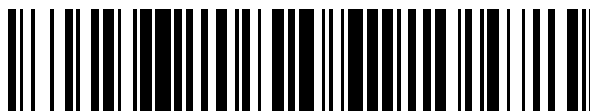


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 878**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2008** **E 08840138 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015** **EP 2195300**

54 Título: **Agente quimioterapéutico cristalino**

30 Prioridad:

19.10.2007 US 981310 P

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

09.10.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BORCHARDT, THOMAS B.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 547 878 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

Agente quimioterapéutico cristalino

- 5 Esta invención se relaciona con la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, con formas para prepararla, con formulaciones que la contienen y con la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea para uso en el tratamiento de pacientes que tienen una enfermedad.
- 10 La N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea (ABT-869) pertenece a una familia de proteína tirosina kinasas (PTK) que catalizan la fosforilación de residuos de tirosina específicos en las proteínas celulares. Se ha observado una actividad aberrante o excesiva de las PTK en muchos estados morbosos, incluyendo trastornos proliferativos benignos y malignos y enfermedades que se producen como resultado de una activación inapropiada del sistema inmunitario.
- 15 J. Med. Chem. (2007) 50, 1584-1597 divulga en el ejemplo 17p el trifluoroacetato de ABT-869 en un estado desconocido.
- 20 La cristalinidad de los solvatos de ABT-869 puede afectar, entre otras propiedades físicas y mecánicas, a su estabilidad, solubilidad, velocidad de disolución, dureza, compresibilidad y punto de fusión. Dado que la facilidad de fabricación y formulación de ABT-869 depende de algunas, si no de todas, de estas propiedades, existe una necesidad en las artes químicas y terapéuticas de identificar formas cristalinas de ABT-869 y formas para prepararlas de una manera reproducible.
- 25 Una realización de esta invención, por lo tanto, se relaciona con la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, la cual, cuando se mide a $-100^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ en el sistema cristalino triclinico y grupo espacial P1 con radiación a $0,7107 \text{ \AA}$, se caracteriza por valores de parámetros de red respectivos a, b y c de $8,971 \text{ \AA} \pm 0,006 \text{ \AA}$, $11,646 \text{ \AA} \pm 0,008 \text{ \AA}$ y $19,26 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$ y valores respectivos de α , β y γ de $87,67^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $90,21^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $76,82^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$.
- 30 Otra realización se relaciona con la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, la cual, cuando se mide a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con radiación a $1,54178 \text{ \AA}$, se caracteriza por un patrón de difracción del polvo que tiene valores respectivos de 2θ de $4,5^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $7,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $11,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $12,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $14,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $16,9^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $17,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $18,4^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$.
- 35 Aún otra realización se relaciona con formulaciones que incluyen un excipiente y la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, la cual, cuando se mide a $-100^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ en el sistema cristalino triclinico y grupo espacial P1 con radiación a $0,7107 \text{ \AA}$, se caracteriza por valores de parámetros de red respectivos a, b y c de $8,971 \text{ \AA} \pm 0,006 \text{ \AA}$, $11,646 \text{ \AA} \pm 0,008 \text{ \AA}$ y $19,26 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$ y valores respectivos de α , β y γ de $87,67^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $90,21^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $76,82^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, o, cuando se mide a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con radiación a $1,54178 \text{ \AA}$, se caracteriza por un patrón de difracción del polvo que tiene valores respectivos de 2θ de $4,5^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $7,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $11,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $12,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $14,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $16,9^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $17,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $18,4^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$.
- 40 Aún otra realización se relaciona con la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-oxetilfenil) urea, la cual, cuando se mide a $-100^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ en el sistema cristalino triclinico y grupo espacial P1 con radiación a $0,7107 \text{ \AA}$, se caracteriza por valores de parámetros de red respectivos a, b y c de $8,971 \text{ \AA} \pm 0,006 \text{ \AA}$, $11,646 \text{ \AA} \pm 0,008 \text{ \AA}$ y $19,26 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$ y valores respectivos de α , β y γ de $87,67^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $90,21^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $76,82^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, o, cuando se mide a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con radiación a $1,54178 \text{ \AA}$, se caracteriza por un patrón de difracción del polvo que tiene valores respectivos de 2θ de $4,5^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $7,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $11,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $12,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $14,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $16,9^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $17,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $18,4^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero, con o sin uno o más de un fármaco anticanceroso adicional.
- 45 Aún otra realización se relaciona con un procedimiento para preparar la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, consistente en:
- 55 preparar N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea;
- proporcionar una mezcla consistente en N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea y un solvente que comprende etanol, donde la N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea se disuelve completamente en el solvente;
- 60 hacer que exista la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea en la mezcla, donde la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, cuando se aísla y mide a $-100^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ en el sistema cristalino triclinico y grupo espacial P1 con radiación a $0,7107 \text{ \AA}$, se caracteriza por valores de parámetros de red respectivos a, b
- 65

y c de $8,971\text{\AA} \pm 0,006\text{\AA}$, $11,646\text{\AA} \pm 0,008\text{\AA}$ y $19,26\text{\AA} \pm 0,01\text{\AA}$ y valores respectivos de α , β y γ de $87,67^\circ \pm 0,1^\circ$, $90,21^\circ \pm 0,1^\circ$ y $76,82^\circ \pm 0,1^\circ$; y

5 aislar la Forma Cristalina 1 del $\frac{1}{4}$ -etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea.

