 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ” significa “que tiene una banda de absorción a un número de onda de 1067 cm^{-1} hasta 1069 cm^{-1} ”, la frase “que tiene una banda de absorción a un número de onda de $918 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ” significa “que tiene una banda de absorción a un número de onda de 917 cm^{-1} hasta 919 cm^{-1} ”.

En la presente memoria descriptiva, la frase “que tiene una banda de absorción a un número de onda de $1324 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ” significa “que tiene una banda de absorción a un número de onda de 1323 cm^{-1} a 1325 cm^{-1} ”, la frase “que tiene una banda de absorción a un número de onda de $579 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ” significa “que tiene una banda de absorción a un número de onda de 578 cm^{-1} a 580 cm^{-1} ”.

En la presente memoria descriptiva, la frase “que tiene una banda de absorción a un número de onda de $1750 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ” significa “que tiene una banda de absorción a un número de onda de 1749 cm^{-1} a 1751 cm^{-1} ”, la frase “que tiene una banda de absorción a un número de onda de $1224 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ” significa “que tiene una banda de absorción a un número de onda de 1223 cm^{-1} a 1225 cm^{-1} ”.

En la presente memoria descriptiva, la frase “que tiene una banda de absorción a un número de onda de $1320 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ” significa “que tiene una banda de absorción a un número de onda de 1319 cm^{-1} a 1321 cm^{-1} ”, la frase “que tiene una banda de absorción a un número de onda de $997 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ” significa “que tiene una banda de absorción a un número de onda de 996 cm^{-1} a 998 cm^{-1} ”.

En la presente memoria descriptiva, la frase “que tiene una banda de absorción a un número de onda de $1281 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ” significa “que tiene una banda de absorción a un número de onda de 1280 cm^{-1} a 1282 cm^{-1} ”, la frase “que tiene una banda de absorción a un número de onda de $985 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ” significa “que tiene una banda de absorción a un número de onda de 984 cm^{-1} a 986 cm^{-1} ”.

[Procedimiento general para la preparación]

Aquí más abajo se describe con detalle un procedimiento para preparar una forma cristalina de las sales de carboxamida o el solvato de las sales según la presente invención.

1. Procedimiento para preparar una forma cristalina del hidrocloreuro o hidrobromuro

Una forma cristalina del hidrocloreuro o hidrobromuro se puede preparar mezclando la carboxamida y un disolvente para disolver, y añadiéndole a continuación ácido clorhídrico o ácido bromhídrico.

Más específicamente, por ejemplo, después de mezclar la carboxamida y un disolvente y calentar la mezcla para disolver la carboxamida, se le añade ácido clorhídrico o ácido bromhídrico y la mezcla se enfría entonces lentamente hasta temperatura ambiente para dar una forma cristalina del hidrocloreuro o hidrobromuro.

Como disolvente, se usa un alcohol tal como metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol, y preferiblemente se usa etanol. Cuando sea necesario, el alcohol se puede usar tras añadirle agua.

Aunque la cantidad de disolvente no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 10 a 30 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 20 veces.

La cantidad de ácido clorhídrico o ácido bromhídrico usada puede ser 1,0 a 1,5 equivalentes con respecto a la cantidad de sustrato, y es preferible un equivalente de 1,1.

- 5 Aunque una temperatura de calentamiento no está particularmente limitada, la temperatura de calentamiento está preferiblemente entre 60°C y la temperatura de reflujo, y más preferiblemente la temperatura de reflujo.

El enfriamiento lento desde una temperatura de calentamiento hasta la temperatura ambiente se puede llevar a cabo en un período entre 10 min. y 24 horas.

2. Procedimiento para preparar una forma cristalina del p-toluenosulfonato o sulfato

- 10 Una forma cristalina del sulfato o p-toluenosulfonato se puede preparar mezclando la carboxamida, un disolvente y ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico para disolver la carboxamida.

Más específicamente, por ejemplo, una forma cristalina del p-toluenosulfonato o sulfato se puede preparar mezclando la carboxamida, un disolvente y ácido p-toluenosulfónico o ácido sulfúrico, calentando la mezcla para disolver la carboxamida, y enfriando entonces lentamente la mezcla hasta temperatura ambiente.

- 15 Como disolvente, por ejemplo, se puede usar dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, y es preferible el dimetilsulfóxido.

Aunque la cantidad de disolvente no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 10 a 30 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 20 veces.

- 20 La cantidad de ácido p-toluenosulfónico o ácido sulfúrico usada puede ser 1,0 a 1,5 equivalentes con respecto a la cantidad de sustrato, y es preferible un equivalente de 1,2.

Aunque una temperatura de calentamiento no está particularmente limitada, la temperatura de calentamiento está preferiblemente entre 60°C y la temperatura de reflujo, más preferiblemente entre 70 y 100°C, y adicionalmente de forma preferible 80°C.

- 25 El enfriamiento lento desde una temperatura de calentamiento hasta la temperatura ambiente se puede llevar a cabo en un período entre 10 min. y 24 horas.

3. Procedimiento para preparar una forma cristalina del metanosulfonato (Forma A)

(Método 1 de preparación)

Una forma cristalina del metanosulfonato (Forma A) se puede preparar mezclando la carboxamida, un disolvente y ácido metanosulfónico para disolver la carboxamida.

- 30 Más específicamente, una forma cristalina del metanosulfonato (Forma A) se puede preparar, por ejemplo, mezclando la carboxamida, un disolvente y ácido metanosulfónico, y calentando la mezcla para disolver la carboxamida, y enfriando entonces lentamente la mezcla hasta temperatura ambiente.

Como disolvente, por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol se puede usar, y es preferible metanol.

- 35 Aunque la cantidad de disolvente no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 10 a 30 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 20 veces.

La cantidad de ácido metanosulfónico usada puede ser 1,0 a 1,5 equivalentes con respecto a la cantidad de sustrato, y es preferible un equivalente de 1,2.

Aunque una temperatura de calentamiento no está particularmente limitada, la temperatura de calentamiento está preferiblemente entre 60°C y la temperatura de reflujo, y más preferiblemente entre 70 y 80°C.

- 40 El enfriamiento lento desde una temperatura de calentamiento hasta la temperatura ambiente se puede llevar a cabo en un período entre 1 y 24 horas, y preferiblemente en un período entre 3 y 12 horas.

(Método 2 de preparación)

Una forma cristalina del metanosulfonato (Forma A) se puede preparar mezclando la carboxamida, ácido acético y ácido metanosulfónico para disolver la carboxamida.

- 45 Más específicamente, una forma cristalina del metanosulfonato (Forma A) se puede preparar, por ejemplo, mezclando la carboxamida, ácido acético y ácido metanosulfónico, calentando la mezcla para disolver la carboxamida, añadiendo un disolvente pobre y enfriando lentamente la mezcla hasta la temperatura ambiente.

Preferiblemente, se añaden cristales de siembra de una forma cristalina del metanosulfonato (Forma A) cuando se añade el disolvente pobre.

Aunque la cantidad de ácido acético no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 5 a 20 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 10 veces.

- 5 La cantidad de ácido metanosulfónico usada puede ser 1,0 a 2,5 equivalentes con respecto a la cantidad de sustrato, y es preferible un equivalente de 1,4 a 2,2.

Como disolvente pobre, por ejemplo, se puede usar metanol y etanol, y se prefiere etanol.

- 10 Aunque la cantidad de disolvente pobre no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 10 a 30 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 20 veces. Además, el disolvente pobre se puede añadir de una sola vez, o se puede añadir de forma dividida 2 a 4 veces, y preferiblemente el disolvente pobre se divide y se añade 2 veces. En este caso, la relación para la cantidad de disolvente añadida la primera vez y la cantidad de disolvente añadida la segunda vez es de 1:1 a 3:1, y preferiblemente 3:2.

Aunque una temperatura de calentamiento no está particularmente limitada, preferiblemente la temperatura está entre 50°C y la temperatura de reflujo, y más preferiblemente 50°C.

- 15 El enfriamiento lento desde una temperatura de calentamiento hasta la temperatura ambiente se puede llevar a cabo en un período entre 10 min. y 6 horas, y preferiblemente en un período entre 1 y 2 horas.

4. Procedimiento para preparar una forma cristalina del metanosulfonato (Forma B)

- 20 Una forma cristalina del metanosulfonato (Forma B) se puede preparar secando una forma cristalina del solvato de ácido acético del metanosulfonato (Forma I) mediante un método tal como secando bajo aereación para eliminar ácido acético.

5. Procedimiento para preparar una forma cristalina del metanosulfonato (Forma C)

(Método 1 de preparación)

Una forma cristalina del metanosulfonato (Forma C) se puede preparar calentando una forma cristalina del solvato de dimetilsulfóxido del metanosulfonato, y enfriando lentamente hasta la temperatura ambiente.

- 25 Este método de preparación se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un disolvente.

Cuando se usa un disolvente, los ejemplos de un disolvente que se puede usar incluyen acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de n-butilo, y es preferible acetato de n-butilo.

Aunque una temperatura de calentamiento no está particularmente limitada, preferiblemente la temperatura está entre 70°C y la temperatura de reflujo, y más preferiblemente la temperatura de reflujo.

- 30 (Método 2 de preparación)

Una forma cristalina del metanosulfonato (Forma C) se puede preparar mezclando una forma cristalina del solvato de ácido acético del metanosulfonato (Forma I) y un disolvente, y agitando la mezcla.

Como disolvente, por ejemplo, se puede usar un alcohol tal como metanol, etanol, o 2-propanol, y es preferible etanol.

- 35 Aunque una temperatura de agitación no está particularmente limitada, preferiblemente la temperatura está entre 20 y 60°C, y más preferiblemente 40°C.

(Método 3 de preparación)

Una forma cristalina del metanosulfonato (Forma C) se puede preparar mezclando la carboxamida, ácido acético y ácido metanosulfónico para disolver la carboxamida.

- 40 Más específicamente, una forma cristalina del metanosulfonato (Forma C) se puede preparar, por ejemplo, mezclando la carboxamida, ácido acético y ácido metanosulfónico, calentando la mezcla para disolver la carboxamida, y añadiendo entonces 2-propanol como un disolvente pobre y enfriando lentamente la disolución hasta alrededor de 15°C. Preferiblemente, se añaden cristales de siembra de una forma cristalina del metanosulfonato (Forma C) cuando se añade el disolvente pobre, y además se añade acetato de isopropilo para acelerar la precipitación.
- 45

Aunque la cantidad de ácido acético no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 5 a 10 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 7 a 8 veces.

La cantidad de ácido metanosulfónico usada puede ser un equivalente de 1,0 a 1,5 con respecto a la cantidad de sustrato, y es preferible un equivalente de 1,2.

Aunque la cantidad de disolvente pobre no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 2 a 10 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 4 a 5 veces.

- 5 Cuando se añade acetato de isopropilo, aunque su cantidad no está particularmente limitada, una cantidad preferible es 2 a 10 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 5 veces.

Aunque una temperatura de calentamiento no está particularmente limitada, una temperatura preferible es 40°C.

El enfriamiento lento desde una temperatura de calentamiento hasta alrededor de 15°C se puede llevar a cabo en un período entre 10 min. y 6 horas, y preferiblemente en un período entre 1 y 2 horas.

- 10 (Método 4 de preparación)

Una forma cristalina del metanosulfonato (Forma C) se puede preparar mezclando la carboxamida, ácido acético y ácido metanosulfónico para disolver la carboxamida.

- 15 Más específicamente, una forma cristalina del metanosulfonato (Forma C) se puede preparar, por ejemplo, mezclando la carboxamida, ácido acético y ácido metanosulfónico, disolviendo la carboxamida a temperatura ambiente (o alrededor de 30°C), añadiendo 2-propanol como disolvente pobre, enfriando lentamente la mezcla hasta alrededor de 15°C, separando por filtración los cristales precipitados, y mezclando y agitando los cristales y un disolvente. Preferiblemente, se añaden cristales de siembra de una forma cristalina del metanosulfonato (Forma C) cuando se añade el disolvente pobre.

- 20 Aunque la cantidad de ácido acético no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 5 a 20 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 10 veces.

La cantidad de ácido metanosulfónico usada puede ser un equivalente de 1,0 a 2,5 con respecto a la cantidad de sustrato, y es preferible un equivalente de 1,8 a 2,2.

Aunque la cantidad de disolvente pobre no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 10 a 30 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 20 veces.

- 25 El enfriamiento lento desde la temperatura ambiente (o alrededor de 30°C) hasta alrededor de 15°C se puede llevar a cabo en un período entre 10 min. y 4 horas, y preferiblemente en un período entre 30 min. y 2 horas.

Como disolvente a mezclar con los cristales que se separan por filtración, por ejemplo, se puede usar un alcohol tal como metanol, etanol o 2-propanol, y se prefiere etanol.

(Método 5 de preparación)

- 30 Una forma cristalina del metanosulfonato (Forma C) se puede preparar humedeciendo una forma cristalina del metanosulfonato (Forma B).

6. Procedimiento para preparar una forma cristalina del solvato de dimetilsulfóxido del metanosulfonato

- 35 Una forma cristalina del solvato de dimetilsulfóxido del metanosulfonato se puede preparar mezclando la carboxamida, dimetilsulfóxido y ácido metanosulfónico, calentando la mezcla para disolver la carboxamida, añadiendo un disolvente pobre, y enfriando lentamente la mezcla hasta alrededor de 15°C. Preferiblemente, se añaden cristales de siembra de una forma cristalina del metanosulfonato (Forma A) cuando se añade el disolvente pobre.

Aunque la cantidad del dimetilsulfóxido no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 5 a 20 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 8 a 10 veces.

- 40 La cantidad de ácido metanosulfónico usada puede ser un equivalente de 1,0 a 4,0 con respecto a la cantidad de sustrato, y es preferible un equivalente de 1,2 a 3,5.

Como disolvente pobre, por ejemplo, se puede usar acetato de etilo, acetato de isopropilo, 1-propanol, 2-propanol, y preferiblemente se usa acetato de etilo o 2-propanol.

- 45 Aunque la cantidad de disolvente pobre no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 10 a 30 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 20 veces. Además, el disolvente pobre se puede añadir de una sola vez, o se puede añadir de forma dividida 2 a 4 veces, y preferiblemente el disolvente pobre se divide y se añade 2 veces. En este caso, la relación para la cantidad de disolvente añadida la primera vez y la cantidad de disolvente añadida la segunda vez es de 1:1 a 1:5, y preferiblemente 1:4.

Aunque una temperatura de calentamiento no está particularmente limitada, preferiblemente la temperatura está entre 50 y 100°C, y más preferiblemente entre 60 y 80°C.

El enfriamiento lento desde una temperatura de calentamiento hasta alrededor de 15°C se puede llevar a cabo en un período entre 10 min. y 6 horas, y preferiblemente en un período entre 1 y 2 horas.

5 7. Procedimiento para preparar una forma cristalina del hidrato del metanosulfonato (Forma F)

Una forma cristalina del hidrato del metanosulfonato (Forma F) se puede preparar mezclando la carboxamida, ácido acético y ácido metanosulfónico para disolver la carboxamida.

10 Más específicamente, una forma cristalina del hidrato del metanosulfonato (Forma F) se puede preparar, por ejemplo, mezclando la carboxamida, ácido acético y ácido metanosulfónico, calentando la mezcla para disolver la carboxamida, añadiendo un disolvente pobre, y enfriando entonces lentamente la mezcla hasta temperatura ambiente. Preferiblemente, se añaden cristales de siembra de una forma cristalina del metanosulfonato (Forma A) cuando se añade el disolvente pobre.

Aunque la cantidad de ácido acético no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 5 a 20 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 10 veces.

15 La cantidad de ácido metanosulfónico usada puede ser un equivalente de 1,0 a 2,0 con respecto a la cantidad de sustrato, y es preferible un equivalente de 1,3 a 1,6.

Como disolvente pobre, por ejemplo, se puede usar acetato de etilo, acetato de isopropilo, y es preferible acetato de etilo.

20 Aunque la cantidad de disolvente pobre no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 10 a 30 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 20 veces. Además, el disolvente pobre se puede añadir de una sola vez, o se puede añadir de forma dividida 2 a 4 veces, y preferiblemente el disolvente pobre se divide y se añade 2 veces. En este caso, la relación para la cantidad de disolvente añadida la primera vez y la cantidad de disolvente añadida la segunda vez es de 1:1 a 1:5, y es preferible una relación de 1:3.

25 Aunque una temperatura de calentamiento no está particularmente limitada, preferiblemente la temperatura está entre 40 y 60°C, y más preferiblemente 50°C.

El enfriamiento lento desde una temperatura de calentamiento hasta la temperatura ambiente se puede llevar a cabo en un período entre 10 min. y 6 horas, y preferiblemente en un período entre 2 y 4 horas.

8. Procedimiento para preparar una forma cristalina del solvato de ácido acético del metanosulfonato (Forma I)

30 Una forma cristalina del solvato de ácido acético del metanosulfonato (Forma I) se puede preparar mezclando la carboxamida, ácido acético y ácido metanosulfónico para disolver la carboxamida.

35 Más específicamente, una forma cristalina del solvato de ácido acético del metanosulfonato (Forma I) se puede preparar, por ejemplo, mezclando la carboxamida, ácido acético y ácido metanosulfónico, calentando la mezcla para disolver la carboxamida, añadiendo un disolvente pobre, y enfriando lentamente la mezcla hasta temperatura ambiente. Preferiblemente, se añaden cristales de siembra de una forma cristalina del metanosulfonato (Forma C) cuando se añade el disolvente pobre, y se añade además acetato de isopropilo para acelerar la precipitación.

Aunque la cantidad de ácido acético no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 5 a 10 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 7 a 8 veces.

La cantidad de ácido metanosulfónico usada puede ser un equivalente de 1,0 a 1,5 con respecto a la cantidad de sustrato, y es preferible un equivalente de 1,2.

40 Como disolvente pobre, por ejemplo, se puede usar 1-propanol, 1-butanol, terc-butanol, y se prefiere 1-propanol.

45 Aunque la cantidad de disolvente pobre no está particularmente limitada, una cantidad preferible es 5 a 20 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 8 a 10 veces. Además, el disolvente pobre se puede añadir de una sola vez, o se puede añadir de forma dividida 2 a 4 veces, y preferiblemente el disolvente pobre se divide y se añade 2 veces. En este caso, la relación para la cantidad de disolvente añadida la primera vez y la cantidad de disolvente añadida la segunda vez es de 1:1 a 1:5, y es preferible una relación de 1:3,5.

Cuando se añade acetato de isopropilo, aunque su cantidad no está particularmente limitada, una cantidad preferible es 2 a 10 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 5 veces.

Aunque una temperatura de calentamiento no está particularmente limitada, una temperatura preferible es 40°C.

50 El enfriamiento lento desde una temperatura de calentamiento hasta la temperatura ambiente se puede llevar a cabo en un período entre 10 min. y 6 horas, y preferiblemente en un período entre 1 y 2 horas.

9. Procedimiento para preparar una forma cristalina del etanosulfonato (Forma α)

Una forma cristalina del etanosulfonato (Forma α) se puede preparar mezclando la carboxamida, un disolvente y ácido etanosulfónico para disolver la carboxamida.

- 5 Más específicamente, una forma cristalina del etanosulfonato (Forma α) se puede preparar, por ejemplo, mezclando la carboxamida, un disolvente y ácido etanosulfónico, calentando la mezcla para disolver la carboxamida, añadiendo un disolvente pobre, y enfriando entonces esta disolución hasta temperatura ambiente.

Como disolvente, por ejemplo, se puede usar dimetilsulfóxido.

Aunque la cantidad de disolvente no está particularmente limitada, una cantidad preferible es 5 a 20 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 10 veces.

- 10 La cantidad de ácido etanosulfónico usada puede ser un equivalente de 1,0 a 1,5 con respecto a la cantidad de sustrato, y es preferible un equivalente de 1,2.

Como disolvente pobre, por ejemplo, se puede usar acetato de etilo.

Aunque la cantidad de disolvente pobre no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 5 a 20 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 10 veces.

- 15 Aunque una temperatura de calentamiento no está particularmente limitada, una temperatura preferible está entre 50 y 70°C, y es más preferiblemente 60°C.

El enfriamiento desde una temperatura de calentamiento hasta la temperatura ambiente se puede llevar a cabo en un período entre 5 min. y 2 horas, y preferiblemente en un período entre 5 min. y 1,5 horas.

10. Procedimiento para preparar una forma cristalina del etanosulfonato (Forma β)

- 20 (Método 1 de preparación)

Una forma cristalina del etanosulfonato (Forma β) se puede preparar añadiendo un disolvente y agua a una forma cristalina del etanosulfonato (Forma α) y agitando la mezcla a temperatura ambiente.

Como disolvente, por ejemplo, se puede usar metanol, etanol, y 2-propanol, y es preferible etanol.

- 25 Aunque la cantidad de disolvente no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 5 a 20 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 10 veces.

Aunque la cantidad de agua no está particularmente limitada, una cantidad preferible es 1/10 a 1/2 de la cantidad de etanol, y más preferiblemente 1/6 de la cantidad de etanol.

(Método 2 de preparación)

- 30 Una forma cristalina del etanosulfonato (Forma β) se puede preparar mezclando la carboxamida, ácido acético y ácido etanosulfónico para disolver la carboxamida.