Aún otra realización comprende la Forma Cristalina 1 del $\frac{1}{4}$ -etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea preparada mediante el procedimiento de la realización anterior.

10 Aún otra realización se relaciona con un procedimiento para preparar la Forma Cristalina 1 del $\frac{1}{4}$ -etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, consistente en:

preparar N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea;

15 proporcionar una mezcla consistente en N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea y un solvente que comprende acetato de etilo y etanol, donde la N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea se disuelve completamente en el solvente;

20 hacer que exista la Forma Cristalina 1 del $\frac{1}{4}$ -etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea en la mezcla concentrando la mezcla, con o sin adición de etanol, donde la Forma Cristalina 1 del $\frac{1}{4}$ -etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-3-metilfenil)urea, cuando se aísla y mide a $-100^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ en el sistema cristalino triclinico y grupo espacial P1 con radiación a $0,7107\text{\AA}$, se caracteriza por valores de parámetros de red respectivos a, b y c de $8,971\text{\AA} \pm 0,006\text{\AA}$, $11,646\text{\AA} \pm 0,008\text{\AA}$ y $19,26\text{\AA} \pm 0,01\text{\AA}$ y valores respectivos de α , β y γ de $87,67^\circ \pm 0,1^\circ$, $90,21^\circ \pm 0,1^\circ$ y $76,82^\circ \pm 0,1^\circ$; y

25 aislar la Forma Cristalina 1 del $\frac{1}{4}$ -etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea.

30 Aún otra realización comprende la Forma Cristalina 1 del $\frac{1}{4}$ -etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea preparada mediante el procedimiento de la realización anterior.

35 En un procedimiento para preparar la Forma Cristalina 1 del $\frac{1}{4}$ -etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea consistente en la reacción de una sal de ácido o diácido de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea y una base y la cristalización o recristalización de la Forma Cristalina 1 del $\frac{1}{4}$ -etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, aún otra realización de esta invención comprende la cristalización o recristalización de la Forma Cristalina 1 del $\frac{1}{4}$ -etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea a partir de una forma sólida, semisólida, de cera u oleosa de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea que está mezclada con uno o más de un solvente de la reacción de desprotonación.

40 Aún otra realización comprende la Forma Cristalina 1 del $\frac{1}{4}$ -etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea preparada mediante el procedimiento de la realización anterior.

45 En un procedimiento para preparar la Forma Cristalina 1 del $\frac{1}{4}$ -etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea que comprende la reacción de una sal clorhidrato o diclorhidrato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea y fosfato dibásico de sodio y la cristalización o recristalización de la Forma Cristalina 1 del $\frac{1}{4}$ -etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, aún otra realización de esta invención comprende la cristalización o recristalización de la Forma Cristalina 1 del $\frac{1}{4}$ -etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea a partir de una forma sólida, semisólida, cerosa u oleosa de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea que está mezclada con acetato de etilo de la reacción de desprotonación.

55 Aún otra realización comprende la Forma Cristalina 1 del $\frac{1}{4}$ -etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea preparada mediante el procedimiento de la realización anterior.

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos x del polvo de la Forma Cristalina 1 del $\frac{1}{4}$ -etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea.

60 Esta invención se relaciona con la Forma Cristalina 1 del $\frac{1}{4}$ -etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, con formas para prepararla, con formulaciones que la contienen y con la Forma Cristalina 1 del $\frac{1}{4}$ -etanolato de ABT-869 para uso en el tratamiento del cáncer. Los términos "N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea" y "ABT-869" pretenden ser usados indistintamente.

65 Los términos "ABT-869" y "una ABT-869" sin indicio alguno de cristalinidad o no cristalinidad asociado a ella, tal como se utilizan aquí, significan ABT-869 amorfa, una ABT-869 cristalina, ABT-869 microcristalina, ABT-869 en

solución, una forma semisólida, cérea u oleosa de ABT-869, sus mezclas y similares.

Los términos "cristalino" y "microcristalino", tal como se usan aquí, significan que tiene una disposición de moléculas que se repite regularmente y que se mantiene en un amplio rango o en planos de caras externas.

5

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

El término "sal clorhidrato", tal como se usa aquí, significa que tiene asociado uno o más de un equivalente clorhidrato.

10

El término "solvente", tal como se usa aquí, significa un líquido en el que un compuesto es soluble o parcialmente soluble lo suficiente a una concentración dada como para que el compuesto se disuelva o se disuelva parcialmente.

El término "antisolvente", tal como se usa aquí, significa un líquido en el que un compuesto es lo suficientemente insoluble a una concentración dada como para que ese compuesto precipite de una solución. Los solventes y antisolventes pueden mezclarse con o sin separación de fases

15

Hay que entender que, como muchos solventes y antisolventes contienen impurezas, el nivel de impurezas en los solventes y antisolventes para la práctica de esta invención, de estar presentes, es lo suficientemente bajo en concentración como para no interferir con el uso pretendido del solvente en el que están presentes.

20

El término "ácido", tal como se usa aquí, significa un compuesto que tiene al menos un protón ácido. Como ejemplos de ácidos para la práctica de esta invención, se incluyen, aunque sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

25

El término "base", tal como se usa aquí, significa un compuesto capaz de aceptar un protón. Como ejemplos de bases para la práctica de esta invención, se incluyen, aunque sin limitación, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, fosfato dibásico de sodio (es decir, Na_2HPO_4 , K_2HPO_4 y similares), trietilamina, diisopropiletilamina y similares.

30

Hacer que la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de ABT-869 exista en una mezcla que contiene ABT-869 y solvente, donde la ABT-869 se ha disuelto por completo, se conoce como nucleación.

Para la práctica de esta invención, se puede hacer que la nucleación tenga lugar por medios tales como eliminación del solvente, cambio de temperatura, adición de antisolvente miscible en solvente, adición de antisolvente no miscible en solvente, raspado o arañado del interior del recipiente, preferiblemente un recipiente de vidrio, en el que se quiere que se produzca la nucleación con un implemento, tal como una varilla de vidrio o una perla o perlas de vidrio, o una combinación de los anteriores.

35

Para la práctica de esta invención, la nucleación puede ir seguida de crecimiento del cristal, acompañada de crecimiento del cristal o seguida y acompañada de crecimiento del cristal, durante lo cual, y como resultado de lo cual, aumenta el porcentaje de Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de ABT-869.

40

El término "aislar", tal como se usa aquí, significa separar la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de ABT-869 del solvente, del antisolvente o de la mezcla de solvente y antisolvente. Esto se consigue típicamente por medios tales como centrifugación, filtración con o sin vacío, filtración con presión positiva, destilación, evaporación o una combinación de éstas.

45

Las cantidades terapéuticamente aceptables de la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de ABT-869 dependen del receptor del tratamiento, del trastorno que se esté tratando y de su gravedad, de la composición que la contiene, del tiempo de administración, de la vía de administración, de la duración del tratamiento, de su potencia, de su velocidad de aclaramiento y de si se coadministra o no otro fármaco. La cantidad de Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de ABT-869 usada para preparar una formulación para administración diaria a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las formulaciones para una sola dosis contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

50

55

La Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de ABT-869 puede ser administrada con o sin un excipiente, típicamente con un excipiente. Como excipientes, se incluyen, aunque sin limitación, por ejemplo, materiales encapsulantes y aditivos tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, ligantes, tampones, soportes, agentes de revestimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes desintegrantes, emulsionantes, expansores, cargas, agentes saborizantes, deslizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propulsores, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizadores, agentes humectantes, mezclas de los mismos y similares.

60

Como excipientes para la preparación de formulaciones que contienen o que están hechas de la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de ABT-869 para administración oral en forma de dosificación sólida, se incluyen, por ejemplo, agar, ácido alginico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de