Más específicamente, una forma cristalina del etanosulfonato (Forma β) se puede preparar, por ejemplo, mezclando la carboxamida, ácido acético y ácido etanosulfónico, calentando la mezcla para disolver la carboxamida, añadiendo un disolvente pobre y agua, y enfriando esta disolución a 0°C. Preferiblemente, se añaden cristales de siembra de una forma cristalina del etanosulfonato (Forma β) cuando se añade el disolvente pobre.

- 35 Aunque la cantidad de ácido acético no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 2,5 a 10 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 5 veces.

La cantidad de ácido etanosulfónico usada puede ser un equivalente de 1,0 a 1,5 con respecto a la cantidad de sustrato, y es preferible un equivalente de 1,2.

Como disolvente pobre, por ejemplo, se puede usar etanol, y 2-propanol, y es preferible 2-propanol.

- 40 Aunque la cantidad de disolvente pobre no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 10 a 40 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 30 veces. Además, el disolvente pobre se puede añadir de una sola vez, o se puede añadir de forma dividida 2 a 4 veces, y preferiblemente el disolvente pobre se divide y se añade 2 veces. En este caso, la relación para la cantidad de disolvente añadida la primera vez y la cantidad de disolvente añadida la segunda vez es de 1:1 a 1:5, y es preferible una relación de 1:1,5 a 1:2.

- 45 Aunque la cantidad de agua no está particularmente limitada, una cantidad preferible es 1/10 a 1/30 de la cantidad de disolvente pobre, y es más preferiblemente 1/20 de la cantidad de disolvente pobre.

Aunque una temperatura de calentamiento no está particularmente limitada, una temperatura preferible está entre 50 y 70°C, y más preferiblemente 60°C.

El enfriamiento desde una temperatura de calentamiento a 0°C se puede llevar a cabo en un período entre 10 min. y 6 horas, y preferiblemente en un período entre 2 y 4 horas.

5 11. Procedimiento para preparar una forma cristalina del solvato de dimetilsulfóxido del etanosulfonato

Una forma cristalina del solvato de dimetilsulfóxido del etanosulfonato se puede preparar mezclando la carboxamida, dimetilsulfóxido y ácido etanosulfónico, calentando la mezcla para disolver la carboxamida, añadiendo un disolvente pobre, y enfriando la mezcla a 0°C. Preferiblemente, se añaden cristales de siembra de una forma cristalina del etanosulfonato (Forma β) cuando se añade el disolvente pobre.

10 Aunque la cantidad de dimetilsulfóxido no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 5 a 20 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 10 veces.

La cantidad de ácido etanosulfónico usada puede ser un equivalente de 1,0 a 1,5 con respecto a la cantidad de sustrato, y es preferible un equivalente de 1,2.

Como disolvente pobre, por ejemplo, se puede usar acetato de etilo.

15 Aunque la cantidad de disolvente pobre no está particularmente limitada, preferiblemente la cantidad usada es 5 a 20 veces con respecto a la cantidad de sustrato, y más preferiblemente 10 veces. Además, el disolvente pobre se puede añadir de una sola vez, o se puede añadir de forma dividida 2 a 4 veces, y preferiblemente el disolvente pobre se divide y se añade 2 veces. En este caso, la relación para la cantidad de disolvente añadida la primera vez y la cantidad de disolvente añadida la segunda vez es de 1:1 a 3:1, y es preferible una relación de 3:2.

20 Aunque una temperatura de calentamiento no está particularmente limitada, una temperatura preferible está entre 50 y 70°C, y más preferiblemente 60°C.

El enfriamiento desde una temperatura de calentamiento a 0°C se puede llevar a cabo en un período entre 10 min. y 6 horas, y preferiblemente en un período entre 1 y 2 horas.

25 Cuando los cristales de la presente invención se van a usar como medicamento, normalmente se mezclarán con aditivos adecuados para uso como una formulación. Sin embargo, la descripción anterior no limita el uso de los cristales de la presente invención como medicamento en el estado de productos intactos.

30 Tales aditivos pueden incluir excipientes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, agentes colorantes, correctores del sabor, emulsionantes, tensioactivos, auxiliares de la disolución, agentes de suspensión, agentes para dar isotonicidad, agentes tamponantes, antisépticos, antioxidantes, estabilizantes, aceleradores de la absorción, y similares, que son usados habitualmente en sustancias farmacéuticas, y se pueden añadir en combinaciones apropiadas según se desee.

Como ejemplos de tales excipientes se pueden mencionar lactosa, azúcar blanca blanda, glucosa, almidón de maíz, manitol, sorbitol, almidón, alfa almidón, dextrina, celulosa cristalina, anhídrido silícico blando, silicato de aluminio, silicato de calcio, aluminometasilicato de magnesio, hidrogenofosfato de calcio, y similares.

35 Como ejemplos de aglutinantes, se pueden mencionar polialcohol vinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, macrogol, y similares.

Como ejemplos de lubricantes, se pueden mencionar estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, talco, polietilenglicol, sílice coloidal, y similares.

40 Como ejemplos de disgregantes, se pueden mencionar celulosa cristalina, agar, gelatina, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetil almidón, y carboximetil almidón sódico, y similares.

45 Como colorantes, se pueden mencionar los aprobados para adición a sustancias farmacéuticas, tales como sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, carmín, caramelo, β -caroteno, óxido de titanio, talco, fosfato sódico de riboflavina, laca de aluminio amarilla, y similar.

Como correctores del sabor, se pueden mencionar polvo de cacao, mentol, polvos aromáticos, aceite de menta, borneol, corteza de canela en polvo, y similar.

50 Como emulsionantes o tensioactivos, se pueden mencionar esteril trietanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, monoestearato de glicerina, ésteres de ácidos grasos con sacarosa, ésteres de ácidos grasos con glicerina, y similares.

Como auxiliares de la disolución, se pueden mencionar polietilenglicol, propilenglicol, benzoato de bencilo, etanol, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, polisorbato 80, nicotinamida, y similares.

5 Como agentes de suspensión, se pueden mencionar los tensioactivos citados anteriormente, así como polímeros hidrófilos tales como polialcohol vinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y similares.

Como agentes para dar isotonicidad, se pueden mencionar glucosa, cloruro de sodio, manitol, sorbitol y similares.

Como agentes tamponantes, se pueden mencionar disoluciones tamponantes de fosfato, acetato, carbonato, citrato, y similares.

10 Como antisépticos, se pueden mencionar metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico, y similares.

Como antioxidantes, se pueden mencionar sulfito, ácido ascórbico, α -tocoferol, y similares.

La formulación puede estar en forma de una preparación oral, tal como un comprimido, polvo, gránulo, cápsula, jarabe, tableta o inhalante; una preparación externa tal como un supositorio, ungüento, pomada ocular, cinta, colirio, gota nasal, gota para el oído, pap o loción; o una inyección.

15 Una preparación oral se formulará usando una combinación apropiada de aditivos entre aquellos mencionados anteriormente. Si es necesario, su superficie también se puede revestir.

20 Una preparación externa se formulará usando una combinación apropiada de aditivos entre aquellos mencionados anteriormente, y particularmente excipientes, aglutinantes, correctores del sabor, emulsionantes, tensioactivos, auxiliares de la disolución, agentes de suspensión, agentes para dar isotonicidad, antisépticos, antioxidantes, estabilizantes y aceleradores de la absorción.

Una inyección se formulará usando una combinación apropiada de aditivos entre aquellos mencionados anteriormente, y particularmente emulsionantes, tensioactivos, auxiliares de la disolución, agentes de suspensión, agentes para dar isotonicidad, agentes tamponantes, antisépticos, antioxidantes, estabilizantes y aceleradores de la absorción.

25 Cuando los cristales de la invención se van a usar como medicamento, su dosis diferirá dependiendo de los síntomas y edad del paciente así como de la forma de administración, pero normalmente será 100 μ g a 10 g por día, administrada de una sola vez o dividida a lo largo de varias veces.

30 Los cristales de la presente invención son extremadamente útiles como un inhibidor de la angiogénesis, y también son útiles como un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad para la que es eficaz la inhibición de la angiogénesis, un inhibidor de la angiogénesis, un agente antitumoral, un agente terapéutico para angioma, un inhibidor de la metástasis del cáncer, un agente terapéutico para la neovascularización retiniana, un agente terapéutico para retinopatía diabética, un agente terapéutico para una enfermedad inflamatoria, un agente terapéutico para una enfermedad inflamatoria seleccionada del grupo que consiste en artritis deformante, artritis reumatoide, psoriasis y reacción de hipersensibilidad retrasada, y un agente terapéutico para aterosclerosis.

35 Cuando se usan los cristales de la presente invención como un agente antitumoral, los ejemplos del tumor incluyen un cáncer pancreático, un cáncer gástrico, un cáncer de colon, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón, un cáncer renal, un tumor cerebral, un cáncer de la sangre o un cáncer ovárico, y en particular, son preferibles un cáncer gástrico, un cáncer de colon, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón o un cáncer renal.

40 Además, los cristales de la presente invención muestran una potente actividad inhibidora para c-Kit cinasa, y son útiles como un agente contra el cáncer para un cáncer que ha sufrido una alteración maligna debido a la activación de c-Kit cinasa (por ejemplo, leucemia mielogenosa aguda, leucemia de mastocitos, un cáncer de pulmón microcítico, GIST, un tumor testicular, un cáncer ovárico, un cáncer de mama, un tumor cerebral, neuroblastoma o un cáncer de colon). Los cristales de la presente invención también son útiles como un agente terapéutico para una enfermedad tal como mastocitosis, alergia o asma, que se considera que está provocada por c-Kit cinasa.

[Ejemplos]

En lo sucesivo, se describen ejemplos para facilitar la comprensión adicional de la presente invención. Los ejemplos que se refieren a la materia objeto no cubierta por las reivindicaciones son ejemplos de referencia.

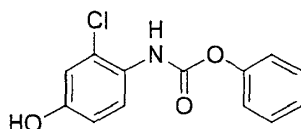
50 **Ejemplo 1 de Preparación. Preparación de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxy)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (1)**

Se disolvió *N*-(4-(6-carbamoyl-7-metoxi-4-quinolil)oxi-2-clorofenil)carbamato de fenilo (17,5g, 37,7 mmoles) descrito en el documento WO 02/32872 en *N,N*-dimetilformamida (350 ml), y después se añadió ciclopropilamina (6,53 ml,

94,25 mmoles) a la mezcla de reacción en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación toda la noche a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió agua (1,75 l), y la mezcla se agitó. Los cristales brutos precipitados se separaron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron a 70°C durante 50 min. A los cristales brutos obtenidos se añadió etanol (300 ml), y después la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. para disolverla, seguido de agitación toda la noche para enfriar lentamente hasta la temperatura ambiente. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron a vacío, y después se secaron adicionalmente a 70°C durante 8 horas para dar los cristales del título (12,91 g; 80,2%).

Ejemplo 2 de Preparación. Preparación de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (2)

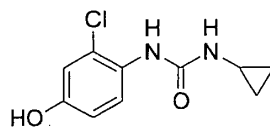
(1) Preparación de *N*-(2-cloro-4-hidroxifenil)carbamato de fenilo



A una suspensión de 4-amino-3-clorofenol (23,7 g) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se añadió piridina (23,4 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo, y se añadió clorocarbonato de fenilo (23,2 ml) gota a gota por debajo de 20°C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 min., se añadieron agua (400 ml), acetato de etilo (300 ml), y HCl 6N (48 ml), y se agitaron. La capa orgánica se separó, se lavó dos veces con una disolución acuosa de cloruro de sodio al 10% (200 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó para dar 46 g del compuesto del título como un sólido.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 5,12 (1H, br s), 6,75 (1H, dd, J=9,2, 2,8 Hz), 6,92 (1H, d, J=2,8 Hz), 7,18-7,28 (4H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 7,94 (1H, br s).

(2) Preparación de 1-(2-cloro-4-hidroxifenil)-3-ciclopropilurea



A una disolución de *N*-(2-cloro-4-hidroxifenil)carbamato de fenilo en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se añadió ciclopropilamina (22,7 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo, y la agitación se continuó a temperatura ambiente toda la noche. Se le añadieron agua (400 ml), acetato de etilo (300 ml), y HCl 6N (55 ml), y la mezcla se agitó. La capa orgánica se separó entonces, se lavó dos veces con una disolución acuosa de cloruro de sodio al 10% (200 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó para dar cristales en forma de prisma, que se separaron por filtración y se lavaron con heptano para dar 22,8 g del compuesto del título (rendimiento a partir de 4-amino-3-clorofenol: 77%).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,72-0,77 (2H, m), 0,87-0,95 (2H, m), 2,60-2,65 (1H, m), 4,89 (1H, br s), 5,60 (1H, br s), 6,71 (1H, dd, J=8,8, 2,8 Hz), 6,88 (1H, d, J=2,8 Hz), 7,24-7,30 (1H, br s), 7,90 (1H, d, J=8,8 Hz)

(3) Preparación de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida

A dimetilsulfóxido (20 ml) se añadieron 7-metoxi-4-cloroquinolin-6-carboxamida (0,983 g), 1-(2-cloro-4-hidroxifenil)-3-ciclopropilurea (1,13 g) y carbonato de cesio (2,71 g), y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 23 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua (50 ml), y los cristales resultantes se separaron entonces por filtración para dar 1,56 g del compuesto del título (rendimiento: 88%).

Ejemplo 3 de Preparación. Preparación de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (3)

Se introdujeron en este orden 7-metoxi-4-cloroquinolin-6-carboxamida (5,00 kg, 21,13 moles), dimetilsulfóxido (55,05 kg), 1-(2-cloro-4-hidroxifenil)-3-ciclopropilurea (5,75 kg, 25,35 moles) y t-butoxido de potasio (2,85 kg, 25,35 moles) en una vasija de reacción en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 30 min. a 20°C, y la temperatura se elevó hasta 65°C durante 2,5 horas. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 19 horas. Se añadieron gota a gota acetona-agua al 33% (v/v) (5,0 l) y agua (10,0 l) durante 3,5 horas. Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. Se añadieron gota a gota acetona-agua al 33% (v/v) (20,0 l) y agua (40,0 l) a 55°C o más durante 1 hora. Tras agitar a 40°C durante 16 horas, los cristales precipitados se separaron por filtración usando un filtro con presión de nitrógeno, y se lavaron con acetona-agua al 33% (v/v) (33,3 l), con agua (66,7 l), y con acetona (50,0 l), en ese orden. Los cristales obtenidos se secaron a 60°C durante 22 horas usando un secador de vacío cónico para dar 7,78 kg del compuesto del título (rendimiento: 96,3%).

Los valores de los desplazamientos químicos de RMN ¹H para las 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamidas obtenidas en los Ejemplos 1 a 3 de Preparación corresponden a aquellos para 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida descrita en el documento WO 02/32872.

5 Ejemplo 1. Una forma cristalina del hidrocloreuro de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida

Se agitó una suspensión de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida (854 mg, 2,0 mmoles) en etanol (17 ml), y se añadió gota a gota ácido clorhídrico 2N (1,1 ml, 2,2 mmoles) a la mezcla de reacción mientras se ponía a reflujo usando un baño de aceite con una temperatura externa de 100°C. Después de confirmar que la suspensión se había convertido en una disolución, el calentamiento del baño de aceite se detuvo, y la mezcla se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente mientras se sumergió en el baño de aceite, seguido de agitación toda la noche. Se añadió etanol (8,6 ml) a la mezcla de reacción, y los cristales resultantes se separaron por filtración, se lavaron con etanol (4,3 ml x 2), se secaron bajo aireación sobre papel de filtro (1,5 horas), y después se secaron (23 horas) con aire caliente a 70°C para dar los cristales del título (786,1 mg, 85%).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,30-0,50 (2H, m), 0,60-0,70 (2H, m), 2,56 (1H, m), 4,06 (3H, s), 6,86 (1H, d, J=6,4Hz), 7,29-7,35 (2H, m), 7,60 (1H, d, J=2,8Hz), 7,64 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,34 (1H, d, J=9,2Hz), 8,70 (1H, s), 8,91 (1H, d, J=6,4Hz).

20 Ejemplo 2. Una forma cristalina del hidrobromuro de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida

Se agitó una suspensión de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida (500 mg, 1,17 mmoles) en etanol (10 ml), y después se añadió gota a gota una disolución acuosa de ácido bromhídrico 1N (1,3 ml, 1,3 mmoles) a la mezcla de reacción mientras se ponía a reflujo usando un baño de aceite con una temperatura externa de 100°C. Después de que se añadió gradualmente agua (2,0 ml) a la mezcla para formar una disolución, el calentamiento del baño de aceite se detuvo, y la mezcla se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente mientras se sumergió en el baño de aceite, seguido de agitación toda la noche. Los cristales precipitados se separaron por filtración, se lavaron con etanol (2,5 ml x 2), se secaron bajo aireación sobre papel de filtro (15 min.), y después se secaron (22 horas) con aire caliente a 100°C para dar los cristales del título (483,7 mg, 81%).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,40-0,50 (2H, m), 0,60-0,70 (2H, m), 2,58 (1H, m), 4,09 (3H, s), 6,89 (1H, d, J=6,4Hz), 7,26 (1H, d, J=2,8Hz), 7,33 (1H, dd, J=2,8, 9,2Hz); 7,59 (1H, s), 7,62 (1H, d, J=2,8Hz), 7,90 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,36 (1H, d, J=9,2Hz), 8,72 (1H, s), 8,93 (1H, d, J=6,4Hz).

Ejemplo 3. Una forma cristalina del p-toluenosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida

Se añadieron dimetilsulfóxido (1,5 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (80 mg, 0,422 mmoles) a 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida (150 mg, 0,351 mmoles) a temperatura ambiente. Aunque se formó temporalmente una disolución, inmediatamente precipitaron cristales. Por lo tanto, se añadió dimetilsulfóxido (2,25 ml) a la mezcla de reacción a 80°C para disolver los cristales. La mezcla se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 14 horas. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron a 60°C para dar los cristales del título (177 mg).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,39 (2H, m), 0,63 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,54 (1H, m), 4,04 (3H, s), 6,88 (1H, d, J=6,4 Hz), 7,05 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,21 (1H, d, J=2,8 Hz), 7,31 (1H, dd, J=2,6, 9,3 Hz), 7,41 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=2,8 Hz), 7,86 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,32 (1H, d, J=9,6 Hz), 8,68 (1H, s), 8,91 (1H, d, J=6,4 Hz)

45 Ejemplo 4. Una forma cristalina del sulfato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida

Se añadieron dimetilsulfóxido (1,5 ml) y ácido sulfúrico (23 μl, 0,422 mmoles) a 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida (150 mg, 0,351 mmoles) a temperatura ambiente. Aunque se formó temporalmente una disolución, inmediatamente precipitaron cristales. Por lo tanto, se añadió dimetilsulfóxido (2,25 ml) a la mezcla de reacción a 80°C para disolver los cristales. La mezcla se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 16 horas. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron a 60°C para dar los cristales del título (174 mg).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,39 (2H, m), 0,63 (2H, m), 2,46 (2H, d, J=1,2 Hz), 2,52 (1H, m), 4,04 (3H, s), 6,88 (1H, d, J=5,8Hz), 7,21 (1H, s), 7,31 (1H, d, J=8,2Hz), 7,56 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,33 (1H, d, J=8,2Hz), 8,68 (1H, s), 8,91 (1H, d, J=5,8Hz)

Ejemplo 5. Una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma A)

(Método 1 de preparación)

5 En una disolución mixta de metanol (14 ml) y ácido metanosulfónico (143 μ l, 1,97 mmoles) se disolvió 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (700 mg, 1,64 mmoles) a 70°C. Después de confirmar la disolución de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente durante 5,5 horas, se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 18,5 horas, y los cristales se separaron por filtración. Los cristales resultantes se secaron a 60°C para dar los cristales del título (647 mg).

10 (Método 2 de preparación)

15 En una disolución mixta de ácido acético (6 ml) y ácido metanosulfónico (200 μ l, 3,08 mmoles) se disolvió 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (600 mg, 1,41 mmoles) a 50°C. Después de confirmar la disolución de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, se añadieron etanol (7,2 ml) y cristales de siembra de una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma A) (12 mg), en este orden, a la mezcla de reacción, y se añadió gota a gota más etanol (4,8 ml) durante 2 horas. Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 9 horas, y los cristales se separaron por filtración. Los cristales resultantes se secaron a 60°C para dar los cristales del título (545 mg).

20 **Ejemplo 6. Una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma B)**

25 Una forma cristalina del solvato de ácido acético de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma I) (250 mg) obtenida en el Ejemplo 10 se secó bajo aireación a 30°C durante 3 horas y a 40°C durante 16 horas para dar los cristales del título (240 mg).

Ejemplo 7. Una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma C)

(Método 1 de preparación)

30 Se añadió acetato de n-butilo (12 ml) a una forma cristalina del solvato de dimetilsulfóxido de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (600 mg, 1,15 mmoles) obtenida en el Ejemplo 8 (Método 1 de preparación), y la mezcla de reacción se agitó a 115°C durante 10 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Los cristales resultantes se separaron entonces por filtración y se secaron a 60°C para dar los cristales del título (503 mg).