65

- ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, crosspovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laureato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa sódica, sales de fosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, surfactantes, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfúrico, triglicéridos, agua, sus mezclas y similares.
- 5
- 10 Como excipientes para la preparación de formulaciones que contienen o que están hechas de la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de ABT-869 para administración oftálmica u oral en formas de dosificación líquidas, se incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos y sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua, sus mezclas y similares.
- 15
- Como excipientes para la preparación de formulaciones que contienen o que están hechas de la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de ABT-869 para administración osmótica, se incluyen, por ejemplo, clorofluorohidrocarburos, etanol, agua, sus mezclas y similares.
- 20
- Como excipientes para la preparación de formulaciones que contienen o que están hechas de la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de ABT-869 para administración parenteral, se incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, solución de cloruro de sodio U.S.P. o isotónica, agua, sus mezclas y similares.
- 25
- Como excipientes para la preparación de formulaciones que contienen o que están hechas de la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de ABT-869 para administración rectal o vaginal, se incluyen, aunque sin limitación, manteca de cacao, polietilenglicol, cera, sus mezclas y similares.
- 30
- En un ejemplo específico de una formulación hecha de la forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de ABT-869, se premezclaron un polímero de soporte (copovidona Tipo K 28), un deslizante (dióxido de silicio coloidal) y la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de ABT-869 en una mezcladora volteadora. Se tamizó la premezcla resultante para destruir los aglomerados. Se mezcló la premezcla tamizada en una etapa de mezcla final (con propilenglicol Tipo 1 y Vitamina E TPGS) y se introdujo en un extrusor. Durante la extrusión, se fundió la mezcla de polvo y se bombearon los surfactantes (manitol, estearilfumarato de sodio y dióxido de silicio coloidal) al extrusor mediante un sistema de dosificación de líquidos. Se llevó además la mezcla a lo largo de un extrusor de doble hélice para dispersar la ABT-869 homogéneamente en la matriz de superficie polimérica. Se controlaron el tambor del extrusor y la velocidad del extrusor. Cerca del extremo del extrusor, se aplicó vacío para desgasificar la masa fundida. Después de enfriar y de solidificar por calandrado, se obtuvieron gránulos de extrusionado.
- 35
- 40
- La Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de ABT-869 es también útil cuando se administra con fármacos anticancerosos, tales como agente alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, inhibidores de la aurora quinasa, inhibidores de la Bcr-Abl quinasa, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de quinasa dependientes de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, inhibidores del receptor del homólogo del oncogén vírico de la leucemia (ErbB2), inhibidores de los factores de crecimiento, inhibidores de la proteína del choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la desacetilasa de histona (HDAC), terapias hormonales, agentes inmunológicos, antibióticos intercalantes, otros inhibidores de kinasas, incluyendo otras PTK, diana de mamíferos de inhibidores de la rapamicina, inhibidores de kinasas reguladas por señales extracelulares y activadas por mitógenos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agentes quimioterapéuticos basados en platino, inhibidores de quinasa de tipo polo, inhibidores de proteasomas, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de la tirosina quinasa de receptores, alcaloides de plantas retinoides/deltoides, inhibidores de la topoisomerasa y similares.
- 45
- 50
- Como agentes alquilantes, se incluyen alretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carbocicuona, carmustina (BCNU), clorambucilo, Cloretazine™ (VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, trofosfamida y similares.
- 55
- 60
- Como inhibidores de la angiogénesis, se incluyen inhibidores de la tirosina quinasa de receptores específicos endoteliales (Tie-2), inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores de los receptores del factor de crecimiento insulínico 2 (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteinasa 2 de la matriz (MMP-2), inhibidores de la metaloproteinasa 9 de la matriz (MMP-9), inhibidores de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de tromboespondina, inhibidores de la tirosina quinasa de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.
- 65

Como inhibidores de la aurora kinasa, se incluyen AZD-1152, MLN-8054, VX-680 y similares.

Como inhibidores de la Bcr-Abl kinasa, se incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y similares.

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

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

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

20 Como inhibidores de los receptores de ErbB2, se incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna HER2), APC-8024 (vacuna HER-2), anticuerpo biespecifico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, anticuerpos biespecificos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

Como inhibidores de la desacetilasa de histona, se incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido suberoilanolidohidroxámico (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.

25 Como inhibidores de HSP-90, se incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IP1-504, KOS-953, MYCOGRAB®, NCS-683664, PU24FC1, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.

30 Como inhibidores de MEK, se incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.

Como inhibidores de mTOR, se incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus y similares.

35 Como fármacos antiinflamatorios no esteroideos, se incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), crema de ibuprofeno, ALEVE® y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindaco), TOLECTIN® (tolmetina), IODINE® (etodolaco), TORADOL® (ketorolaco), DAYPRO® (oxaprozina) y similares.

40 Como inhibidores de PDGFR, se incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.

Como agentes quimioterapéuticos a base de platino, se incluyen cisplatina, ELOXATIN® (oxaliplatina) eptaplatina, lobaplatina, nedaplatina, PARAPLATIN® (carboplatina), satraplatina y similares.

45 Como inhibidores de kinasa de tipo polo, se incluyen BI-2536 y similares.

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

50 Como inhibidores de VEGFR, se incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™, axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, Macugen (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), trampa de VEGF, vatalanib, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) y similares.

55 Como antimetabolitos, se incluyen ALIMTA® (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxilfluridina, eflornitina, EICAR, enocitabina, etnilcitidina, fludarabina, hidroxurea, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o en combinación con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, rielarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, Ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

60 Como antibióticos, se incluyen los antibióticos intercalantes aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, annamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina), elsamitrucina, epirubicina, glarubicina, ZAVEDOS® (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebeccamicina, estimalámero, estreptoizocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y similares.