(Método 2 de preparación)

35 Se añadió etanol (6,4 ml) a una forma cristalina del solvato de ácido acético de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma I) (1,28 g) obtenida en el Ejemplo 10 para su disolverla a 40°C, y después la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 36 horas. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron a 50°C para dar los cristales del título (0,87 g).

(Método 3 de preparación)

40 A una disolución mixta de ácido acético (14 ml) y ácido metanosulfónico (0,37 ml, 5,62 mmoles) se añadió 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (2,00 g, 4,69 mmoles) para disolverla a 40°C. Después de confirmar la disolución, se añadieron 2-propanol (9 ml) y cristales de siembra de una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma C) (100 mg), en este orden, a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Después se añadió más acetato de isopropilo (10 ml) gota a gota durante 30 min. Después de que la adición del acetato de isopropilo estuvo terminada, la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas, y se agitó adicionalmente a 15°C durante 14 horas. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron a 60°C para dar los cristales del título (2,22 g).

(Método 4 de preparación)

50 A una suspensión de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (1,28 g, 3 mmoles) en ácido acético (12,8 ml) se añadió ácido metanosulfónico (0,408 ml, 6,3 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para disolverla. La mezcla de reacción se calentó con un baño a una temperatura de 30°C, y se añadió 2-propanol (7,7 ml). Se añadieron cristales de siembra de una forma cristalina del metanosulfonato de 4-

(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida (Forma C), y se añadió más 2-propanol 14 veces, con una cantidad de 1,28 ml cada vez, durante 44 min. El baño caliente se retiró, la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. a temperatura ambiente, después durante 5 min. en un baño de agua, y durante 25 min. en un baño de agua con una pequeña cantidad de hielo (temperatura interna: 17,6°C). Los cristales resultantes se separaron por filtración y se lavaron con 2-propanol (10 ml). Los cristales filtrados se agitaron en etanol (6,4 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales resultantes se separaron por filtración, se lavaron con etanol (4 ml) y se secaron a 60°C para dar los cristales del título (1068 mg).

Ejemplo 8. Una forma cristalina del solvato de dimetilsulfóxido de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida

10 (Método 1 de preparación)

Se añadió dimetilsulfóxido (7 ml) a temperatura ambiente a 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida (700 mg, 1,640 mmoles), y la mezcla se disolvió a 80°C. Se añadieron ácido metanosulfónico (143 µl, 1,97 mmoles), acetato de etilo (1,4 ml), y cristales de siembra de una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida (Forma A), en este orden, a la mezcla de reacción a 60°C, y se añadió más acetato de etilo (5,6 ml) gota a gota durante 45 min. 15 min. después de terminar la adición del acetato de etilo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente durante 1 hora, y se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron a 60°C para dar los cristales del título (746 mg).

(Método 2 de preparación)

20 Se añadió dimetilsulfóxido (6,8 ml) a temperatura ambiente a 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida (854 mg, 2 mmoles), y la mezcla se disolvió a 60°C. Se añadieron ácido metanosulfónico (389 µl, 6 mmoles) y cristales de siembra de una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida (Forma A), en este orden, a la mezcla de reacción a la misma temperatura, y después se añadió 2-propanol (6,8 ml) gota a gota durante 30 min. Después de 25 terminar la adición del 2-propanol, la mezcla de reacción se enfrió hasta 15°C durante 2 horas, y después se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron a 60°C para dar los cristales del título (1095 mg).

(Método 3 de preparación)

30 Se añadió dimetilsulfóxido (6,8 ml) a temperatura ambiente a 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida (854 mg, 2 mmoles), y la mezcla se disolvió a 62°C. Se añadieron ácido metanosulfónico (454 µl, 7 mmoles) y cristales de siembra de una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida (Forma A), en este orden, a la mezcla de reacción a la misma temperatura, y después se añadió 2-propanol (13,6 ml) gota a gota durante 1 hora. Después de 35 terminar la adición del 2-propanol, la mezcla de reacción se enfrió hasta 15°C durante 2 horas, y después se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron a 60°C para obtener el cristal del título (1082 mg).

Ejemplo 9. Una forma cristalina del hidrato de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida (Forma F)

40 En una disolución mixta de ácido acético (1,5 ml) y ácido metanosulfónico (31 µl, 0,422 mmoles) se disolvió 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida (150 mg, 0,351 mmoles) a 50°C. Después de confirmar la disolución, se añadieron acetato de etilo (0,6 ml) y una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida (Forma A) obtenida en el 45 Ejemplo 5 (Método 1 de preparación), en este orden, a la mezcla de reacción, y se añadió más acetato de etilo (1,8 ml) gota a gota durante 2 horas. Después de que la adición de acetato de etilo estuvo terminada, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 30 min., y después se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 horas. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron a 60°C para dar los cristales del título (176 mg).

Ejemplo 10. Una forma cristalina del solvato de ácido acético del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida (Forma I)

50 En una disolución mixta de ácido acético (14 ml) y ácido metanosulfónico (0,36 ml, 5,62 mmoles) se disolvió 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida (2,00 g, 4,69 mmoles) a 40°C. Después de confirmar la disolución, se añadieron 1-propanol (4 ml) y cristales de siembra de una forma cristalina del metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida (Forma C) (100 mg), en este orden, a la mezcla de reacción, y se añadieron 1-propanol (14 ml) y acetato de isopropilo (10 ml) 55 adicionales gota a gota durante 1 hora. Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 hora, y después se agitó a 25°C durante otros 40 min. Los cristales precipitados se separaron por filtración para dar los cristales del título (2,61 g).

Los valores de los desplazamientos químicos de RMN ¹H para el metanosulfonato son como siguen:

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,44 (2H, m), 0,67 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,59 (1H, m), 4,09 (3H, s), 6,95 (1H, d, J=7 Hz), 7,25 (1H, d, J=2 Hz), 7,36 (1H, dd, J=3, 9 Hz), 7,63 (1H, d, J=3 Hz), 7,65 (1H, s), 7,88 (1H, brs), 7,95 (1H, brs), 8,06 (1H, s), 8,37 (1H, d, J=9 Hz), 8,73 (1H, s), 8,97 (1H, d, J= 7 Hz).

5 **Ejemplo 11. Una forma cristalina del etanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma α)**

(Método 1 de preparación)

10 Se añadieron dimetilsulfóxido (1,5 ml) y ácido etanosulfónico (34 μl, 0,422 mmoles) a 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (150 mg, 0,351 mmoles), y la mezcla se disolvió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (1,5 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 60°C durante 1,5 horas. 30 min. después de que la adición de acetato de etilo estuvo terminada, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente durante 1,5 horas, y después se agitó a temperatura ambiente durante otras 7 horas. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron a 60°C para dar los cristales del título (176 mg).

15 (Método 2 de preparación)

20 Se añadieron etanol (40 ml) y ácido etanosulfónico (459 μl, 5,622 mmoles) a 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (150 mg, 0,351 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se disolvió a 65°C. La mezcla de reacción se enfrió con un baño a una temperatura de 22°C, y se añadieron cristales de siembra de una forma cristalina del etanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma α). La mezcla se agitó durante otras 7 horas. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron a 70°C para dar los cristales del título (1,55 g).

Ejemplo 12. Una forma cristalina del etanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma β)

25 (Método 1 de preparación)

Se añadieron etanol (3 ml) y agua (0,5 ml) a una forma cristalina del etanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma α) (198 mg) obtenida en el Ejemplo 11, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los cristales se separaron por filtración y se secaron a 60°C para dar los cristales del título (89 mg).

30 (Método 2 de preparación)

35 Se añadieron ácido acético (0,75 ml) y ácido etanosulfónico (34 μl, 0,422 mmoles) a temperatura ambiente a 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (150 mg, 0,351 mmoles), y la mezcla se disolvió entonces a 60°C. A la mezcla de reacción se añadieron agua (0,225 ml), 2-propanol (2 ml), una forma cristalina del etanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma β) obtenida en (Método 1 de preparación) del Ejemplo 12, y 2-propanol (2,5 ml), en este orden, y la mezcla se enfrió entonces hasta 0°C durante 2,5 horas, y se agitó durante 30 min. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron a 60°C para dar los cristales del título (139 mg).

Ejemplo 13. Una forma cristalina del solvato de dimetilsulfóxido del etanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida

40 Se añadió dimetilsulfóxido (4 ml) a temperatura ambiente a 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (400 mg, 0,937 mmoles), y la mezcla se disolvió entonces a 60°C. A la mezcla de reacción se añadieron ácido etanosulfónico (92 μl, 1,124 mmoles), acetato de etilo (2,4 ml) y una forma cristalina del etanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma β) obtenida en (Método 1 de preparación) del Ejemplo 12, en este orden, y la mezcla se agitó entonces a 60°C durante 20 min. Después de una adición adicional de acetato de etilo (1,6 ml), la mezcla de reacción se calentó una vez hasta 80°C, y después se enfrió hasta 0°C durante 1,5 horas. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron a 60°C para dar los cristales del título (523 mg).

Los valores de los desplazamientos químicos de RMN ¹H para el etanosulfonato son como siguen:

50 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,43 (2H, m), 0,66 (2H, m), 1,05 (3H, t, J=7,4 Hz), 2,38 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,58 (1H, m), 4,08 (3H, s), 6,88 (1H, s), 7,24 (1H, s), 7,34 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,60 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,94 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,36 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,72 (1H, s), 8,92 (1H,s)

Ejemplo 1 de Ensayo. Ensayo para medir la velocidad de disolución

[Método]

Las velocidades de disolución de los siguientes cristales se midieron en las condiciones descritas más abajo mediante el método de disco giratorio (véase, J. H. Woods et al., J. Pharm. Soc., 54, 1068 (1955)): una forma cristalina de la carboxamida libre (obtenida en el Ejemplo 1 de Preparación), una forma cristalina del hidrocloreto de la carboxamida (obtenida en el Ejemplo 1), una forma cristalina del hidrobromuro de la carboxamida (obtenida en el Ejemplo 2), una forma cristalina del metanosulfonato (en lo sucesivo, denominado como "mesilato") de la carboxamida (Forma A) (obtenida en el Ejemplo 5), una forma cristalina del mesilato de la carboxamida (Forma C) (obtenida en el Ejemplo 7) y una forma cristalina del etanosulfonato (en lo sucesivo, denominado "esilato") (Forma β) (obtenida en el Ejemplo 12). Las velocidades de disolución se calcularon basándose en un intervalo en el que se mantuvo la linealidad en la relación entre la concentración y el tiempo en la etapa inicial de disolución.

(Condiciones del método de disco giratorio)

Disolvente: "2° fluido" (pH 6,8, 500 ml) como se describe en la Farmacopea Japonesa 14^a edición, Ensayos Generales (ensayo de disgregación)

Temperatura: 37°C

15 Velocidad de giro del disco: 50 rpm

Área de polvo en contacto con el disolvente en el disco: 1 cm²

Cantidad de muestreo: aprox. 1 ml

(Condiciones de HPLC)

20 Columna: Cadenza CD-18 (Imtakt Corporation; diámetro interno 4,6 mm, longitud de la columna 100 mm, tamaño de partículas 3 μ m)

Temperatura de la columna: 40°C

Caudal: 1,0 ml/min.

Fase móvil:

Disolución A: H₂O:CH₃CN:HClO₄ = 990:10:1 (v/v/v)

25 Disolución B: CH₃CN:H₂O:HClO₄ = 900:100:1 (v/v/v)

Concentración de la disolución B: 20%

Cantidad de inyección: 100 μ l

Detección: fotómetro de absorbancia de ultravioleta (longitud de onda: 252 nm)

Temperatura del automuestreador: 25°C.

30 [Resultados]

La Tabla 1 muestra las velocidades de disolución.

[Tabla 1]

	velocidad de disolución ($\mu\text{g}/\text{min}/\text{cm}^2$)
forma libre	0,8
hidrocloruro	4,7
hidrobromuro	8,7
mesilato (Forma A)	11,8
mesilato (Forma C)	15,5
esilato (Forma β)	18,5

5 Para cada cristal de las sales, la velocidad de disolución aumentó significativamente en comparación con una forma cristalina de la forma libre de la carboxamida. El incremento de la velocidad de disolución fue particularmente notable para una forma cristalina del mesilato y una forma cristalina del esilato.

Ejemplo 2 de Ensayo. Estudio de farmacocinética en perros beagle

[Método]

10 Una forma cristalina de la forma libre de la carboxamida (obtenida en el Ejemplo 1 de Preparación), una forma cristalina del hidrobromuro de la carboxamida (obtenida en el Ejemplo 2) y una forma cristalina del mesilato de la carboxamida (Forma A) (obtenida en el Ejemplo 5) se trituraron en un mortero, se encapsularon en una cápsula de gelatina, y después se administraron oralmente a perros beagle ($n = 3$). Tras la administración, se administraron además oralmente 10 ml de agua. La dosis se ajustó de manera que fue equivalente a 3 mg/kg como forma libre, y los perros beagle ayunaron desde el día antes de la administración, y se les dio alimento nuevamente 8 horas después de la administración.

15 Para calcular la biodisponibilidad (BA), se llevó a cabo un ensayo usando una única administración intravenosa. Más específicamente, se disolvió una forma cristalina de la forma libre de la carboxamida en una disolución que contiene 10% de dimetilsulfóxido, 50% de polietilenglicol 400 y 40% de disolución acuosa 0,1M de ácido clorhídrico, y se administró intravenosamente a través de la vena cefálica de la pata delantera.

20 La concentración plasmática de la carboxamida se midió mediante el método de HPLC-UV después de tomar muestras de sangre de la vena cefálica de la pata delantera. En base a la concentración, se calcularon parámetros farmacocinéticos para cada individuo mediante el método del momento. Además, en base a los parámetros calculados, se calculó el valor medio y el error estándar del mismo.

[Resultados]

25 La Tabla 2 muestra los parámetros farmacocinéticos, y la Fig. 1 muestra la relación entre el tiempo y la concentración plasmática.

[Tabla 2]

	forma libre	hidrobromuro	mesilato (Forma A)
tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{max}) (h)	$1,17 \pm 0,4$	$2,67 \pm 0,7$	$1,67 \pm 0,3$
concentración plasmática máxima (C_{max}) (ng/ml)	$53,3 \pm 9,9$	$480,4 \pm 31,4$	$397,1 \pm 100,1$
concentración plasmática después 24 horas ($C_{24\text{h}}$) (ng/ml)	$24,0 \pm 9,0$	$100,5 \pm 81,7$	$17,1 \pm 2,5$
$AUC_{0-24\text{h}}$ ($\mu\text{g h}/\text{ml}$)	$0,6 \pm 0,0$	$4,8 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,4$
BA (%)	$9,1 \pm 0,4$	$73,5 \pm 2,3$	$46,2 \pm 5,9$

La concentración plasmática máxima y la BA aumentaron significativamente para cada forma cristalina de las sales en comparación con la forma cristalina de la forma libre.

Ejemplo 3 de Ensayo. Evaluación de la higroscopicidad y estabilidad del sólido

[Método]

5 La higroscopicidad y la estabilidad del sólido de la forma cristalina del mesilato de la carboxamida (Forma A) (obtenida en el Ejemplo 5), una forma cristalina del mesilato de la carboxamida (Forma C) (obtenida en el Ejemplo 7), una forma cristalina del solvato de ácido acético del mesilato de la carboxamida (Forma I) (obtenida en el Ejemplo 10) y una forma cristalina del esilato de la carboxamida (Forma β) (obtenida en el Ejemplo 12) se midieron en las siguientes condiciones.

10 1. Condiciones de almacenamiento para el ensayo de higroscopicidad (período: 1 semana)

a-1. 25°C, humedad relativa 75%

b-1. 25°C, humedad relativa 93%

2. Condiciones de almacenamiento para el ensayo de estabilidad del sólido (período: 2 semanas)

a-2. -20°C (bien cerrado)

15 b-2. 25°C, irradiación de luz (1000 lx; sombreado con papel de aluminio, bien cerrado)

c-2. 25°C, irradiación de luz (1000 lx; bien cerrado)

d-2. 40°C, humedad relativa 75%

e-2. 60°C (bien cerrado excepto el siguiente caso: ligeramente abierto en el caso de una forma cristalina del solvato de ácido acético del mesilato (Forma I)).

20 3. Método para medir la cantidad de impurezas mediante HPLC

Tras el almacenamiento, la disolución de la muestra se preparó añadiendo un disolvente mixto de agua y etanol (3:1) a cada cristal a 0,1 mg/ml como concentración final.

25 Los ensayos se llevaron a cabo mediante el método de HPLC para estas disoluciones de muestra en las condiciones de medida descritas más abajo, y se midieron las áreas de los picos eluidos para determinar la cantidad de impurezas totales mediante el método de área relativa (se contaron impurezas de 0,05% o más).

(Fórmula para calcular la cantidad de impurezas totales)

Cantidad de impurezas individuales (%) = (el área del pico para la impureza individual) x 100 / {(el área del pico para carboxamida) + (suma de las áreas de los picos para impurezas)}

Cantidad de impurezas totales (%) = suma de las cantidades de impurezas individuales

30 (Condiciones de medida de HPLC)

Columna: Mightysil RP-18 GP (Kanto Kagaku; diámetro interno 4,6 mm, longitud de la columna 150 mm, tamaño de partículas 3 μm)

Temperatura de la columna: temperatura constante en la proximidad de 40°C

Caudal: 1,0 ml/min.

35 Fase móvil:

Disolución A: H₂O:CH₃CN:HClO₄ = 990:10:1 (v/v/v)

Disolución B: CH₃CN:H₂O:HClO₄ = 900:100:1 (v/v/v)

Condiciones de gradiente

[Tabla 3]

40

tiempo (min.)	concentración de Disolución B (%)
0	5
3	20
15	20
30	100
30,01	5
35	5

Cantidad de inyección: 10 µl

Detección: fotómetro de absorbancia de ultravioleta (longitud de onda: 252 nm)

5 Temperatura del automuestreador: temperatura constante en la proximidad de 10°C

4. Difracción de rayos X de polvo

El análisis se llevó a cabo según "Método de Difracción de Rayos X de polvo" descrito en la Farmacopea Japonesa 14ª Edición, Ensayos Generales (B-614 a 619) en las siguientes condiciones de medida.

Aparato: RINT-2000 (fabricado por Rigaku Denki KK)

10 Rayos X: rayo CuK α

Monocromador: monocromador de cristal curvado

Goniómetro: goniómetro vertical

Contador: contador de centelleo

Voltaje aplicado: 40 kV

15 Corriente de carga: 200 mA

Velocidad de barrido: 5°/min.

Eje de barrido: 2 θ / θ

Intervalo de barrido: 2 θ = 5° a 40°

Rendija divergente: 0,5°

20 Rendija de dispersión: 0,5°

Rendija receptora: 0,3 mm

5. Medida del contenido de agua

La medida se llevó a cabo según la Determinación de Agua como se describe en la Farmacopea Japonesa 14ª Edición, Ensayos Generales (B-318 a 331), usando 6 a 10 mg de cada cristal.

25 [Resultados]

Los resultados de la evaluación de la higroscopicidad se muestran en la Tabla 4 a Tabla 7.

[Tabla 4]

Evaluación de la higroscopicidad de una forma cristalina del mesilato (Forma C)

condición	contenido de agua (%)	forma cristalina
inicial	0,7	C
a-1	0,6	C
b-1	0,7	C

[Tabla 5]

Evaluación de la higroscopicidad de una forma cristalina del mesilato (Forma C)

condición	contenido de agua (%)	forma cristalina
inicial	0,7	C
a-1	0,6	C
b-1	0,7	C

5

[Tabla 6]

Evaluación de la higroscopicidad de una forma cristalina del solvato de ácido acético del mesilato (Forma I)

condición	contenido de agua (%)	forma cristalina
inicial	2,9	I
a-1	0,6	C
b-1	0,8	C

[Tabla 7]

10 Evaluación de la higroscopicidad de una forma cristalina del esilato (Forma β)

condición	contenido de agua (%)	forma cristalina
inicial	1,7	β
a-1	1,7	β
b-1	1,4	β

El contenido de agua no cambió notablemente para una forma cristalina del mesilato (Forma A), una forma cristalina del mesilato (Forma C) y una forma cristalina del esilato (Forma β), y no se observó higroscopicidad. No se observó ni cambio notable en el aspecto ni transición cristalina.

15 Por el contrario, con respecto a una forma cristalina del solvato de ácido acético del mesilato (Forma I), se observó una disminución en el contenido de agua, así como también transición a una forma cristalina del mesilato (Forma C).

Los resultados de la evaluación de la estabilidad del sólido se muestran en la Tabla 8 a Tabla 11.