65

- 5 Como inhibidores de la topoisomerasa, se incluyen aclarubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecán, BN-80915, CAMPTOSAR[®] (clorhidrato de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE[®] (dexrazoxina), diflomotecán, edotecarina, ELLENCE[®] o PHARMORUBICIN[®] (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxycamptotecina, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecina, pirarrubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecán y similares.
- 10 Como anticuerpos, se incluyen AVASTIN[®] (bevacizumab), anticuerpos específicos para CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX[®] (cetuximab), HUMAX-CD4[®] (zanolimumab), anticuerpos específicos para IGF1R, lintuzumab, PANOREX[®] (edrecolomab), RENCAREX[®] (WX G250), RITUXAN[®] (rituximab), ticilimumab, trastuzimab y similares.
- 15 Como terapias hormonales, se incluyen ARIMIDEX[®] (anastrozol), AROMASIN[®] (exemestano), arzoxifeno, CASODEX[®] (bicalutamida), CETROTIDE[®] (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN[®] (trilostano), dexametasona, DROGENIL[®] (flutamida), EVISTA[®] (raloxifeno), fadrozol, FARESTON[®] (toremifeno), FASLODEX[®] (fulvestrant), FEMARA[®] (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL[®] o RENAGEL[®] (doxercalciferol), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE[®] (megesterol), MIFEPREX[®] (mifepristona), NILANDRON[™] (nilutamida), NOLVADEX[®] (citrato de tamoxifeno), PLENAXIS[™] (abarelix), prednisona, PROPECIA[®] (finasterida), rilostano, SUPREFACT[®] (buserelina), TRELSTAR[®] (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS (implante de histreliina), VETORYL[®] (trilostano o modrastano), ZOLADEX[®] (fosrelina, goserelina) y similares.
- 20 Como deltoides y retinoides, se incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN[®] (alirretinoína), ATRAGEN[®] (tretinoína liposómica), TARGRETIN[®] (bexaroteno), LGD-1550 y similares.
- 25 Como alcaloides de plantas, se incluyen, aunque sin limitación, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.
- Como inhibidores de proteasomas, se incluyen VELCADE[®] (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.
- 30 Como ejemplos de agentes inmunológicos, se incluyen interferones y otros agentes inmunopotenciadores. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE[®] (interferón gamma-1b) o interferón gamma-n1, sus combinaciones y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE[®], BAM-002, BEROMUN[®] (tasonermina), BEXXAR[®] (tositumomab), CamPath[®] (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 de linfocitos citotóxicos), decarbazina, denileuquina, epratuzumab, GRANOCYTE[®] (lenograstim), lentinano, interferón alfa de leucocitos, imiquimod, MDX-010, vacuna de melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG[™] (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN (filgrastim), OncoVAC-CL, OvaRex (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFGL), PROVENGE, sargamostim, sizofilán, teceleuquina, TheraCys, ubenimex, VIRULIZIN[®], Z-100, WF-10, PROLEUKTN[®] (aldesleuquina), ZADAXIN[®] (timalfasina), ZENAPAX[®] (daclizumab), ZEVALIN[®] (90Y-Ibritumomab tiuxetán) y similares.
- 35 Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de las células de los tejidos para dirigirlos a tener una actividad antitumoral, e incluyen krestina, lentinano, sizofirano, picibanilo PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.
- 40 Como análogos de pirimidina, se incluyen citarabina (ara C o Arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA[®] (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR[®] (gemcitabina), TOMUDEX (ratitrexed), TROXATYL[™] (triacetiluridina troxacitabina) y similares.
- 45 Como análogos de purina, se incluyen LANVIS[®] (tioguanina) y PURI-NETHOL[®] (mercaptapurina).
- 50 Como agentes antimetabólicos, se incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE[®] (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881, vinflunina, ZK-EPO y similares.
- 55 El compuesto de la presente invención está también destinado a ser usado como radiosensibilizador que aumenta la eficacia de la radioterapia. Como ejemplos de radioterapia, se incluyen, aunque sin limitación, radioterapia de haces externos, teleterapia, braquiterapia y radioterapia con fuente sellada y sin sellar.
- 60 Adicionalmente, se puede combinar la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de ABT-869 con otros agentes quimioterapéuticos, tales como ABRAXANE[™] (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN[®], ALTOCOR[®] o MEVACOR[®] (lovastatina), AMPLIGEN[®] (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN[™] (exisulind), AREDIA[®] (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparraginas, atamestano (1-metil-3,17-dionandrosta-1,4-dieno), AVAGE[®] (tazaroteno), AVE-8062, BEC2 (mitumomab), caquequina o caquequina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CeaVac[™] (vacuna contra el cáncer), CELEUK[®] (celmoleuquina), CEPLENE[®] (diclorhidrato de histamina), CERVARIX[™] (vacuna contra el papilomavirus humano), CHOP[®] (C: CYTOXAN[®] (ciclofosfamida); H:
- 65

ADRIAMYCIN[®] (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN[®]); P: prednisona), CyPat[™], combrestatina A4P, DAB(389)EGF o TransMID-107R[™] (toxinas de la difteria), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenon-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON[™] (lactato de escualamina), DIMERICINE[®] (loción de liposomas T4N5), discodermolida, DX-8951 f (mesilato de exatecano), enzastaurina, EPO906, GARDASIL[®] (vacuna recombinante para papilomavirus humano tetravalente (Tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE[™] (conjugado de gastrina-difteria), GENASENSE[™] (oblimerseno sódico), GMK (vacuna conjugada de gangliósido), GVAX[®] (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandronico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina besudotox), IL-13-exotoxina de pseudomonas, interferón- α , interferón- γ , JUNOVAN[™] o MEPACT[™] (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT[®] (AE-941), NEUTREXIN[®] (glucuronato de trimetrexato), NIPENT[®] (pentostatina), ONCONASE[®] (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE[®] (tratamiento con vacuna contra el melanoma), OncoVAX (vacuna IL-2), ORATHECIN[™] (rubitecán), OSIDEM[®] (fármaco de células basado en anticuerpos), OvaRex[®] MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX[™] (saponinas aglicona de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC[®]-VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB[®] (catumaxomab), REVLIMID[®] (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE[®] LA (lanreotida), SORIATANE[®] (acitretina), astaurosporina (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN[®] (bexaroteno), Taxoprexin[®] (DHA-paclitaxel), TELCYTA[™] (TLK286), temilifeno, TEMODAR[®] (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE[®] (STn-KLH), Thymitaq (diclorhidrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridil)quinazolina), TNFerade[™] (adenovector: vehículo de ADN que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral- α), TRACLEER[®] o ZAVESCA[®] (bosentano), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX[®] (trióxido arsénico), VIRULIZIN[®], ukraina (derivado de alcaloides de la planta celidonia mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN[®] (motexafina gadolinio), XINLAY[™] (atrasentano), XYOTAX[™] (paclitaxel, poliglumex), YONDELIS[™] (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD[®] (dexrazoxano), zometa (ácido zolendronico), zorrubicina y similares.

También se espera que la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de ABT-869 inhiba el crecimiento de células derivadas de un cáncer o una neoplasia pediátrica, incluyendo el rhabdomyosarcoma embrionario, la leucemia linfoblástica aguda pediátrica, la leucemia mielógena aguda pediátrica, el rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, el ependimoma anaplásico pediátrico, el linfoma de células grandes anaplásico pediátrico, el meduloblastoma anaplásico pediátrico, el tumor teratoide/rabdoide atípico pediátrico del sistema nervioso central, la leucemia aguda bifenotípica pediátrica, el linfoma de Burkitts pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing, tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, el tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, el tumor de Wilm de histología favorable pediátrico, el glioblastoma pediátrico, el meduloblastoma pediátrico, el neuroblastoma pediátrico, la mielocitomatosis derivada de neuroblastoma pediátrico, cánceres de células pre-B pediátricos (tales como la leucemia), el osteosarcoma pediátrico, el tumor de riñón rabdoide pediátrico, el rhabdomyosarcoma pediátrico y cánceres de células T pediátricos, tales como el linfoma y el cáncer de piel y similares.

Se describen la preparación de ABT-869 y su utilidad como inhibidor de PTK en la Patente Estadounidense comúnmente poseída N° 7.297.709.

Los siguientes ejemplos son presentados para proporcionar la que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprendida de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención.

Ejemplo 1

Preparación de la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de ABT-869

Se mezcló una mezcla de clorhidrato de ABT-869 en acetato de etilo y etanol, en donde el clorhidrato de ABT-869 era completamente soluble, con fosfato dibásico de sodio. Se separó la capa orgánica, se trató con carbón decolorante y se filtró. Se añadió una pequeña cantidad de ácido L-ascórbico y se concentró la solución. Se eliminó el acetato de etilo por destilación azeotrópica con etanol. Se puede añadir etanol adicional y calentar la solución para disolver cualquier sólido que se forme. Se enfrió la solución hasta 25°C y se diluyó con agua, lo que hizo que cristalizara la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de ABT-869. Se aisló el producto, se lavó con agua y se secó a presión reducida, mientras se monitorizaban el acetato de etilo y el etanol (por cromatografía gaseosa (GC)) y el agua (por Karl Fischer (KF)) residuales. Es típico un rendimiento del 92%.

Se realizó una difracción de rayos X del polvo usando un difractor de rayos X XDS-2000 equipado con un tubo de rayos X de foco normal de 2 kW y un detector de estado sólido de germanio enfriado Peltier (Scintag Inc., Sunnyvale, CA). Se procesaron los datos usando el programa DMSNT (versión 1.37). La fuente de rayos X era un filamento de cobre (Cu-K α a 1,54178 Å) operado a 45 kV y 40 mA. Se comprobó diariamente la alineación del goniómetro usando un patrón de corindón. Se puso la muestra en una capa fina (sin trituración previa) sobre una placa de fondo cero y se escaneó continuamente a una velocidad de 2° 2 θ por minuto a lo largo de un rango de 2°-40° 2 θ .

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos x del polvo de la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de ABT-869.