[Tabla 8]

Evaluación de la estabilidad del sólido de una forma cristalina del mesilato (Forma A)

condición	impureza total (%)	contenido de agua (%)	forma cristalina
inicial	4,02	0,3	A
a-2	3,90	0,0	A
b-2	3,95	0,0	A
c-2	4,23	0,1	A
d-2	3,90	0,2	A
e-2	3,97	0,2	A

[Tabla 9]

Evaluación de la estabilidad del sólido de una forma cristalina del mesilato (Forma C)

condición	impureza total (%)	contenido de agua (%)	forma cristalina
inicial	2,11	0,7	C
a-2	2,10	0,7	C
b-2	2,09	0,8	C
c-2	2,22	0,7	C
d-2	2,06	0,6	C
e-2	2,18	0,5	C

5

[Tabla 10]

Evaluación de la estabilidad del sólido de una forma cristalina del solvato de ácido acético del mesilato (Forma I)

condición	impureza total (%)	contenido de agua (%)	forma cristalina
inicial	0,62	2,9	I
a-2	0,67	3,1	I
b-2	0,66	3,1	I
c-2	0,87	2,9	I
d-2	0,61	0,9	C
e-2	0,84	0,3	B

[Tabla 11]

10 Evaluación de la estabilidad del sólido de una forma cristalina del esilato (Forma β)

condición	impureza total (%)	contenido de agua (%)	forma cristalina
inicial	0,55	1,7	β
a-2	0,48	2,0	β
b-2	0,46	2,5	β
c-2	0,49	2,1	β
d-2	0,48	2,0	β
e-2	0,51	2,2	β

5 Para una forma cristalina del mesilato (Forma A), una forma cristalina del mesilato (Forma C) y una forma cristalina del esilato (Forma β), no se observaron ni cambios notables en el contenido de agua y aspecto ni transición cristalina.

10 Por el contrario, con respecto a la forma cristalina del mesilato (Forma I), no se observaron ni transición cristalina ni cambios notables en la cantidad de impurezas totales, en el contenido de agua y en el aspecto cuando se almacenó en un recipiente bien cerrado. Sin embargo, para una muestra almacenada en condiciones de 40°C y humedad relativa de 75%, se observó una disminución en el contenido de agua junto con transición a una forma cristalina del mesilato (Forma C). Además, para una muestra almacenada a 60°C en un recipiente ligeramente abierto, se observó una disminución en el contenido de agua junto con transición a una forma cristalina del mesilato (Forma B).

Ejemplo 4 de Ensayo. Difracción de rayos X de polvo de una forma cristalina del mesilato (Forma B) (obtenida en el Ejemplo 6) con un tratamiento de humidificación

[Método]

15 La difracción de rayos X de polvo se midió en las condiciones de medida similares a aquellas en 4. (difracción de rayos X de polvo) del Ejemplo 3 de Ensayo. La humidificación se llevó a cabo usando una unidad de control de humedad HUM-1A (fabricada por Rigaku Denki KK), para ajustar secuencialmente la humedad relativa a 3%, 30%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80% y 85% a temperatura ambiente.

[Resultados]

20 Una forma cristalina del mesilato (Forma B) permaneció en su estado y no mostró una transición cristalina a una humedad relativa de 3% a 70%. Sin embargo, cambió a una mezcla de formas cristalinas del mesilato (Forma B) y (Forma C) a una humedad relativa de 75% y 80%, se observó una transición a una forma cristalina del mesilato (Forma C). A una humedad relativa de 85%, hubo una transición total a una forma cristalina del mesilato (Forma C).

25 **Ejemplo 5 de Ensayo. Difracción de rayos X de polvo de temperatura controlada de una forma cristalina del solvato de dimetilsulfóxido del mesilato (obtenida en el Ejemplo 8 (método 1 de preparación))**

[Método]

Se llevó a cabo la difracción de rayos X de polvo en las condiciones de medida similares a aquellas en 4. (difracción de rayos X de polvo) del Ejemplo 3 de Ensayo. La temperatura se incrementó según las siguientes condiciones.

Controlador de temperatura: PCT-20 (fabricado por Rigaku Denki KK)

30 Velocidad para el incremento de la temperatura: 2°C/min.

Temperaturas de medida: 30°C, 40°C, 60°C, 80°C, 120°C, 140°C, 180°C, 200°C, 205°C, 210°C y 215°C.

[Resultados]

Aunque no se observó transición cristalina a temperaturas de 30°C a 80°C, a temperaturas de 120°C o más se observó transición a una forma cristalina del mesilato (Forma C).

35 (Medida de la difracción de rayos X de polvo)

El análisis de difracción de rayos X de polvo se llevó a cabo para cristales obtenidos en el Ejemplo 1 de Preparación y en los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11 y 12 en las siguientes condiciones de medida según el "Método de

Difracción de Rayos X de Polvo” descrito en la Farmacopea Japonesa 14ª Edición, Ensayos Generales (B-614 a 619).

Aparato: RINT-2000 (fabricado por Rigaku Denki KK)

Rayos X: rayo $\text{CuK}\alpha$

5 Monocromador: monocromador de cristal curvado

Goniómetro: goniómetro vertical

Contador: contador de centelleo

Voltaje aplicado: 40 kV

Corriente de carga: 200 mA

10 Velocidad de barrido: $5^\circ/\text{min}$. ($2^\circ/\text{min}$. con respecto a una forma cristalina de la forma libre de la carboxamida obtenida en el Ejemplo 1 de Preparación, una forma cristalina del hidrocloreuro obtenida en el Ejemplo 1, una forma cristalina del hidrobromuro obtenida en el Ejemplo 2, y una forma cristalina del solvato de ácido acético del mesilato (Forma I) obtenida en el Ejemplo 10)

Eje de barrido: $2\theta/\theta$

15 Intervalo de barrido: $2\theta = 5$ a 40°

Rendija divergente: $0,5^\circ$

Rendija de dispersión: $0,5^\circ$

Rendija receptora: 0,3 mm

20 Los patrones de difracción de rayos X de polvo de los cristales obtenidos en el Ejemplo 1 de Preparación y en los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11 y 12 se muestran en las Figs. 2 a 13, respectivamente. Los picos e intensidades de los ángulos de difracción (2θ) para los cristales obtenidos en el Ejemplo 1 de Preparación y en los Ejemplos 5, 6, 7, 9, 10, 11 y 12 se dan en las Tablas 12 a 19, respectivamente.

[Tabla 12]

NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA	NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA
1	7,210	0,165	12,2505	1593	7	31	27,710	0,176	3,2167	2077	9
2	8,250	0,153	10,7084	4113	18	32	28,010	0,141	3,1829	1190	5
3	8,930	0,175	9,8944	1680	7	33	28,560	0,188	3,1228	4867	22
4	9,200	0,141	9,6045	1710	8	34	28,860	0,165	3,0911	3810	17
5	9,910	0,165	8,9180	3680	16	35	29,400	0,212	3,0355	2050	9
6	10,430	0,188	8,4746	2220	10	36	30,490	0,188	2,9294	6207	28
7	10,930	0,153	8,0880	4197	19	37	30,880	0,247	2,8933	2667	12
8	12,240	0,188	7,2251	1853	8	38	31,280	0,188	2,8572	1397	6
9	13,720	0,165	6,4489	6133	27	39	31,760	0,259	2,8151	3050	14
10	15,090	0,165	5,8664	2283	10	40	32,100	0,176	2,7861	1447	6
11	15,370	0,141	5,7601	2553	11	41	32,920	0,129	2,7185	1310	6
12	15,700	0,176	5,6398	7390	33	42	33,120	0,212	2,7026	1597	7
13	16,550	0,188	5,3520	1293	6	43	33,710	0,141	2,6586	1337	8
14	18,580	0,176	4,7716	9897	44	44	34,290	0,259	2,8130	1183	6
15	19,230	0,188	4,6117	15977	71	45	34,640	0,165	2,5874	1223	5
16	19,930	0,165	4,4513	4683	21	46	34,940	0,188	2,5658	1360	6
17	20,330	0,188	4,3648	13577	60	47	36,080	0,176	2,4873	1117	5
18	20,970	0,176	4,2328	3610	16	48	36,730	0,176	2,4448	2140	10
19	22,010	0,176	4,0351	3100	14	49	37,600	0,235	2,3902	1677	7
20	22,410	0,259	3,9640	5203	23	50	38,140	0,188	2,3576	1500	7

NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA	NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA
21	22,970	0,165	3,8686	2593	12	51	38,600	0,212	2,3306	1200	5
22	23,440	0,188	3,7921	22513	100	52	39,400	0,271	2,2851	1650	7
23	24,110	0,176	3,6882	5120	23						
24	24,540	0,176	3,6245	5353	24						
25	24,990	0,188	3,5503	5263	23						
26	25,520	0,188	3,4875	1857	8						
27	25,790	0,141	3,4516	1370	6						
28	26,280	0,188	3,3884	8420	37						
29	26,880	0,188	3,3141	4030	18						
30	27,400	0,176	3,2524	2080	9						

[Tabla 13]

NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD RELATIVA	NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD RELATIVA	INTENSIDAD	VALOR d	INTENSIDAD RELATIVA
1	6,540	0,188	13,5039	1954	10	31	26,740	0,188	3,3311	3558	19	
2	9,660	0,141	9,1483	9646	52	32	27,060	0,141	3,2924	1192	6	
3	10,640	0,188	8,3078	2562	14	33	27,640	0,212	3,2247	2842	15	
4	11,380	0,141	7,7692	3025	16	34	28,320	0,212	3,1488	1812	10	
5	12,220	0,212	7,2369	1592	9	35	28,600	0,141	3,1186	1892	10	
6	12,640	0,141	6,9974	1808	10	36	29,220	0,165	3,0538	1748	9	
7	13,100	0,185	6,7527	1917	10	37	29,880	0,141	3,0075	3154	17	
8	14,480	0,141	6,1121	1904	10	38	29,960	0,188	2,9800	5300	28	
9	15,020	0,165	5,8935	1304	7	39	30,300	0,165	2,9474	1846	10	
10	15,420	0,212	5,7415	1600	9	40	31,800	0,118	2,8117	1412	8	
11	16,740	0,165	5,2917	3446	18	41	32,660	0,212	2,7396	2133	11	
12	17,020	0,165	5,2052	1704	9	42	32,940	0,141	2,7169	1567	8	
13	17,300	0,141	5,1216	2129	11	43	33,360	0,259	2,5837	1312	7	
14	17,700	0,165	5,0068	2329	12	44	35,400	0,141	2,5335	1867	10	
15	18,380	0,165	4,8230	3825	20	45	36,660	0,235	2,4493	1167	6	
16	18,880	0,165	4,6964	3479	19	46	37,240	0,259	2,4125	1412	8	
17	19,400	0,235	4,5717	2800	15	47	38,320	0,165	2,3469	1575	8	
18	19,960	0,165	4,4447	4054	22	48	38,700	0,118	2,3218	1425	8	
19	20,340	0,141	4,3625	4133	22							
20	20,820	0,235	4,2630	10558	56							

NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA	NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA
21	21,380	0,165	4,1526	5504	29						
22	22,180	0,188	4,0046	4988	27						
23	22,900	0,165	3,8803	5158	28						
24	23,180	0,141	3,8340	9562	51						
25	23,420	0,165	3,7953	18721	100						
26	24,080	0,141	3,6927	2438	13						
27	24,820	0,188	3,5843	3908	21						
28	25,480	0,212	3,4929	3183	17						
29	25,880	0,212	3,4398	2012	11						
30	26,400	0,141	3,3732	2288	12						

[Tabla 14]

NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA	NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA
1	5,720	0,141	15,4378	3079	45	31	33,660	0,118	2,6681	1671	24
2	9,640	0,165	9,1672	2229	33	32	34,440	0,141	2,6019	1267	19
3	10,140	0,188	8,7163	2788	41						
4	10,500	0,235	8,4182	2458	36						
5	11,320	0,212	7,8102	4175	51						
6	11,480	0,141	7,7017	4042	59						
7	13,200	0,118	6,6716	1550	23						
8	13,840	0,212	6,3933	3333	49						
9	15,280	0,165	5,7938	1862	27						
10	15,620	0,188	5,6685	1508	22						
11	16,440	0,212	5,3875	1488	22						
12	17,060	0,165	5,1931	2154	32						
13	17,620	0,259	5,0293	4746	69						
14	19,160	0,212	4,6284	6829	100						
15	19,800	0,235	4,4802	2896	42						
16	20,340	0,282	1,3625	2279	33						
17	20,760	0,212	4,2752	2079	30						
18	21,460	0,188	4,1373	2558	37						
19	22,080	0,259	4,0225	1871	27						
20	22,560	0,118	3,9380	2292	34						

NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA	NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA
21	23,140	0,141	3,8406	3012	44						
22	23,840	0,306	3,7293	3167	46						
23	24,940	0,353	3,5673	3958	58						
24	25,780	0,212	3,4529	3571	52						
25	26,800	0,118	3,3238	1458	21						
26	28,300	0,118	3,1509	2029	30						
27	29,900	0,165	2,9859	1683	25						
28	31,040	0,118	2,8788	1467	21						
29	31,160	0,118	2,8679	1379	20						
30	32,760	0,165	2,7314	1429	21						

[Tabla 15]

NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA	NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA
1	6,160	0,141	14,3361	3760	37	31	26,020	0,141	3,4216	2278	23
2	9,840	0,165	8,9813	3062	31	32	26,220	0,118	3,3960	1422	14
3	10,160	0,165	8,6992	3238	32	33	26,980	0,212	3,3020	2438	24
4	10,580	0,141	8,3547	7715	77	34	27,500	0,165	3,2408	1085	11
5	12,300	0,141	7,1900	1923	19	35	27,980	0,235	3,1862	1798	18
6	12,540	0,118	7,0530	1783	18	36	28,400	0,212	3,1401	2785	28
7	12,960	0,141	6,8253	1912	19	37	28,760	0,141	3,1016	1137	11
8	13,400	0,141	6,6022	1655	16	38	29,220	0,212	3,0538	1517	15
9	14,220	0,212	8,2233	3978	40	39	29,500	0,118	3,0254	1727	17
10	14,860	0,188	5,9566	1905	19	40	29,620	0,165	3,0134	1818	18
11	15,200	0,165	5,8241	3047	30	41	19,840	0,118	2,9917	1643	16
12	15,960	0,235	5,5485	1383	14	42	30,640	0,376	2,9154	2390	24
13	16,360	0,212	5,4137	1267	13	43	31,280	0,259	2,8572	1123	11
14	17,160	0,141	5,1631	1793	18	44	31,500	0,118	2,8378	1062	11
15	17,600	0,282	5,0350	4173	42	45	32,440	0,141	2,7576	1100	11
16	19,080	0,165	4,6476	6007	60	46	33,640	0,118	2,6620	1208	12
17	19,280	0,165	4,5999	5715	57	47	34,500	0,165	2,5975	1362	14
18	19,960	0,188	4,4447	4740	47	48	35,040	0,118	2,5587	1297	13
19	20,420	0,165	4,3456	2607	26	49	36,100	0,188	2,4860	1245	12
20	20,820	0,212	4,2630	3305	33	50	37,640	0,306	2,3878	1565	16

NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA	NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA
21	21,280	0,188	4,1719	3210	32	51	38,940	0,141	2,3110	1427	14
22	21,740	0,235	4,0846	4487	45	52	39,480	0,118	2,2806	1215	12
23	22,580	0,282	3,9380	3627	36						
24	23,140	0,188	3,8406	2402	24						
25	23,560	0,188	3,7730	10033	100						
26	23,720	0,118	3,7479	6733	67						
27	24,020	0,141	3,7018	5015	50						
28	24,320	0,259	3,6668	4275	43						
29	24,760	0,259	3,5928	2563	26						
30	25,540	0,282	3,4848	8082	81						

[Tabla 16]

NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA	NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA
1	5,700	0,212	15,4919	1821	25	31	34,840	0,259	2,5730	1700	23
2	6,100	0,188	14,4770	1946	26	32	36,280	0,329	2,4741	1888	26
3	8,020	0,212	11,0149	4092	56	33	37,940	0,185	2,3696	1400	19
4	9,640	0,212	9,1672	2379	32						
5	10,540	0,165	8,3864	2021	27						
6	11,280	0,259	7,8378	3871	53						
7	12,880	0,235	6,9754	2129	29						
8	14,140	0,259	6,2583	1358	18						
9	16,120	0,212	5,4938	1529	21						
10	17,200	0,259	5,1512	2258	31						
11	18,140	0,235	4,8863	5121	70						
12	19,620	0,235	4,5209	3671	50						
13	20,240	0,165	4,3838	1921	26						
14	20,700	0,329	4,2874	2962	40						
15	21,320	0,235	4,1641	1525	21						
16	22,120	0,212	4,0153	2558	35						
17	22,900	0,282	3,8803	5721	78						
18	23,400	0,188	3,7985	4458	61						

NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA	NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA
19	23,740	0,259	3,7448	5092	69						
20	24,280	0,259	3,6628	3929	53						
21	24,760	0,188	3,5928	1971	27						
22	25,060	0,235	3,5505	2154	29						
23	25,500	0,282	3,4902	2454	33						
24	26,300	0,282	3,3858	2083	28						
25	26,960	0,329	3,3044	7362	100						
26	28,300	0,212	3,1509	1921	26						
27	28,820	0,306	3,0953	1850	25						
28	29,480	0,329	3,0274	2371	32						
29	29,920	0,165	2,9839	1554	21						
30	31,600	0,353	2,8238	1321	18						

[Tabla 17]

NÚMERO DE PICO	2θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA	NÚMERO DE PICO	2θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA
1	9,360	0,188	9,4408	6027	100	31	31,640	0,118	2,8255	960	16
2	10,200	0,185	8,6551	2107	35	32	32,520	0,141	2,7510	1057	18
3	10,460	0,165	8,4503	3292	55	33	33,340	0,212	2,6852	1740	29
4	12,400	0,165	7,1323	2693	45	34	35,120	0,118	2,5531	985	16
5	13,380	0,188	6,6120	1382	23	35	35,440	0,141	2,5308	953	16
6	13,880	0,235	6,3749	1450	24	36	35,860	0,165	2,5021	937	16
7	14,400	0,165	6,1459	1432	24	37	37,360	0,259	2,4050	1443	24
8	15,640	0,282	5,8613	3673	61	38	39,560	0,141	2,2762	1217	20
9	16,840	0,165	6,2606	1560	26						
10	17,260	0,118	5,1334	2425	40						
11	17,460	0,165	5,0750	4155	69						
12	18,860	0,212	4,7014	2442	40						
13	19,420	0,212	4,5670	1597	26						
14	20,040	0,212	4,4271	2845	47						
15	20,760	0,212	4,2752	3693	61						
16	21,100	0,212	4,2070	2805	46						
17	21,760	0,188	4,0809	6035	100						
18	22,660	0,212	3,9208	3982	66						

NÚMERO DE PICO	2θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA	NÚMERO DE PICO	2θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA
19	23,200	0,188	3,8308	1322	22						
20	23,660	0,212	3,7573	4177	69						
21	25,180	0,329	3,5338	4802	80						
22	25,660	0,188	3,4688	3073	51						
23	25,840	0,141	3,4451	2603	43						
24	26,480	0,188	3,3632	1992	33						
25	26,980	0,235	3,3020	2142	35						
26	28,040	0,329	3,1796	2292	38						
27	28,480	0,118	3,1314	995	18						
28	29,740	0,282	3,0018	1248	21						
29	30,360	0,282	2,9417	1915	32						
30	31,200	0,188	2,8644	1075	18						

[Tabla 18]

NUMERO DE PICO	2θ	ANCHURA MEDIA VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA	NÚMERO DE PICO
1	6,000	0,188	14,7180	2058	37
2	9,200	0,447	9,6046	2108	38
3	10,640	0,235	8,3078	5392	96
4	13,480	0,165	6,5632	1862	33
5	13,620	0,165	6,4960	1783	32
6	14,520	0,212	6,0953	1946	35
7	15,700	0,259	5,6398	2775	49
8	17,180	0,282	5,1571	2508	45
9	17,820	0,282	4,9733	2579	46
10	18,380	0,259	4,8230	2571	46
11	19,880	0,306	4,4624	4421	79
12	20,720	0,259	4,2833	2712	48
13	21,460	0,518	4,1373	2692	48
14	22,200	0,259	4,0010	3658	65
15	22,820	0,471	3,8937	5621	100
16	24,160	0,165	3,6807	2438	43
17	24,600	0,282	3,6158	2942	52
18	25,560	0,306	3,4822	4200	75
19	26,200	0,188	3,3985	1667	30
20	26,900	0,353	3,3117	2196	39

NUMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA	NÚMERO DE PICO
21	27,180	0,165	3,2782	1854	33
22	28,220	0,353	3,1597	2212	39
23	29,320	0,353	3,0436	1696	30
24	30,260	0,212	2,9512	1721	31

[Tabla 19]

NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA	NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA
1	6,480	0,165	13,6288	2662	20	31	26,740	0,188	3,3311	3650	27
2	9,040	0,141	9,7743	5021	38	32	27,260	0,188	3,2687	5421	41
3	9,580	0,141	9,2245	10096	76	33	27,480	0,141	3,2431	3008	23
4	10,600	0,118	8,3390	2671	20	34	28,360	0,155	3,1444	1767	13
5	12,500	0,141	7,0754	2096	16	35	28,580	0,141	3,1207	1267	10
6	13,660	0,141	6,4771	1558	12	36	29,300	0,141	3,0456	1404	11
7	14,640	0,212	6,0456	1712	13	37	29,560	0,212	3,0194	2117	16
8	15,080	0,141	5,8702	7054	53	38	30,360	0,212	2,9417	2275	17
9	17,740	0,235	4,9956	2675	20	39	30,860	0,188	2,8951	2250	17
10	18,140	0,165	4,8863	4188	32	40	31,860	0,141	2,8065	1392	10
11	19,100	0,141	4,6428	3083	23	41	32,140	0,118	2,7827	1204	9
12	19,400	0,212	4,5717	6029	45	42	33,600	0,259	2,6650	1779	13
13	19,700	0,141	4,5027	2796	21	43	35,360	0,141	2,5363	1800	14
14	20,080	0,141	4,4184	2862	22	44	35,580	0,141	2,5211	1408	11
15	20,380	0,141	4,3540	3279	25	45	36,360	0,141	2,4688	1896	14
16	20,660	0,165	4,2966	10933	82	46	36,740	0,118	2,4442	1650	12
17	20,920	0,141	4,2428	2729	21	47	31,520	0,235	2,3951	1650	12
18	21,280	0,118	4,1719	2771	21	48	38,180	0,235	2,3552	1471	11
19	21,520	0,165	4,1259	6142	46	49	38,900	0,235	2,3133	2033	15

NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA	NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA
20	21,740	0,141	4,0846	4908	37	50	39,640	0,118	2,2718	1500	11
21	22,140	0,165	4,0117	3754	28						
22	22,680	0,165	3,9174	13275	100						
23	23,220	0,165	3,8275	2008	15						
24	23,640	0,188	3,7604	6554	49						
25	24,260	0,165	3,6657	5350	40						
26	24,880	0,165	3,5758	3129	24						
27	25,160	0,141	3,5366	2350	18						
28	25,320	0,118	3,5146	1879	14						
29	26,100	0,165	3,4113	4004	30						
30	26,260	0,141	3,3909	3646	27						

(Medida del espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C)

La medida del espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C se llevó a cabo para cristales obtenidos en los Ejemplos 5 y 7 en las siguientes condiciones de medida.