Ejemplo 2

Preparación de la Forma Cristalina 1 del monohidrato de ABT-869

5 Después de la neutralización con fosfato dibásico de sodio, del tratamiento con carbón decolorante y de la eliminación del acetato de etilo como se describe en el Ejemplo 1, se mezcló gradualmente la mezcla de ABT-869 en etanol con agua a 25°C, con agitación vigorosa. Se aisló la Forma Cristalina 1 de ABT-869·H₂O, se lavó con agua y se secó a presión reducida mientras se monitorizaban el acetato de etilo y el etanol (por GC) y el agua (por KF) residuales. Se pueden eliminar los conglomerados del material seco o molerlo para controlar el tamaño de partícula.
10 Es típico un rendimiento del 76%.

Se realizó una difracción de rayos X del polvo usando un difractómetro de rayos X XDS-2000 equipado con un tubo de rayos X de foco normal de 2 kW y un detector de estado sólido de germanio enfriado Peltier (Scintag Inc., Sunnyvale, CA). Se procesaron los datos usando el programa DMSNT (versión 1.37). La fuente de rayos X era un filamento de cobre (Cu-K α a 1,54178 Å) operado a 45 kV y 40 mA. Se comprobó diariamente la alineación del goniómetro usando un patrón de corindón. Se puso la muestra en una capa fina (sin trituración previa) sobre una placa de fondo cero y se escaneó continuamente a una velocidad de 2° 2 θ por minuto a lo largo de un rango de 2°-40° 2 θ .

20 Hay que entender que las intensidades relativas de las alturas de pico en un patrón de DRXP pueden variar y serán dependientes de variables tales como la temperatura, el tamaño o la morfología del cristal, la preparación de la muestra o la altura de la muestra en el pocillo de análisis del difractómetro de rayos X.

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

30 Se dan las posiciones de los picos en términos de las posiciones angulares (dos theta) con una variabilidad permisible de $\pm 0,1^\circ$ como se especifica en la Farmacopea de los EE.UU., en las páginas 1843-1884 (1995). Se usa la variabilidad de $\pm 0,1^\circ$ cuando se comparan dos patrones de difracción de rayos X del polvo. En la práctica, si se asigna a un pico de patrón de difracción de un patrón un rango de posiciones angulares (dos theta) que es la posición de pico medida $\pm 0,1^\circ$, y si esos rangos de posiciones de pico se solapan, entonces se considera que los dos picos tienen la misma posición angular. Por ejemplo, si se determina que un pico de un patrón tiene una
35 posición de 11,0°, con fines comparativos la variabilidad permisible permite asignar al pico una posición en el rango de 10,9°-11,1°.

Se indica la temperatura dada $\pm 2^\circ\text{C}$. Por ejemplo, 23°C $\pm 2^\circ$.

REIVINDICACIONES

1. Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, la cual, cuando se mide a $-100^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ en el sistema cristalino triclinico y grupo espacial P1 con radiación a $0,7107 \text{ \AA}$, **se caracteriza por** valores de parámetros de red respectivos a, b y c de $8,971 \text{ \AA} \pm 0,006 \text{ \AA}$, $11,646 \text{ \AA} \pm 0,008 \text{ \AA}$ y $19,26 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$ y valores respectivos de α , β y γ de $87,67^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $90,21^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $76,82^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$.
2. Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-a-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, la cual, cuando se mide a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con radiación a $1,54178 \text{ \AA}$, **se caracteriza por** un patrón de difracción del polvo que tiene valores respectivos de 2θ de $4,5^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $7,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $11,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $12,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $14,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $16,9^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $17,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $18,4^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$.
3. Una formulación preparada con un excipiente y la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, la cual, cuando se mide a $-100^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ en el sistema cristalino triclinico y grupo espacial P1 con radiación a $0,7107 \text{ \AA}$, **se caracteriza por** valores de parámetros de red respectivos a, b y c de $8,971 \text{ \AA} \pm 0,006 \text{ \AA}$, $11,646 \text{ \AA} \pm 0,008 \text{ \AA}$ y $19,26 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$ y valores respectivos de α , β y γ de $87,67^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $90,21^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $76,82^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, o, cuando se mide a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con radiación a $1,54178 \text{ \AA}$, **se caracteriza por** un patrón de difracción del polvo que tiene valores respectivos de 2θ de $4,5^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $7,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $11,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $12,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $14,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $16,9^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $17,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $18,4^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$.
4. Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, la cual, cuando se mide a $-100^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ en el sistema cristalino triclinico y grupo espacial P1 con radiación a $0,7107 \text{ \AA}$, **se caracteriza por** valores de parámetros de red respectivos a, b y c de $8,971 \text{ \AA} \pm 0,006 \text{ \AA}$, $11,646 \text{ \AA} \pm 0,008 \text{ \AA}$ y $19,26 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$ y valores respectivos de α , β y γ de $87,67^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $90,21^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $76,82^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, o, cuando se mide a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con radiación a $1,54178 \text{ \AA}$, **se caracteriza por** un patrón de difracción del polvo que tiene valores respectivos de 2θ de $4,5^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $7,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $11,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $12,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $14,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $16,9^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $17,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $18,4^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero.
5. Un procedimiento para preparar la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, que consiste en:
- proporcionar una mezcla consistente en N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea y un solvente que comprende etanol, donde la N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea está completamente disuelta en el solvente, y hacer que exista la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea en la mezcla, donde la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, cuando se aísla y mide a $-100^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ en el sistema cristalino triclinico y grupo espacial P1 con radiación a $0,7107 \text{ \AA}$, **se caracteriza por** valores de parámetros de red respectivos a, b y c de $8,971 \text{ \AA} \pm 0,006 \text{ \AA}$, $11,646 \text{ \AA} \pm 0,008 \text{ \AA}$ y $19,26 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$ y valores respectivos de α , β y γ de $87,67^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, $90,21^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ y $76,82^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$.
6. El procedimiento de la reivindicación 5, que además comprende el aislamiento de la Forma Cristalina 1 del ¼-etanolato de N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea.