Aparato: CMX-300 (Chemagnetics)

5 Temperatura de medida: temperatura ambiente (22°C)

Referencia de los desplazamientos químicos: poli(dimetilsiloxano) (Patrón Interno: 1,56 ppm)

Núcleo de medida: ^{13}C (75,497791 MHz)

Retraso de la relajación: 25 s

Secuencia del pulso: TOSS

10 Los espectros de RMN en el estado sólido de ^{13}C de los cristales obtenidos en los Ejemplos 5 y 7 se muestran en la Fig. 14 y Fig. 15, respectivamente. Los desplazamientos químicos de los cristales obtenidos en los Ejemplos 5 y 7 se dan en las Tablas 20 y 21, respectivamente.

[Tabla 20]

mesilato (Forma A)
desplazamiento químico (ppm)
169,7
162,4
156,3
147,5
142,3
137,0
130,1
128,0
123,4
120,5
114,6
102,3
98,4
58,8
39,2
23,8
9,9
5,7

[Tabla 21]

mesilato (Forma C)
desplazamiento químico (ppm)
170,9
166,1
160,2
155,3
148,1
144,6
142,4
136,8
130,3
126,6
122,9
121,4
115,9
105,6
97,0
57,4
39,3
21,9
7,8

Medida del espectro de absorción de infrarrojo

5 La medida del espectro de absorción de infrarrojo se llevó a cabo para cristales obtenidos en los Ejemplos 5, 6, 7, 10, 11 y 12 según el método ATR en el método del espectro de absorción infrarrojo como se describe en la Farmacopea Japonesa 14^a Edición, Ensayos Generales, usando FT-IR Spectrum-Ona (fabricado por PerkinElmer Japan Co., Ltd.) con un intervalo de medida de 4000-400 cm^{-1} y una resolución de 4 cm^{-1} .

10 Los espectros de absorción de infrarrojo de los cristales obtenidos en los Ejemplos 5, 6, 7, 10, 11 y 12 se muestran en las Figs. 16 a 21, respectivamente, y los números de onda de los picos de absorción (cm^{-1}) y la transmitancia (%T) se dan en las Tablas 22 a 27, respectivamente.

[Tabla 22]

MESILATO (FORMA A)						
NUMERO DE ONDAS (cm^{-1})	%T	NUMERO DE ONDAS (cm^{-1})	%T	NUMERO DE ONDAS (cm^{-1})	%T	NUMERO DE ONDAS (cm^{-1})
3306,50	87,76	1350,26	72,77	846,45	83,06	523,19
3143,87	89,68	1311,98	88,26	827,77	76,51	458,48
2676,03	90,20	1280,50	77,49	811,59	76,37	428,43
2179,21	92,50	1239,62	73,06	775,98	73,68	404,39
1709,03	76,99	1204,43	65,76	756,07	82,42	
1689,20	75,28	1194,13	65,42	739,83	85,42	
1639,51	83,49	1181,63	65,44	721,85	79,51	
1589,27	83,46	1161,34	62,76	697,83	84,41	
1526,06	76,88	1091,07	79,89	681,20	81,05	
1492,40	85,76	1044,40	60,26	642,73	72,54	
1456,75	74,01	985,56	78,02	595,47	76,50	
1420,18	83,16	911,30	76,39	550,94	56,67	

[Tabla 23]

MESILATO (FORMA B)						
NUMERO DE ONDAS (cm ⁻¹)	%T	NUMERO DE ONDAS (cm ⁻¹)	%T	NUMERO DE ONDAS (cm ⁻¹)	%T	NUMERO DE ONDAS (cm ⁻¹)
3403,30	88,90	1447,27	70,65	1034,51	53,11	621,03
3288,86	87,65	1418,76	72,95	988,08	74,83	582,94
3148,98	86,30	1385,12	68,18	957,18	82,10	553,10
2500,86	89,65	1349,46	74,29	917,63	74,99	524,26
2071,00	90,59	1281,22	76,13	885,07	76,41	460,20
1975,82	90,44	1259,90	66,26	846,37	75,01	445,97
1676,34	72,60	1238,09	73,20	824,56	71,62	429,58
1654,00	75,28	1216,34	65,61	774,19	68,81	417,86
1610,72	80,67	1187,31	65,81	740,35	79,48	404,47
1585,16	80,02	1147,23	59,40	717,65	83,13	
1549,95	76,15	1086,20	72,28	697,26	75,94	
1492,04	71,57	1068,05	78,63	667,94	76,40	
1474,49	78,84	1051,40	77,11	648,45	76,93	

[Tabla 24]

MESILATO (FORMA C)							
NUMERO DE ONDAS (cm ⁻¹)	%T	NUMERO DE ONDAS (cm ⁻¹)	%T	NUMERO DE ONDAS (cm ⁻¹)	%T	NUMERO DE ONDAS (cm ⁻¹)	%T
3423,95	95,31	1454,93	79,66	1053,79	88,07	678,66	86,22
3387,99	94,61	1417,85	85,41	1031,32	69,48	622,21	83,97
3265,37	94,09	1390,53	79,57	999,13	86,02	599,75	82,04
3134,95	93,21	1352,31	83,39	957,03	92,45	589,04	82,04
2189,73	96,49	1323,76	82,35	923,13	91,37	578,57	84,66
2055,55	96,35	1286,71	83,52	909,07	83,03	553,91	71,59
1701,76	86,67	1259,58	78,08	885,46	87,22	522,49	56,69
1682,83	77,44	1241,58	83,13	873,44	88,13	502,44	71,80
1652,89	90,15	1211,19	71,92	849,08	79,00	456,20	76,23
1613,76	88,25	1185,21	72,85	823,54	86,89	446,12	77,77
1587,67	89,60	1151,72	68,76	770,37	80,47	419,73	79,39
1528,85	75,23	1132,10	77,56	746,03	83,64		
1474,24	89,39	1094,87	80,65	720,92	92,81		

[Tabla 25]

MESILATO (FORMA I)							
NUMERO DE ONDAS (cm ⁻¹)	%T	NUMERO DE ONDAS (cm ⁻¹)	%T	NUMERO DE ONDAS (cm ⁻¹)	%T	NUMERO DE ONDAS (cm ⁻¹)	%T
3397,97	86,39	1505,67	75,91	1057,74	71,52	601,50	59,64
3319,94	84,81	1474,53	73,63	1030,17	53,75	547,68	44,53
3177,53	83,45	1453,55	63,44	989,94	65,62	526,55	45,99
3096,06	83,80	1416,08	65,42	971,08	73,93	482,62	58,93
2159,87	91,01	1396,67	60,87	909,73	61,10	471,45	60,44
2032,91	90,61	1350,85	66,67	876,69	74,65	444,14	59,99
1749,63	86,77	1284,69	68,19	844,04	65,31	423,38	58,76
1724,72	86,69	1260,86	62,02	798,03	71,63		
1683,59	71,59	1223,56	52,48	772,20	68,51		
1641,48	62,67	1201,48	57,53	717,29	75,90		
1605,84	67,15	1186,05	55,01	686,79	66,91		
1585,45	65,70	1146,06	51,51	668,46	68,22		
1557,92	64,45	1091,15	69,64	650,21	68,04		

[Tabla 26]

ESILATO (FORMA α)							
NUMERO DE ONDAS (cm^{-1})	%T	NUMERO DE ONDAS (cm^{-1})	%T	NUMERO DE ONDAS (cm^{-1})	%T	NUMERO DE ONDAS (cm^{-1})	%T
3422,06	93,12	1385,04	83,40	931,15	91,11	527,37	71,96
3303,44	89,24	1355,81	74,56	909,24	84,55	514,22	64,33
3128,13	92,01	1319,88	77,31	885,60	88,76	476,26	89,39
2595,94	92,67	1296,55	77,66	872,37	82,05	460,92	87,09
2276,37	95,87	1253,87	64,28	838,72	77,28	446,30	84,63
2051,39	95,50	1199,61	71,21	779,73	90,55	429,94	87,20
1694,09	72,13	1187,91	69,92	741,49	76,67	416,02	78,03
1644,75	84,09	1139,76	64,85	723,87	81,99		
1588,32	83,16	1092,92	83,86	676,10	84,75		
1529,21	65,27	1066,96	88,29	599,47	91,23		
1457,83	69,69	1055,19	86,48	578,37	80,13		
1426,95	85,03	1028,72	62,50	552,44	80,28		
1400,48	72,09	996,79	86,93	537,09	74,86		

[Tabla 27]

ESILATO (FORMA β)							
NUMERO DE ONDAS (cm^{-1})	%T	NUMERO DE ONDAS (cm^{-1})	%T	NUMERO DE ONDAS (cm^{-1})	%T	NUMERO DE ONDAS (cm^{-1})	%T
3303,18	78,44	1426,27	66,22	1033,17	38,75	612,89	65,29
3107,11	84,00	1398,05	55,56	985,47	65,92	591,48	61,15
3000,63	87,00	1355,93	50,43	945,83	78,73	578,14	47,06
2931,74	88,33	1309,97	80,04	910,85	56,84	551,71	51,97
2582,21	87,39	1281,20	64,46	892,18	69,98	529,84	43,75
2260,15	91,52	1241,00	51,31	871,99	76,39	518,10	46,42
2040,56	90,88	1205,77	45,41	840,95	59,27	468,69	66,48
1968,01	91,72	1184,19	43,37	830,58	55,72	457,49	62,27
1689,52	55,42	1151,28	55,33	788,17	78,25	446,73	65,90
1647,24	71,29	1131,31	44,71	763,00	78,08	430,38	71,60
1587,52	70,97	1086,08	65,79	741,34	50,54	405,91	50,91
1524,38	57,93	1061,38	70,95	682,32	67,23		
1453,72	46,32	1049,91	62,19	644,25	70,08		

(Preparación de composición farmacéutica)

Comprimido de 1 mg

24 g de una forma cristalina de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (Forma C) (en lo sucesivo, denominada "Forma Cristalina C") y 192 g de ácido silícico anhidro ligero (agente anti-gelación; nombre comercial: Aerosil (marca registrada) 200, Nippon Aerosil Co., Ltd.) se mezclaron usando una súper mezcladora de 20 l, después de lo cual se añadieron adicionalmente 1236 g de D-manitol (excipiente; Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 720 g de celulosa cristalina (excipiente; nombre comercial: Avicel PH 101, Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) y 72 g de hidroxipropilcelulosa (aglutinante; nombre comercial: HPC-L, Nippon Soda Co., Ltd.), y se mezclaron. Después, se añadió una cantidad adecuada de etanol anhidro para producir productos granulados que contienen la Forma Cristalina C. Los productos granulados se secaron con una secadora de bandejas (60°C), y el tamaño se controló usando un molino de polvo para producir gránulos. Los gránulos obtenidos se mezclaron en una mezcladora giratoria de 20 l con 120 g de croscarmelosa sódica (disgregante; nombre comercial: Ac-Di-Sol, FMC International Inc.) y 36 g de de estearilfumarato de sodio (lubricante; JRS Pharma LP), y a la mezcla resultante se le dio forma de comprimidos con una máquina para obtener comprimidos, para producir comprimidos que tienen un peso total de 100 mg. Estos comprimidos se revistieron entonces usando una máquina de revestimiento para comprimidos que emplea una disolución acuosa al 10% de Opadry amarillo (Opadry 03F42069 yellow, Colorcon (Japan) Ltd.) como disolución de revestimiento, para producir comprimidos revestidos que tienen un peso total de 105 mg.

Comprimido de 10 mg

60 g de Forma Cristalina C y 192 g de ácido silícico anhidro ligero (agente antigelación; nombre comercial: Aerosil (marca registrada) 200, Nippon Aerosil Co., Ltd.) se mezclaron usando una súper mezcladora de 20 l, tras lo cual se añadieron adicionalmente 1200 g de D-manitol (excipiente; Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 720 g de celulosa cristalina (excipiente; nombre comercial: Avicel PH 101, Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) y 72 g de hidroxipropilcelulosa (aglutinante; nombre comercial: HPC-L, Nippon Soda Co., Ltd.), y se mezclaron. Después, se añadió una cantidad adecuada de etanol anhidro para producir productos granulados que contienen Forma Cristalina C. Los productos granulados se secaron en una secadora de bandejas (60°C), y el tamaño se controló usando un molino de polvo para producir gránulos. Los gránulos obtenidos se mezclaron en una mezcladora giratoria de 20 l con 120 g de croscarmelosa sódica (disgregante; nombre comercial: Ac-Di-Sol, FMC International Inc.) y 36 g de de estearilfumarato de sodio (lubricante; JRS Pharma LP), y a la mezcla resultante se le dio forma de comprimidos con una máquina para obtener comprimidos, para producir comprimidos que tienen un peso total de 400 mg. Estos comprimidos se revistieron entonces usando una máquina de revestimiento para comprimidos que emplea una disolución acuosa al 10% de Opadry amarillo (Opadry 03F42069 yellow, Colorcon (Japan) Ltd.) como disolución de revestimiento, para producir comprimidos revestidos que tienen un peso total de 411 mg.

Comprimido de 100 mg

31,4 g de Forma Cristalina C y 4 g de ácido silícico anhidro ligero (agente antigelación; nombre comercial: Aerosil (marca registrada) 200, Nippon Aerosil Co., Ltd.) se mezclaron usando una súper mezcladora de 1 l, tras lo cual se añadieron adicionalmente 40,1 g de fosfato cálcico dibásico anhidro (excipiente; Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.), 10 g de hidroxipropilcelulosa poco sustituida (aglutinante; nombre comercial: L-HPC (LH-21), Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y 3 g de hidroxipropilcelulosa (aglutinante; nombre comercial: HPC-L, Nippon Soda Co., Ltd.), y se mezclaron. Después, se le añadió una cantidad adecuada de etanol anhidro para producir productos granulados que contienen Forma Cristalina C. Los productos granulados se secaron con una secadora de bandejas (60°C), y el tamaño se controló usando un molino de polvo para producir gránulos. Los gránulos obtenidos se mezclaron con 10 g de croscarmelosa sódica (disgregante; nombre comercial: Ac-Di-Sol, FMC International Inc.) y 1,5 g de de estearilfumarato de sodio (lubricante; JRS Pharma LP), y a la mezcla resultante se le dio forma de comprimidos con una máquina para obtener comprimidos, para producir comprimidos que tienen un peso total de 400 mg.

Aplicabilidad industrial

La sal de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, el solvato de la sal así como su forma cristalina según la presente invención tienen excelentes características en términos de propiedades físicas y farmacocinética, y son extremadamente útiles como un inhibidor de la angiogénesis o un inhibidor de c-Kit cinasa.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma cristalina A y C de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida, en la que la forma cristalina A tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,65^\circ$ y $18,37^\circ$, y en la que la forma cristalina C tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $14,20^\circ$ y $17,59^\circ$ en una difracción de rayos X de polvo medida según el "Método de Difracción de Rayos X de Polvo" descrito en la Farmacopea Japonesa, 14ª Edición, Ensayo General, utilizando el equipo y la condición como se describe en la descripción.
- 10 2. La forma cristalina A según la reivindicación 1, que tiene picos a desplazamientos químicos de 162,4 ppm, 128,0 ppm, 102,3 ppm y 9,9 ppm en un espectro de resonancia magnética nuclear en el estado sólido de ^{13}C medido utilizando el equipo y las condiciones de medida como se describen en la descripción.
- 15 3. La forma cristalina A según la reivindicación 1, que tiene bandas de absorción a números de onda de $1161 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $1044 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo medido según el método ATR como se describe en la Farmacopea Japonesa 14ª Edición, Ensayos Generales, usando FT-IR Spektrum-One con un intervalo de medida de $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$ y una resolución de 4 cm^{-1} .
- 20 4. La forma cristalina C según la reivindicación 1, que tiene picos a desplazamientos químicos de 160,2 ppm, 126,6 ppm, 105,6 ppm y 7,8 ppm en un espectro de resonancia magnética nuclear en el estado sólido de ^{13}C medido utilizando el equipo y las condiciones de medida como se describen en la descripción.
- 25 5. La forma cristalina C según la reivindicación 1, que tiene bandas de absorción a números de onda de $1324 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $579 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo medido según el método ATR como se describe en la Farmacopea Japonesa 14ª Edición, Ensayos Generales, usando FT-IR Spektrum-One con un intervalo de medida de $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$ y una resolución de 4 cm^{-1} .
- 30 6. Un procedimiento para preparar una forma cristalina A de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida como se define en la reivindicación 1, que comprende una etapa de mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida, un disolvente y ácido metanosulfónico para disolver, en el que el disolvente es metanol, etanol o 2-propanol.
- 35 7. Un procedimiento para preparar una forma cristalina A de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida como se define en la reivindicación 1, que comprende una etapa de mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida, ácido acético y ácido metanosulfónico para disolver, y una etapa de añadir un disolvente pobre a la mezcla, en el que el disolvente pobre es metanol o etanol.
- 40 8. Un procedimiento para preparar una forma cristalina C de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida como se define en la reivindicación 1, que comprende una etapa de calentar una forma cristalina del solvato de dimetilsulfóxido de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida.
- 45 9. Un procedimiento para preparar una forma cristalina C metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida como se define en la reivindicación 1, que comprende una etapa de humedecer una forma cristalina B de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincaboxamida que tiene picos de difracción a ángulos de difracción de ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $5,72^\circ$ y $13,84^\circ$ en una difracción de rayos X de polvo medida según el "Método de Difracción de Rayos X de Polvo" descrito en la Farmacopea Japonesa, 14ª Edición, Ensayo General, utilizando el equipo y la condición como se describe en la descripción, y bandas de absorción a números de onda de $1068 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $918 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción de infrarrojo medido según el método ATR como se describe en la Farmacopea Japonesa 14ª Edición, Ensayos Generales, usando FT-IR Spektrum-One con un intervalo de medida de $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$ y una resolución de 4 cm^{-1} .
- 50 10. Una composición farmacéutica oral seleccionada del grupo que consiste en comprimido, polvo, gránulo, cápsula y tableta, que comprende la forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 55 11. Un compuesto según la reivindicación 1, para tratar cáncer que expresa c-Kit cinasa excesiva o una c-Kit cinasa mutante, angioma, neovascularización retiniana, retinopatía diabética, una enfermedad inflamatoria, o aterosclerosis, o para inhibir metástasis del cáncer.
12. El compuesto de la reivindicación 1 para tratar cáncer según la reivindicación 11, en el que el cáncer es un cáncer pancreático, un cáncer gástrico, un cáncer de colon, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón, un cáncer renal, un tumor cerebral, un cáncer de la sangre o un cáncer ovárico.
13. El compuesto de la reivindicación 1 para tratar una enfermedad inflamatoria según la reivindicación 11, en el que la enfermedad inflamatoria es artritis deformante, artritis reumatoide, psoriasis o reacción de hipersensibilidad

retrasada.

Fig.1

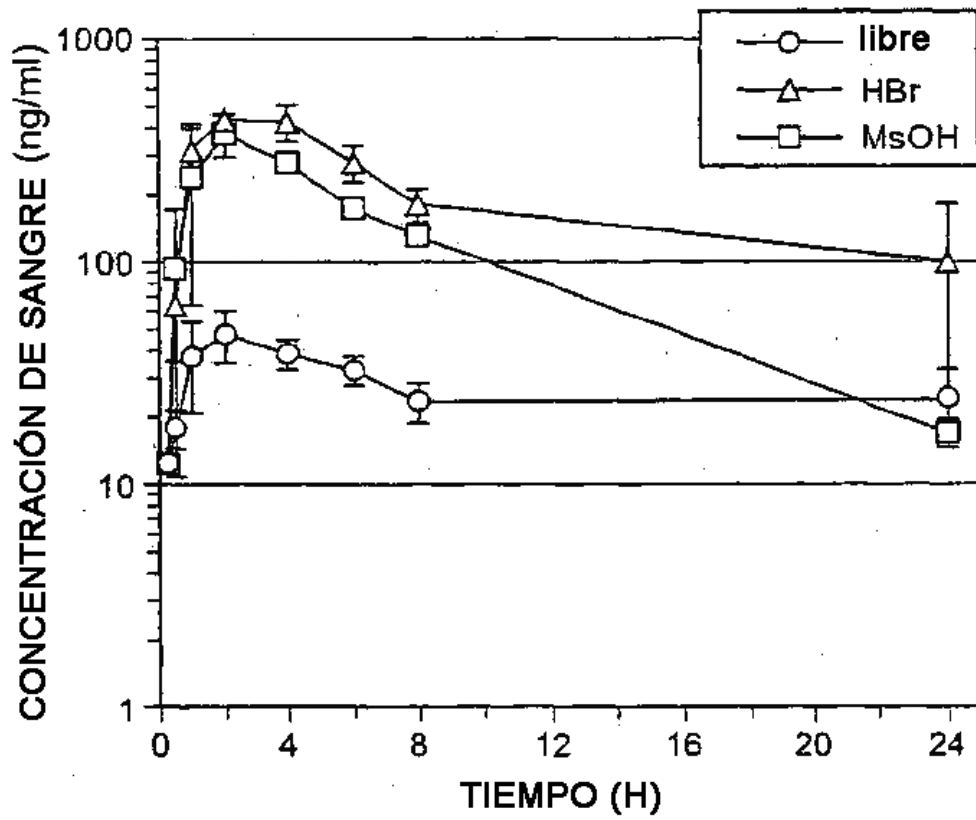


Fig.2

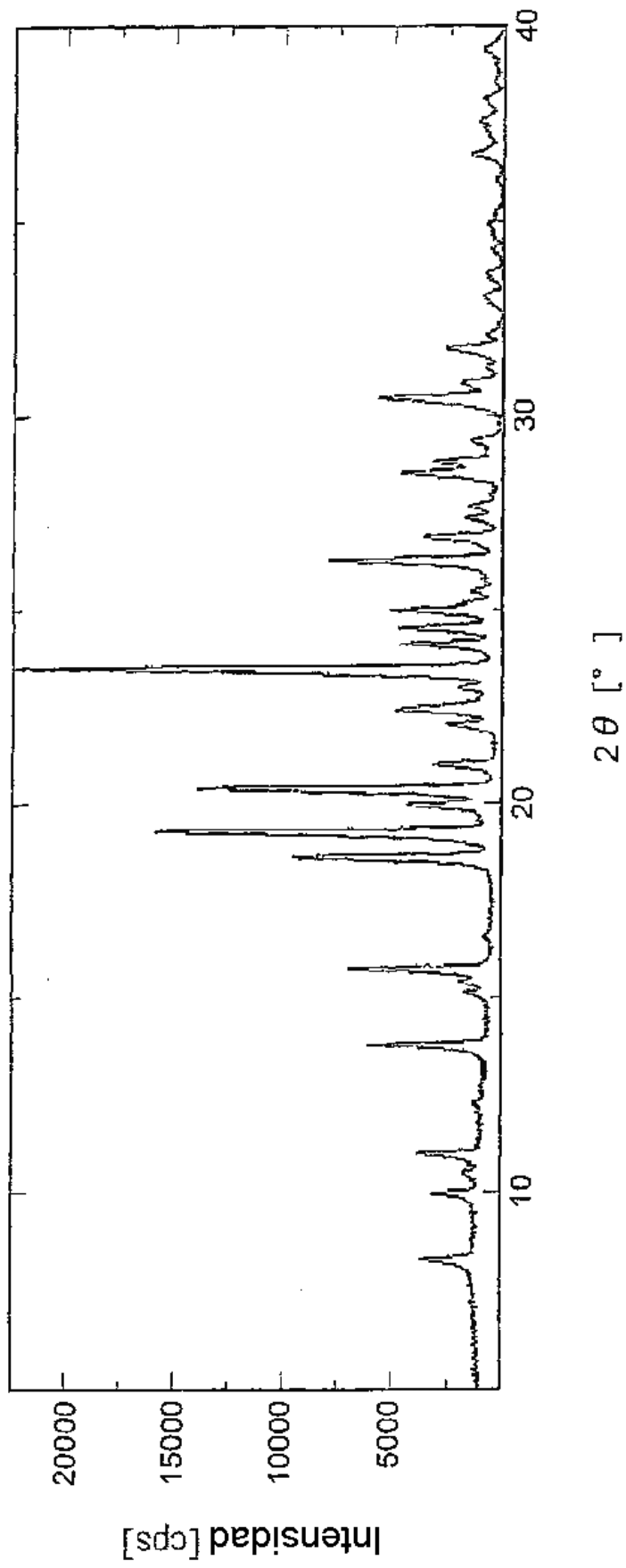


Fig.3

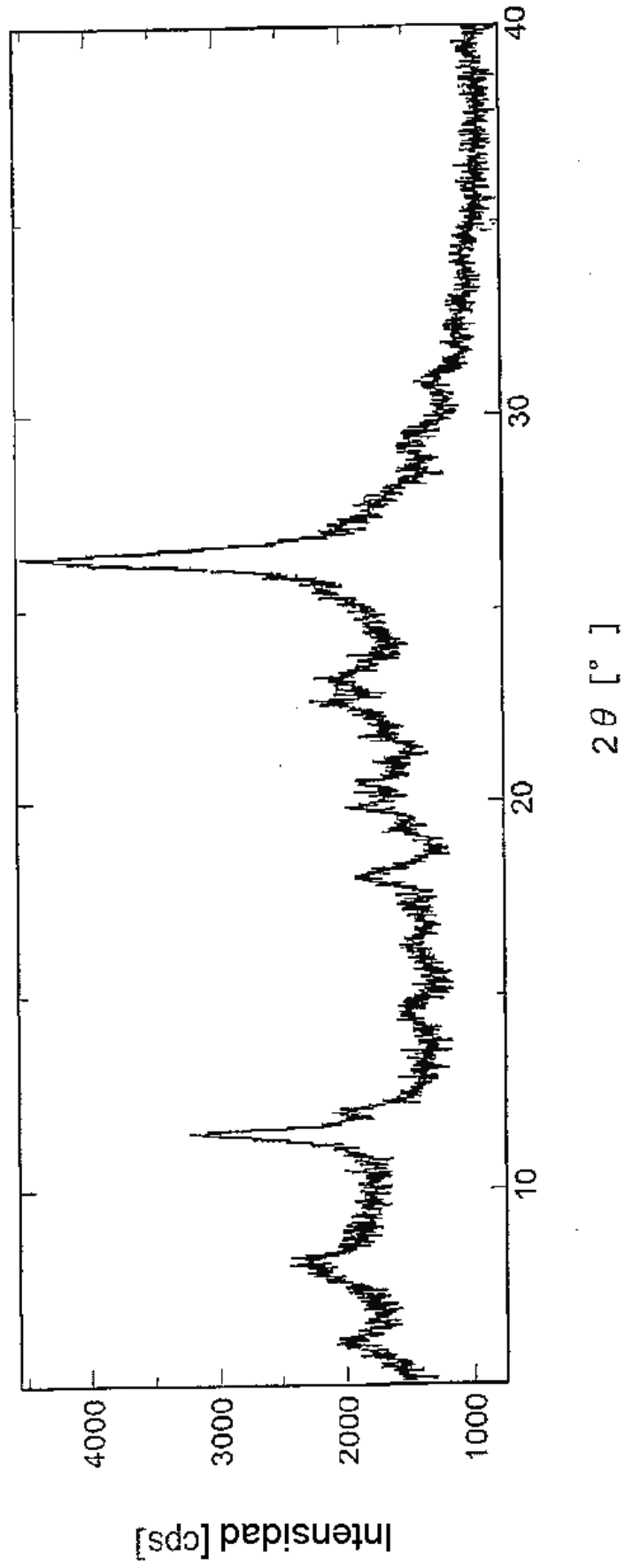


Fig.4

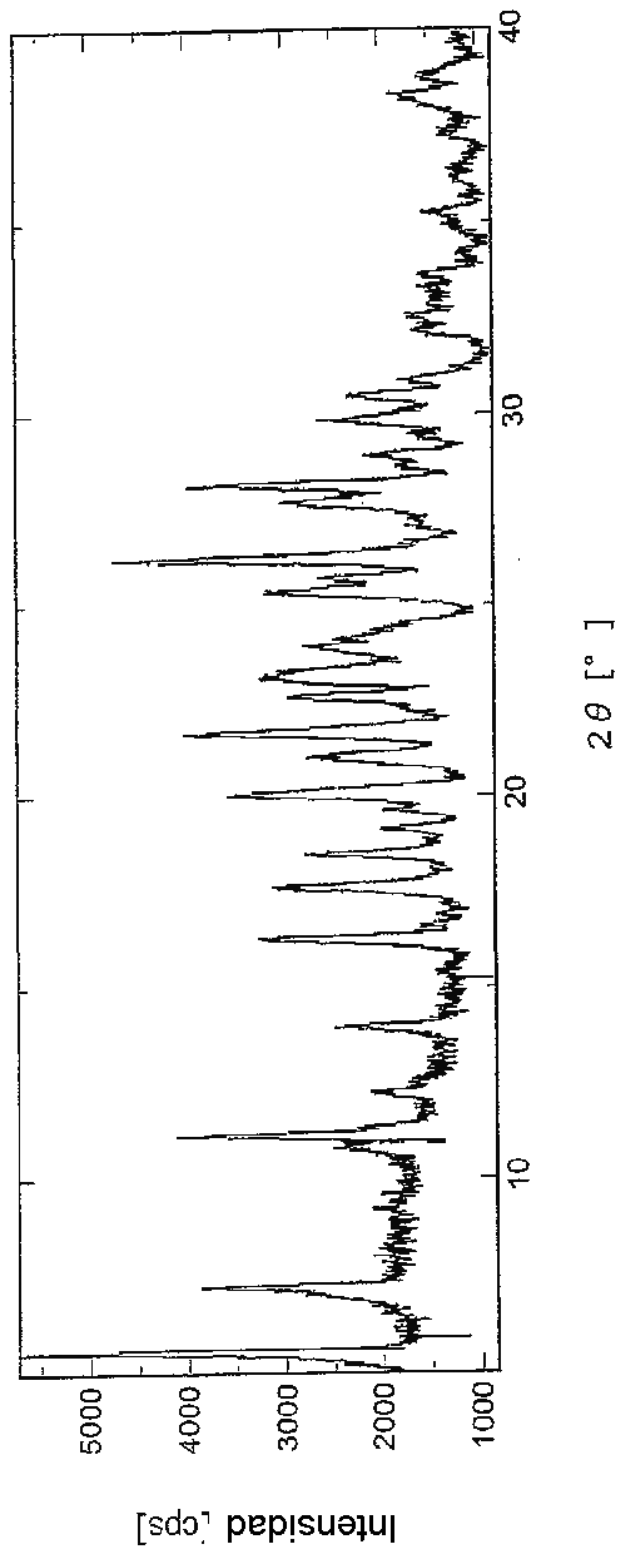


Fig.5

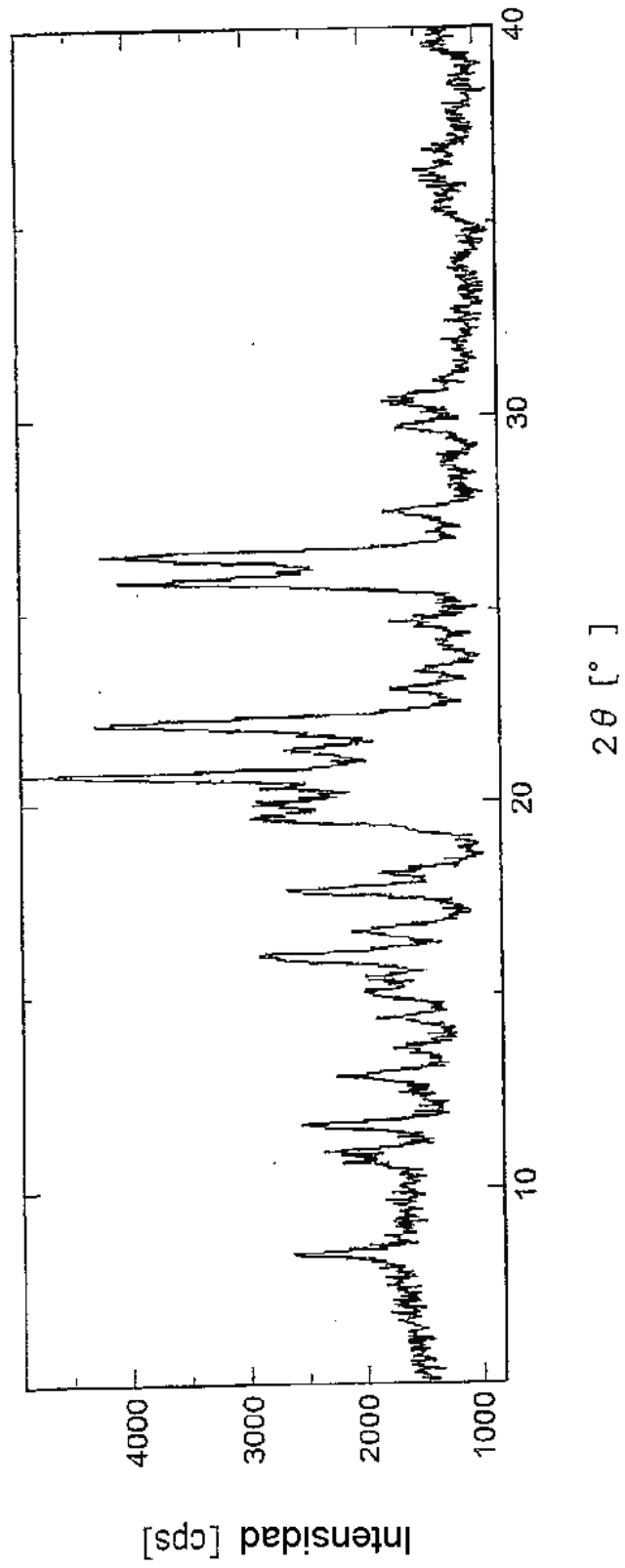


Fig.6

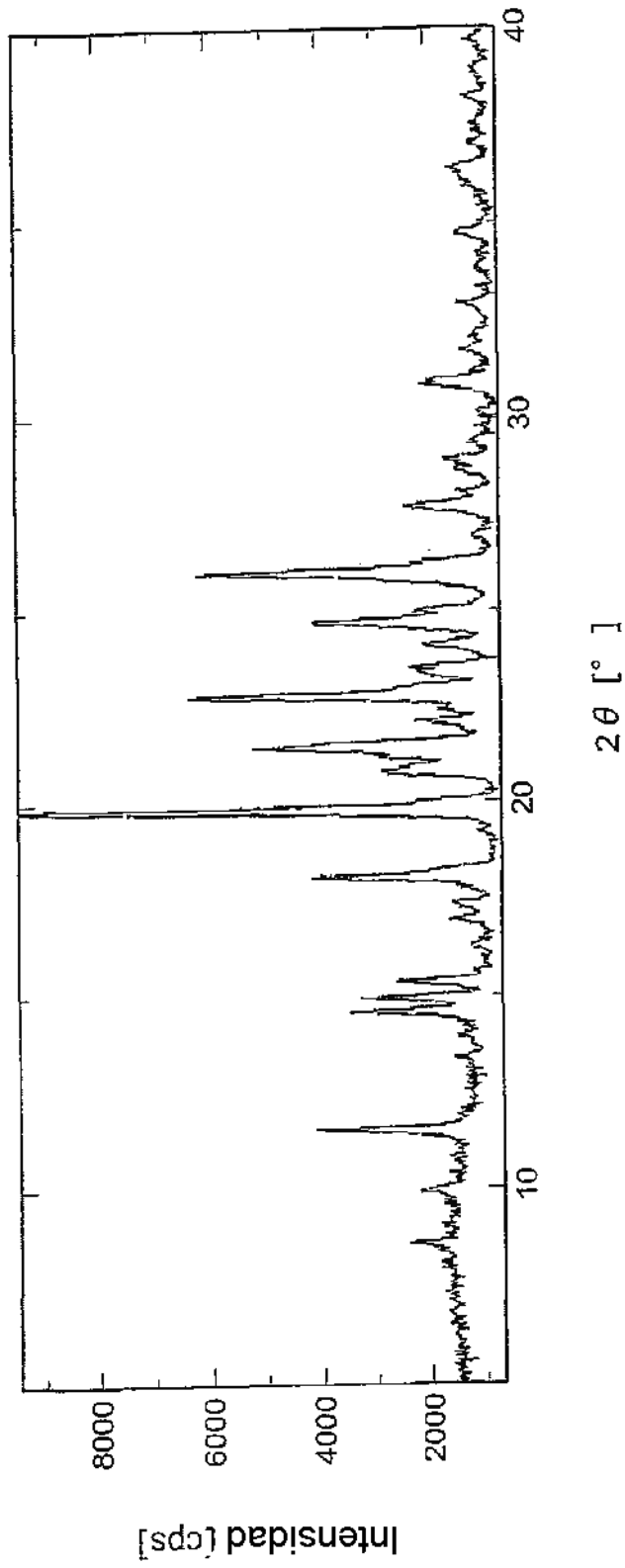


Fig.7

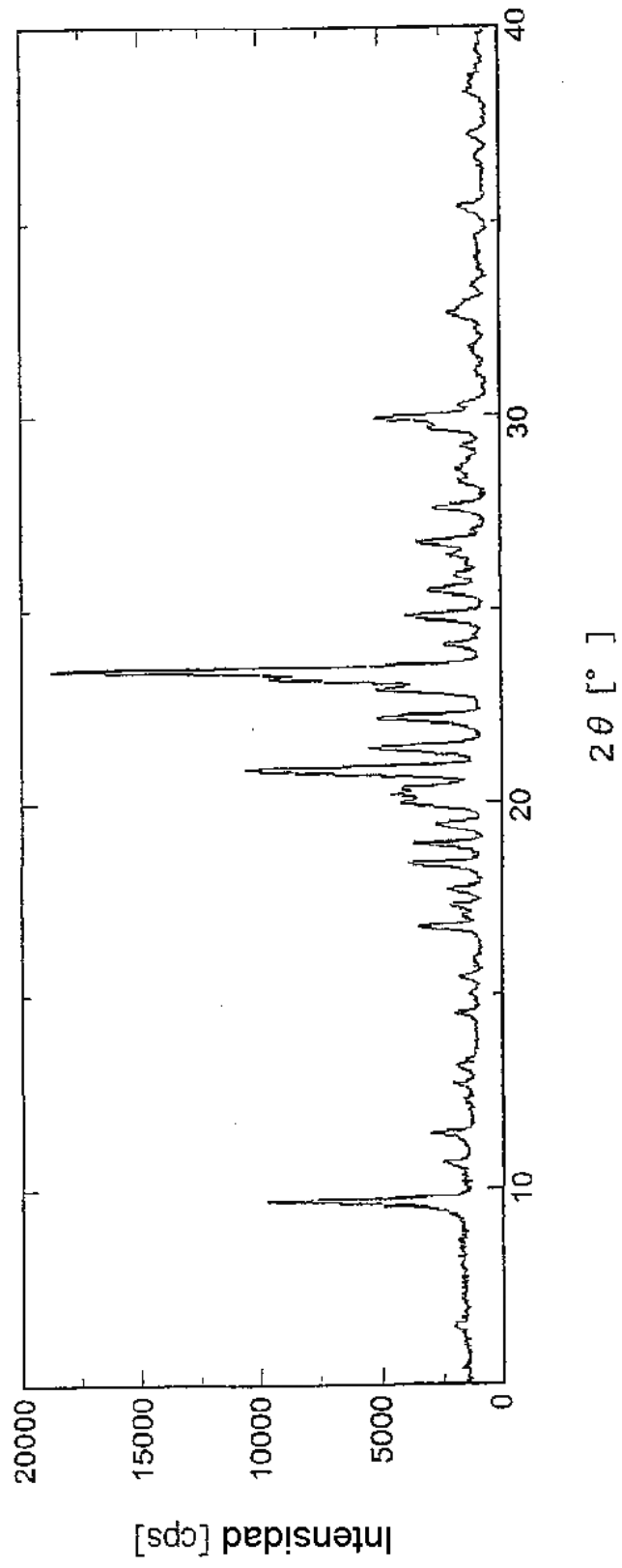