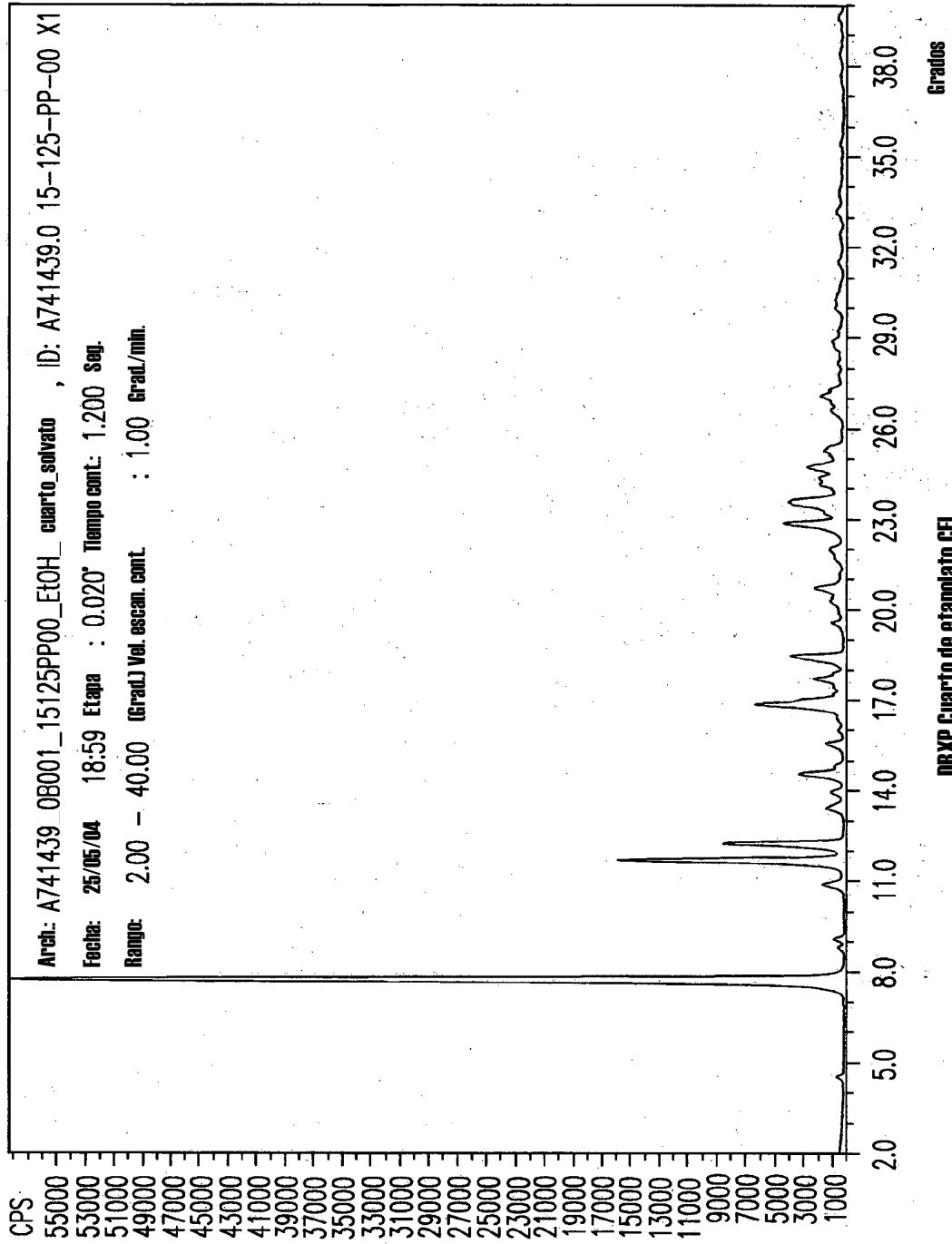


FIG.1