Fig.8

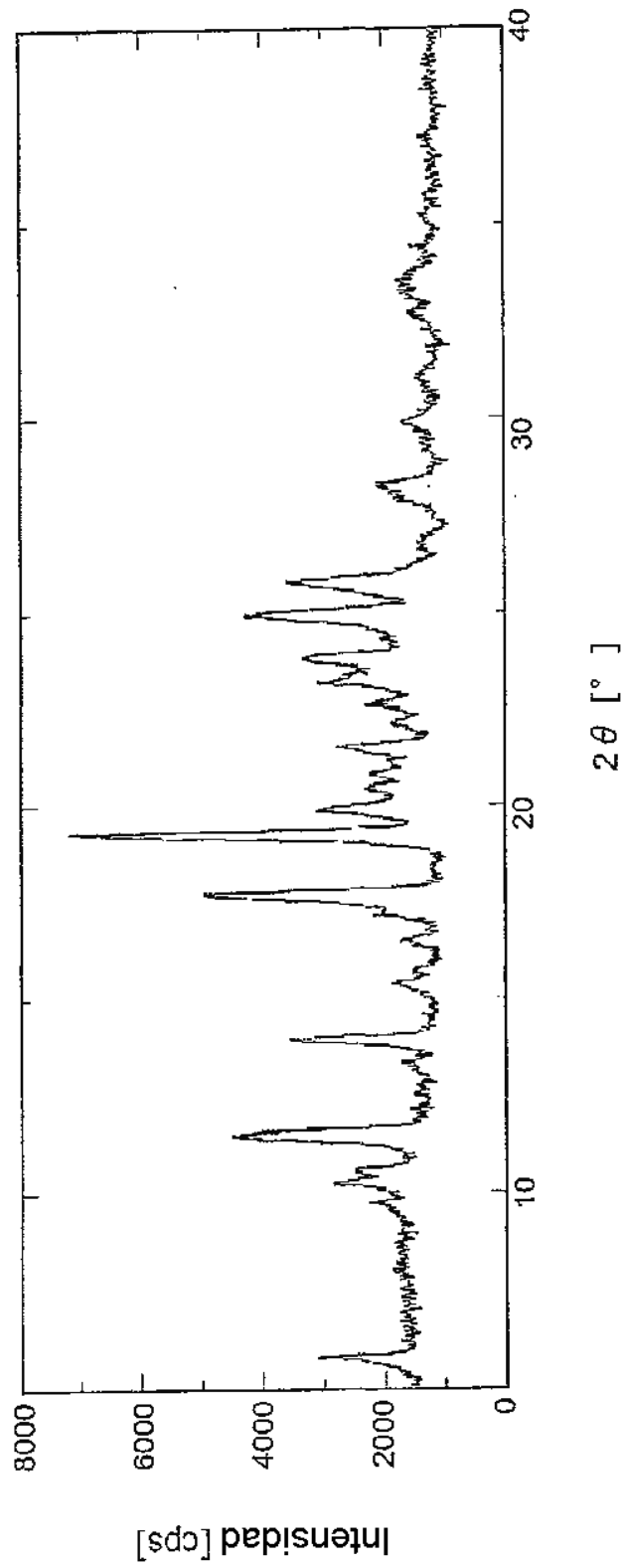


Fig.9

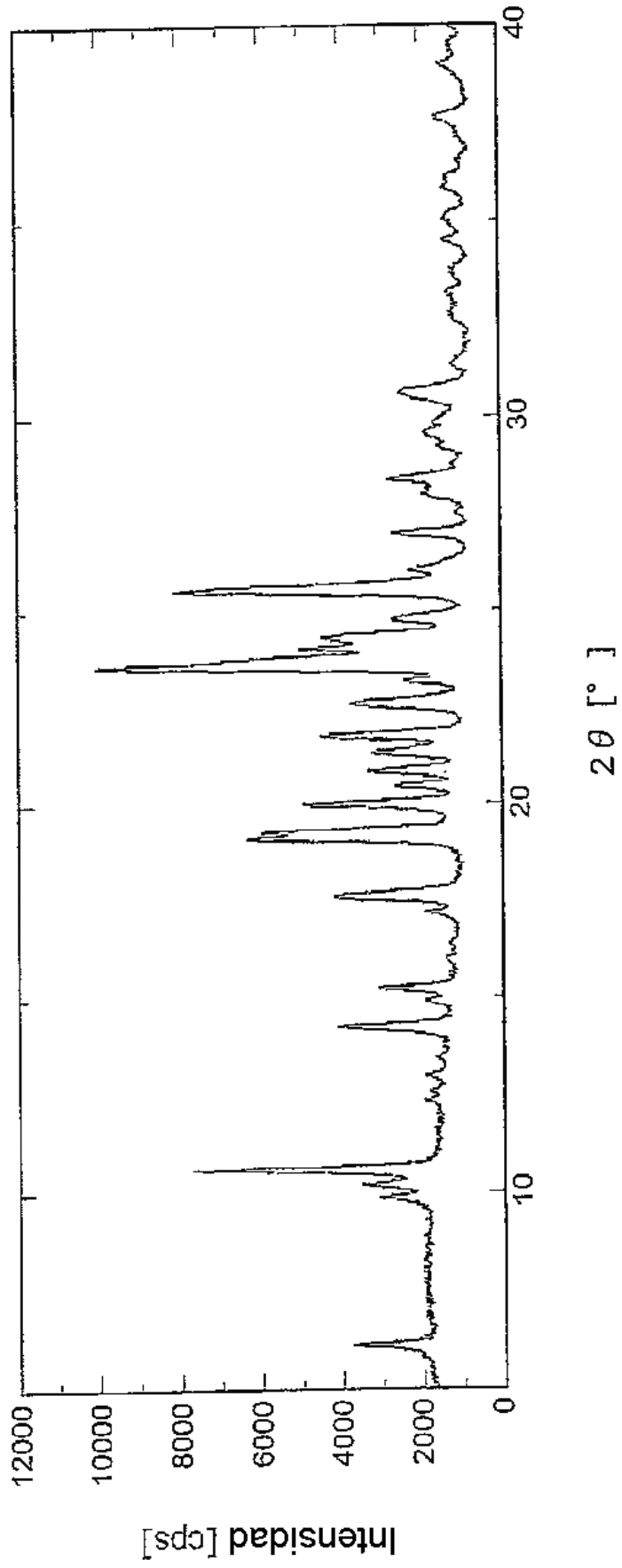


Fig.10

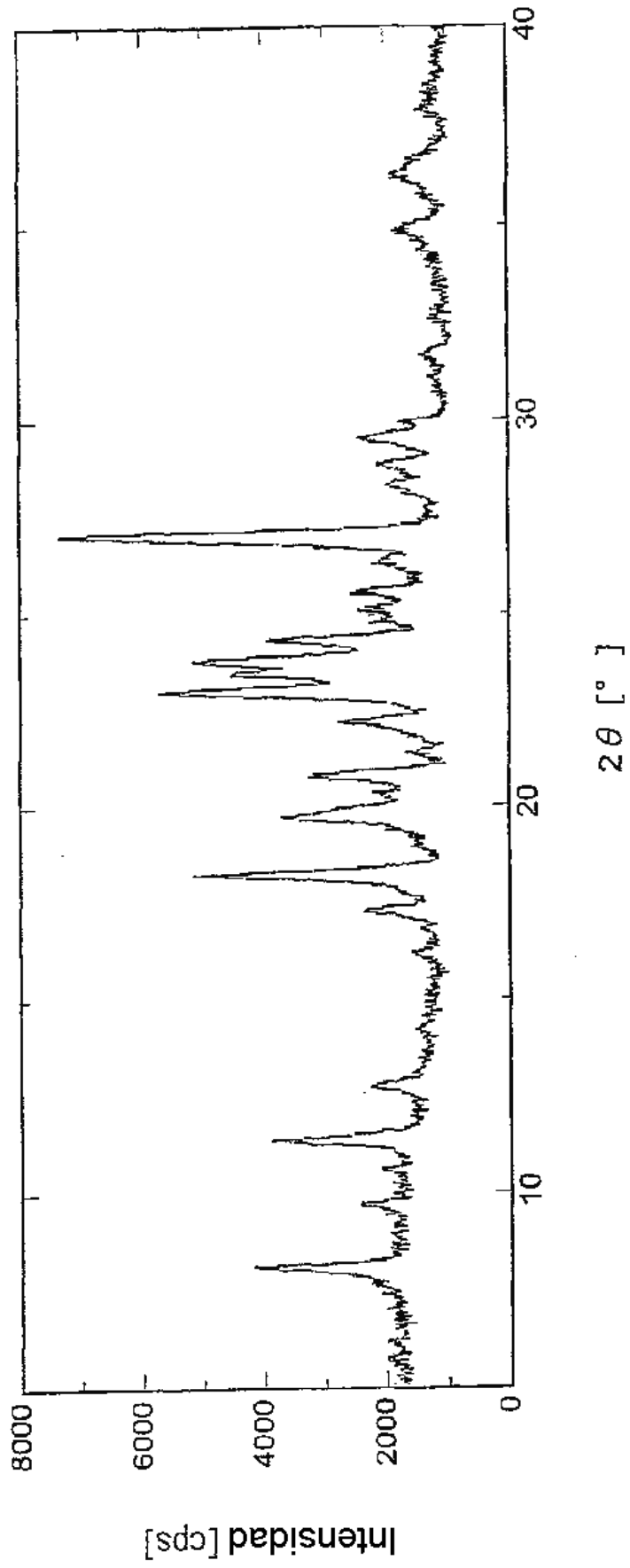


Fig.11

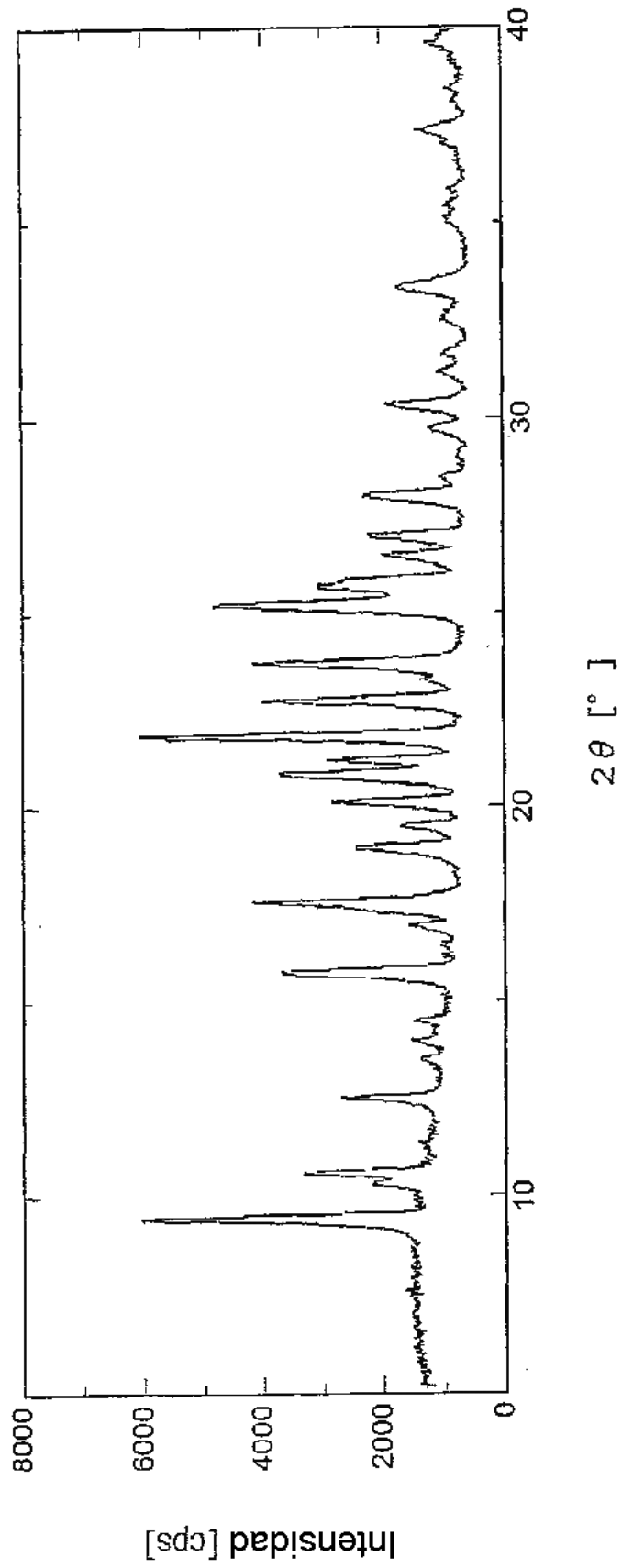


Fig.12

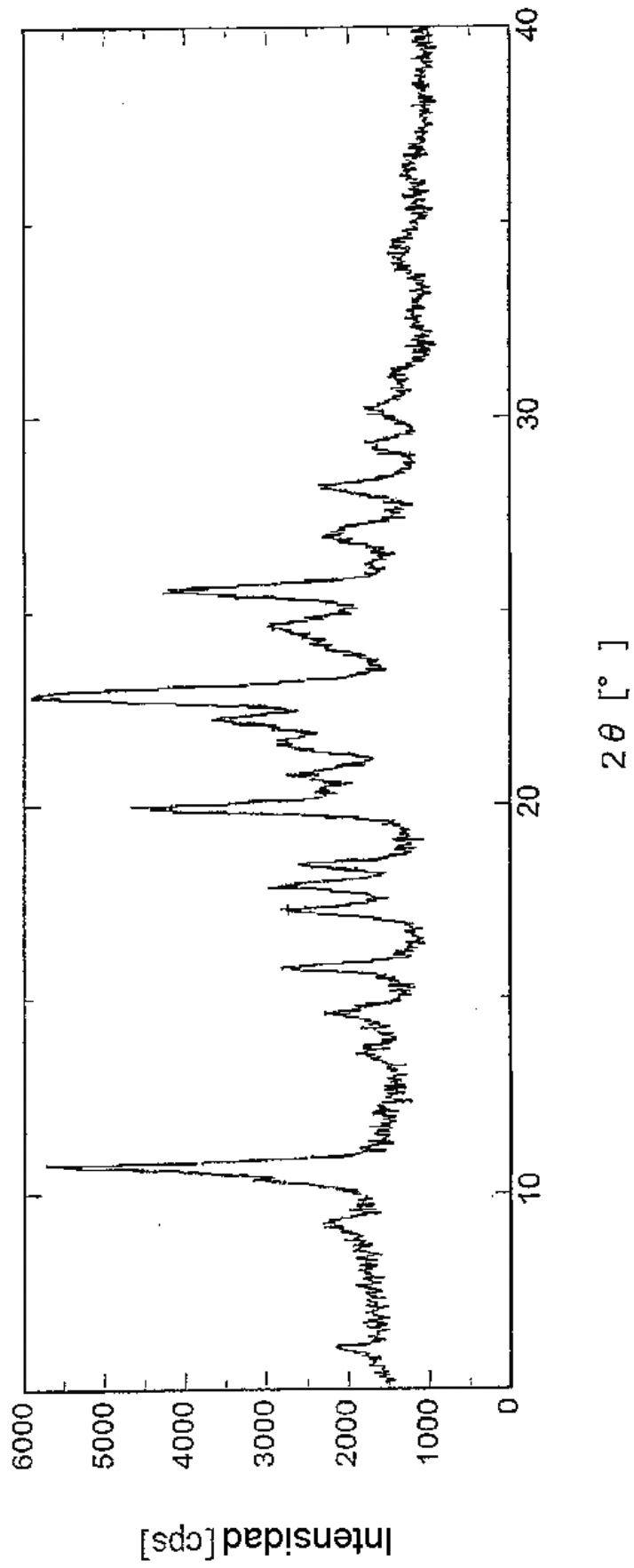


Fig. 13

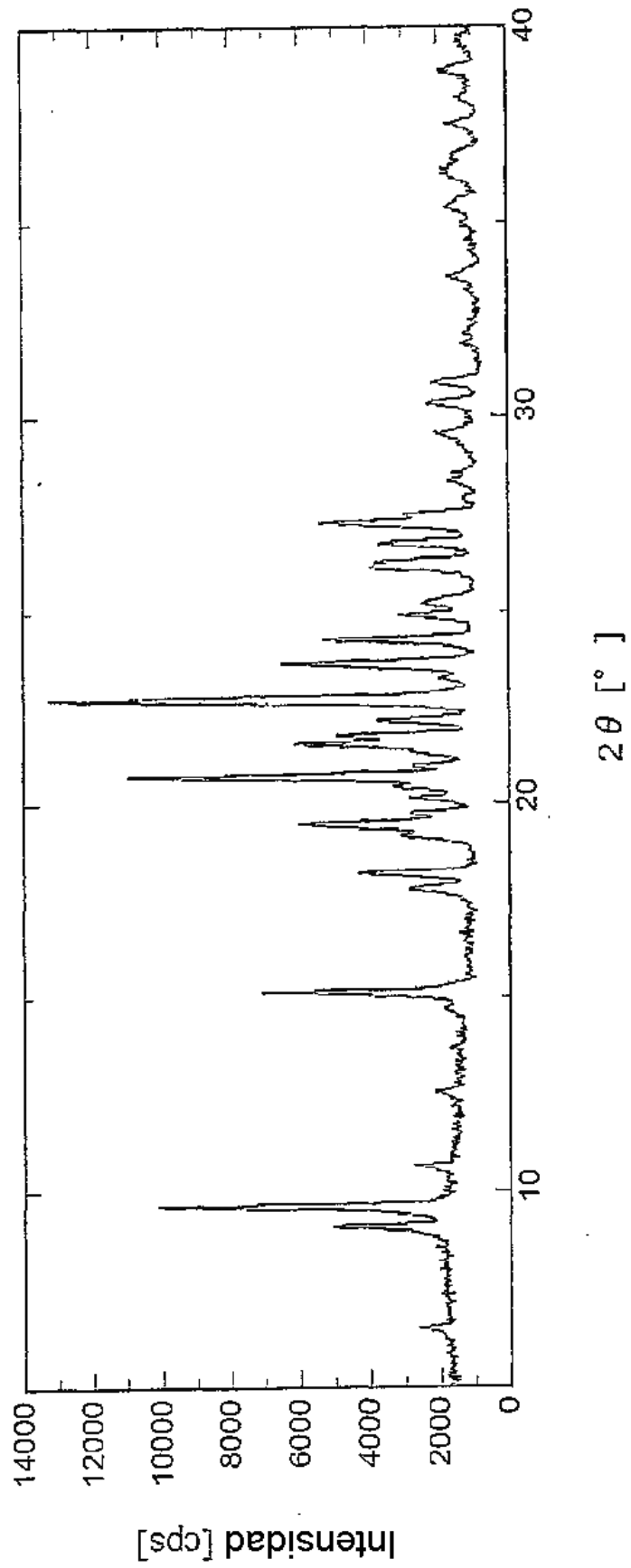


Fig. 14

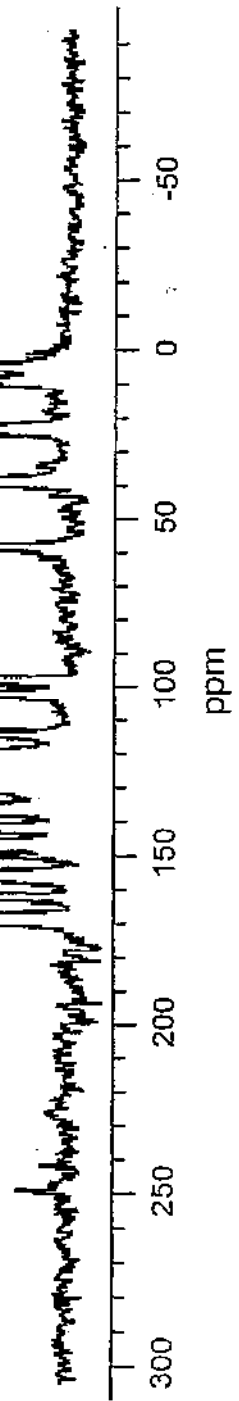


Fig. 15

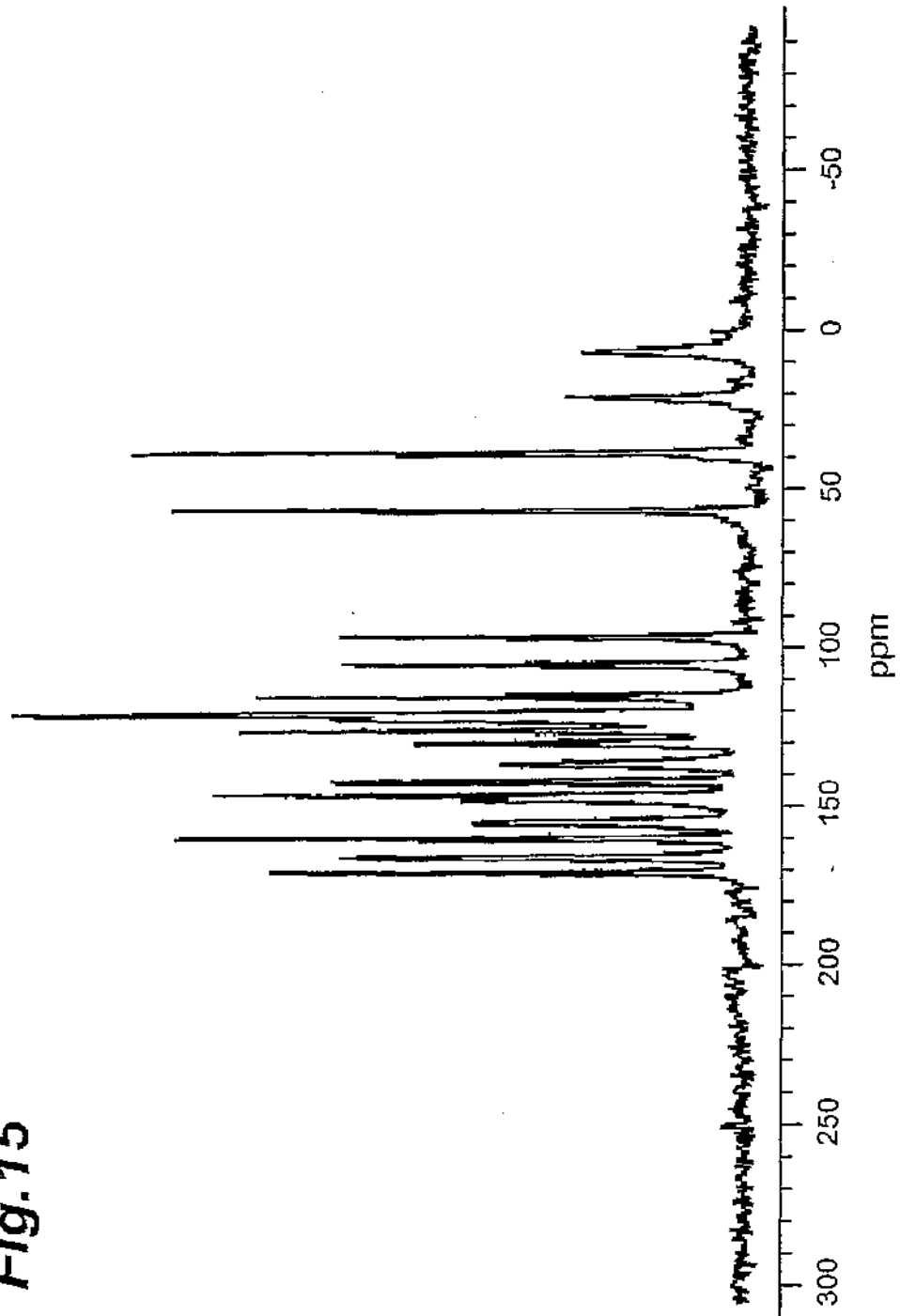


Fig. 16

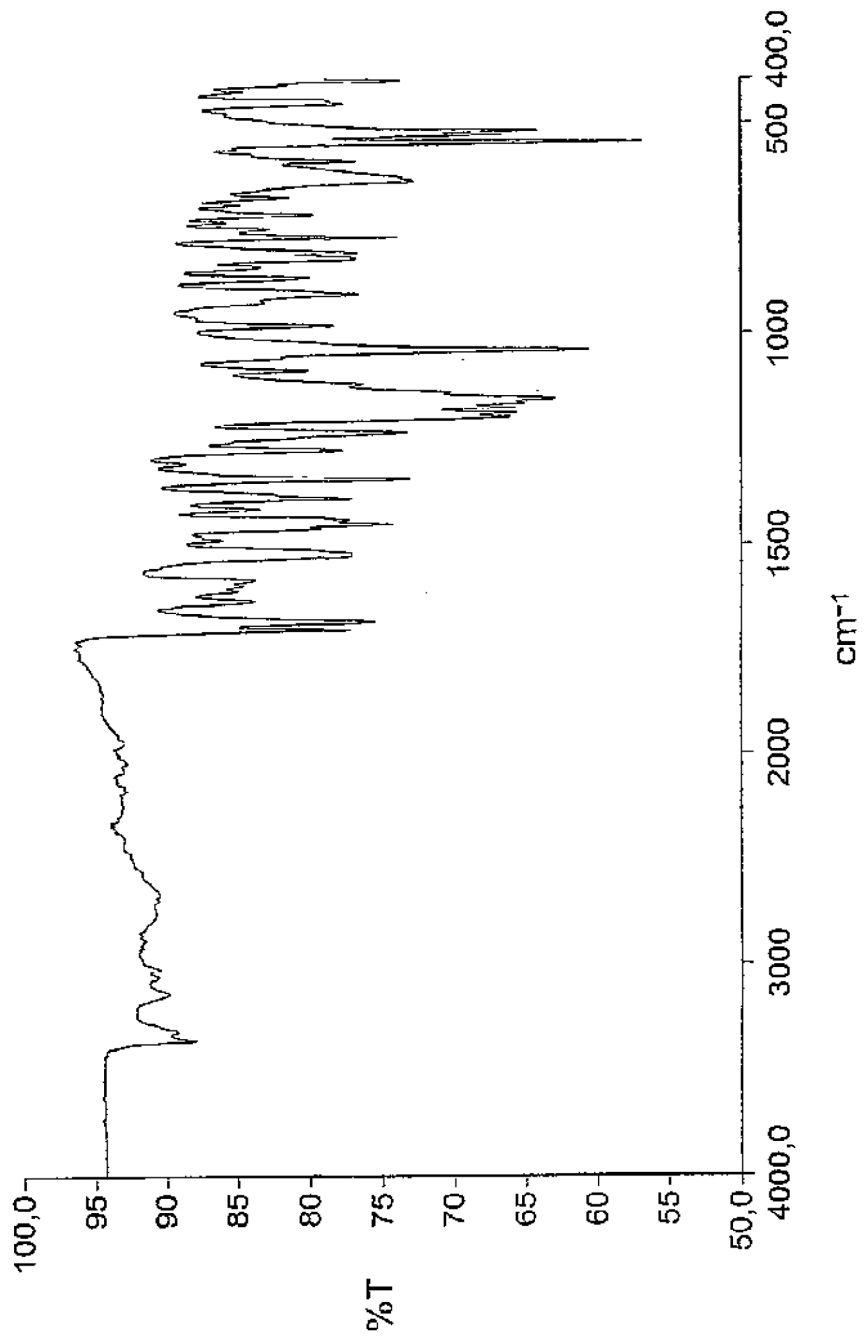


Fig.17

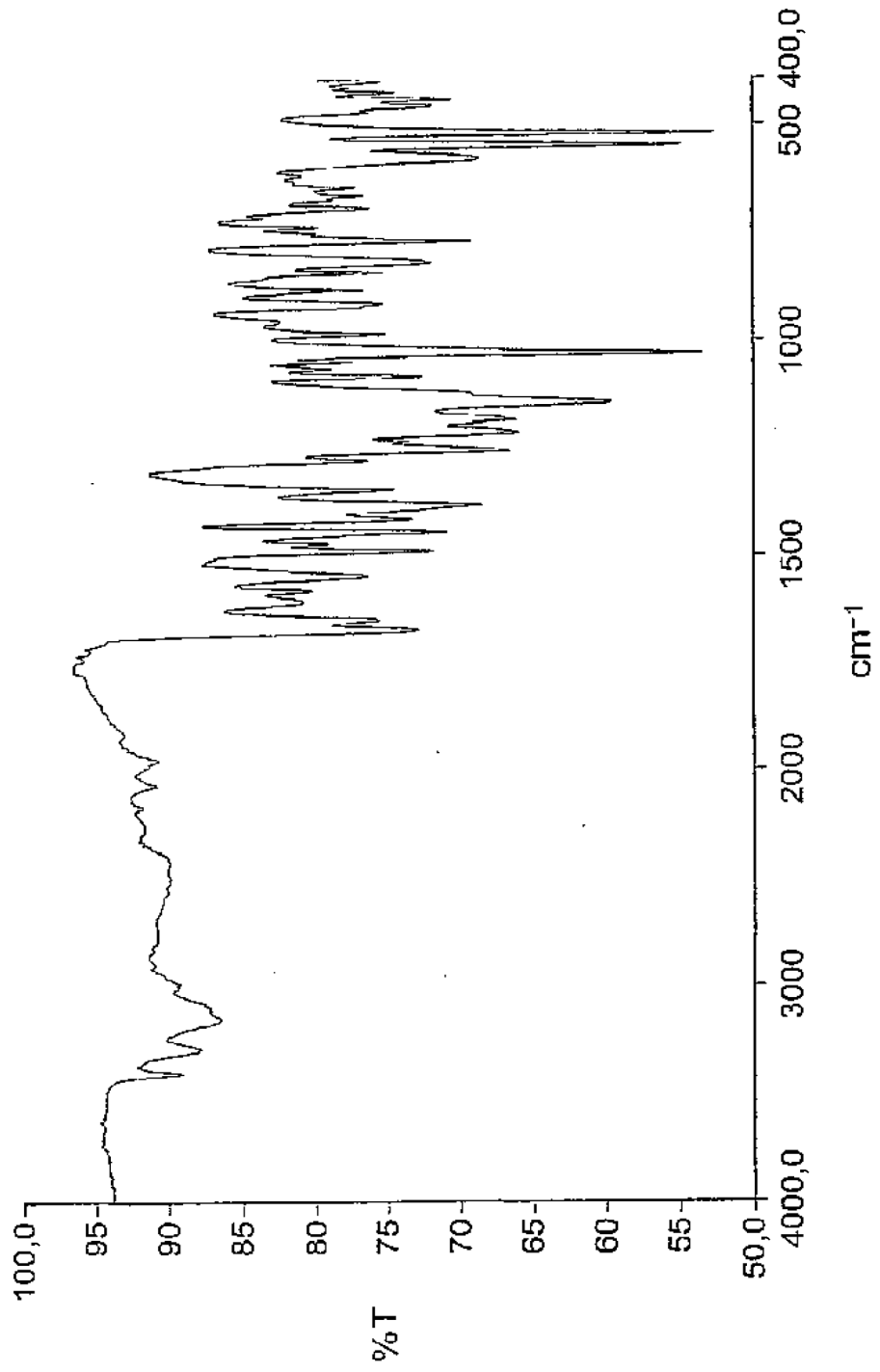


Fig. 18

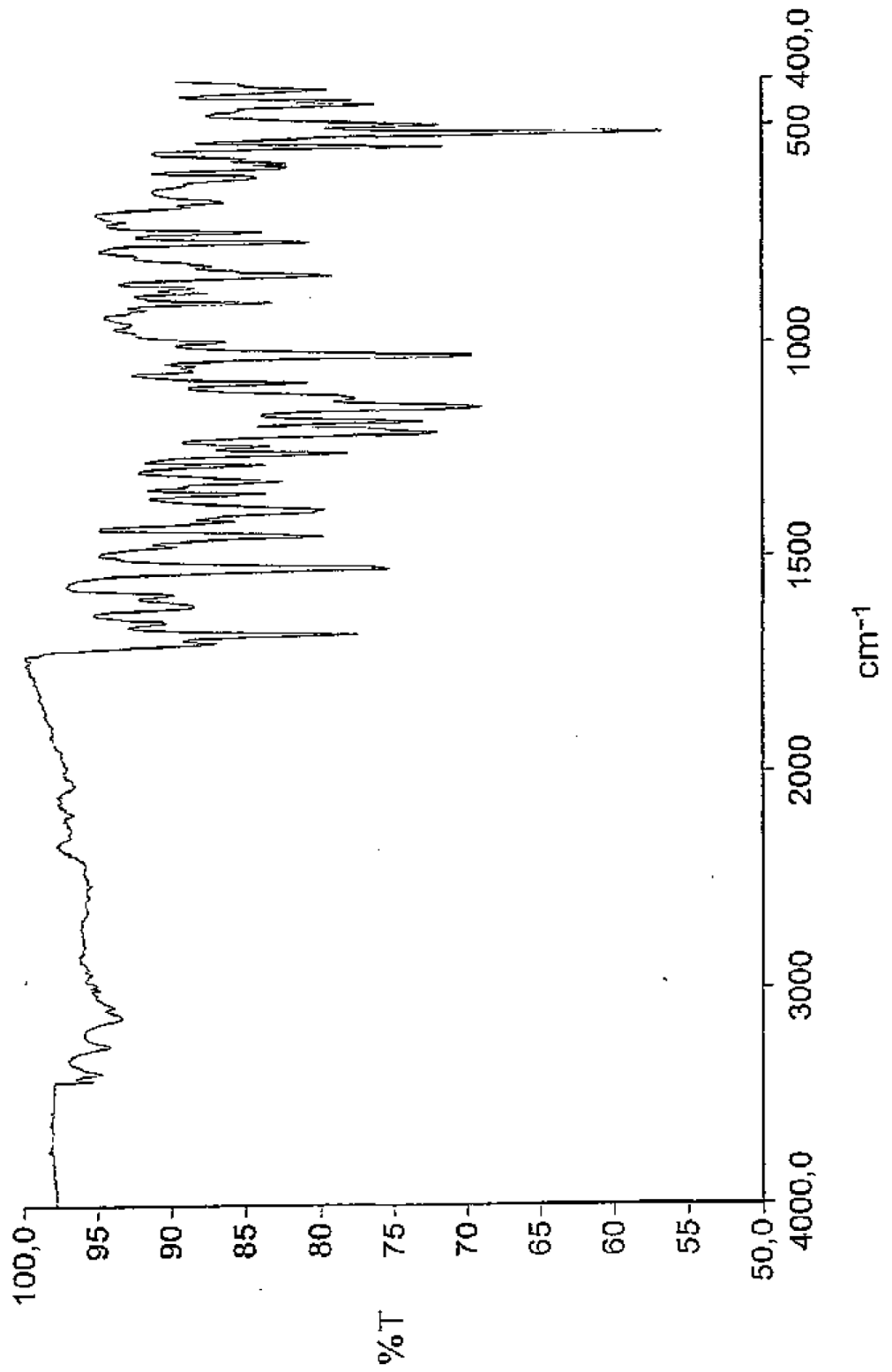


Fig.19

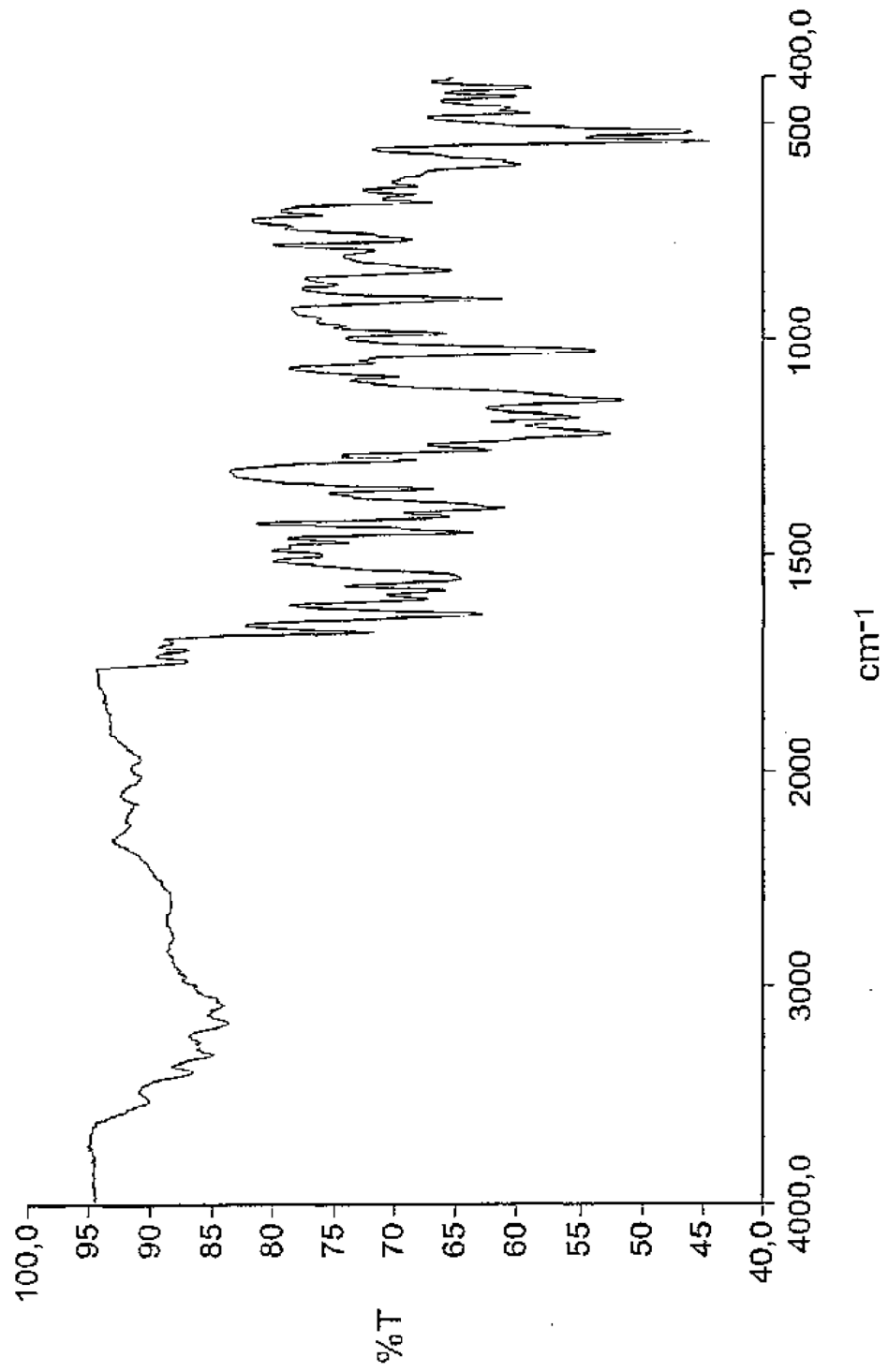


Fig. 20

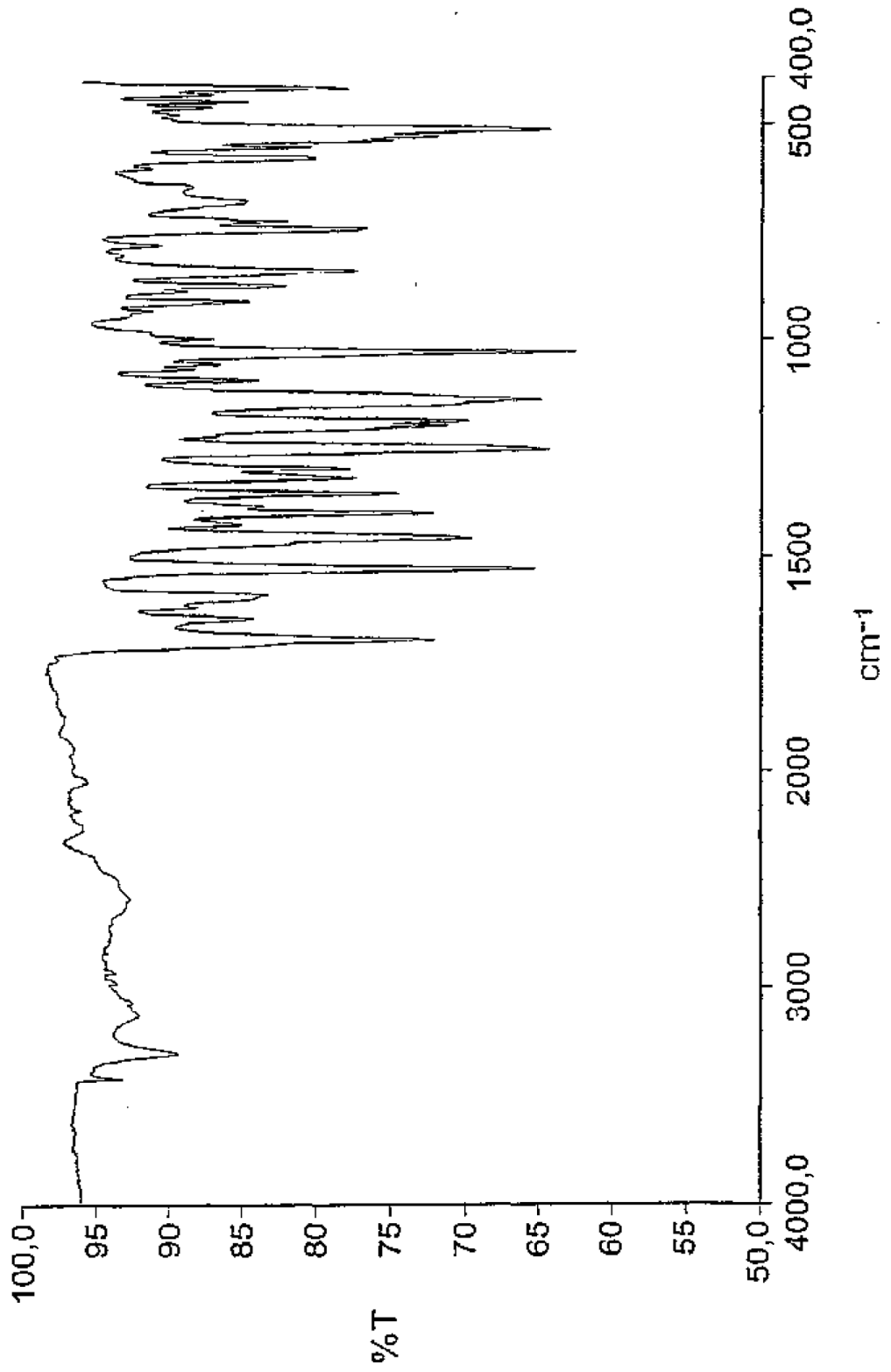


Fig.21

