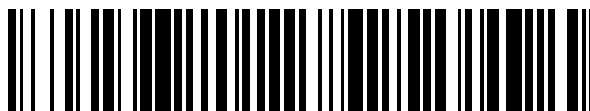


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 114**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/517** (2006.01)

**C07D 487/14** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2010 E 10737027 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2459196**

54 Título: **Sales de inhibidor de plk**

30 Prioridad:

**29.07.2009 EP 09166760**

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

**04.12.2015**

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)  
11 Viale Pasteur, 10, P.O. Box 11  
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**ZAMPIERI, MASSIMO;  
BERIA, ITALO;  
AIROLDI, ANNALISA;  
CANDIANI, ILARIA y  
FRIGERIO, RICCARDO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 553 114 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

Sales de inhibidor de plk

5 La presente invención se refiere a novedosas sales cristalinas solubles en agua de un inhibidor de plk, a un proceso para su preparación, a su utilidad en terapia y a las composiciones farmacéuticas que las contienen.

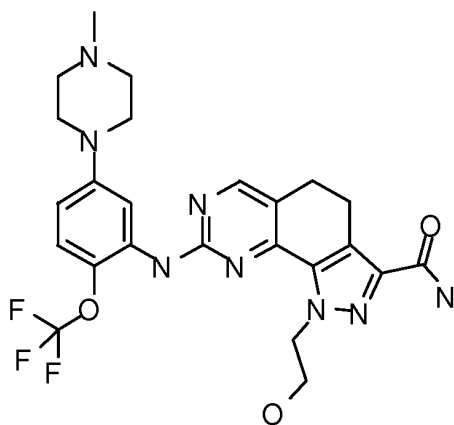
Los cánceres son una causa importante de muerte en humanos; la cirugía, la radiación y la quimioterapia son medidas útiles para combatirlos.

10 PLK1 es una serina treonina cinasa esencial para una progresión mitótica apropiada.

La expresión de PLK1 se observa en todos los tejidos proliferativos normales, mientras que se observa sobreexpresión en una serie de tumores, incluyendo el de mama, próstata, ovario, pulmón, los cánceres gástricos y de colon. Al disminuir PLK1 en la célula cancerígena mediante el ARNi, se observa la inhibición de la proliferación y la reducción de la viabilidad dando como resultado el paro del ciclo celular con contenido de ADN 4 N seguido de apoptosis. Aunque se describen cuatro miembros diferentes de la familia de PLKs en humanos, la inhibición de la actividad enzimática o la reducción de PLK1 es suficiente para inducir el bloqueo del ciclo celular de G2/M y la apoptosis en las líneas celulares tumorales y la regresión del tumor en modelos xenoinjerto. Además, para las otras PLKs, se ha descrito una función supresora del tumor y se informa que PLK2 y PLK3 –pero no PLK1– se expresan en células post-mitóticas diferenciadas, no proliferativas, como neuronas, indicando un mejor perfil de seguridad posible para un compuesto específico PLK1 (véase por ejemplo: Strebhardt K. y col., Nat Rev Cancer 2006; 6(4):321-30).

25 El uso de inhibidores mitóticos en la terapia contra el cáncer es una estrategia clínica ampliamente aceptada para el tratamiento de un rango amplio de cánceres humanos (véase por ejemplo: Jackson JR, y col., Nature Reviews Cancer 2007; 7, 107-117). Los taxanos (paclitaxel y docetaxel) y vinca alcaloides (vincristina y vinblastina) actúan bien estabilizando o desestabilizando microtúbulos con consecuencias catastróficas en células que progresan mediante mitosis. Son terapias de primera línea para muchos tipos de tumores, incluida la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no-Hodgkin, el cáncer de testículo, el neuroblastoma y el tumor de Wilms (vinca alcaloides) y de segunda línea en los cánceres de ovario refractarios al cisplatino, de mama, de pulmón y de esófago (Taxanos). Sin embargo, debido al papel de los microtúbulos en procesos como la migración celular, la fagocitosis y el transporte axonal, con estos agentes frecuentemente se observan ciertas toxicidades como la neuropatía periférica.

35 Las pirazoloquinazolinas descritas y reivindicadas en la solicitud de patente WO2008074788 (Nerviano Medical Sciences Srl.) son inhibidores potentes de PLK1 y por tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas, especialmente cáncer. El *compuesto 937* con la fórmula siguiente:



40 es uno de los compuestos descritos y reivindicados en la solicitud de patente citada arriba. Allí también se describen y reivindican su preparación, las composiciones farmacéuticas que lo comprenden y los usos médicos.

45 El *compuesto 937* es 1-(2-hidroxi-etil)-8-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometoxi-fenilamino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamida y sus preparaciones preferidas se describen en los ejemplos 38 y 40 en la solicitud de patente citada arriba.

El *compuesto 937* es un compuesto cristalino, poco soluble en agua, que muestra solubilidad acuosa inferior a 0,1 mg/ml.

50 La solubilidad del *compuesto 937* es aproximadamente 4 mg/ml en polisorbato 80 al 10% en solución de dextrosa al 5%, aproximadamente 7 mg/ml en polietilenglicol 400 acuoso al 50% en solución de dextrosa al 5% y

aproximadamente 8÷9 mg/ml cuando se formula como sal de clorhidrato o mesilato in situ. El *compuesto 937* también resultó adecuado para suspensiones acuosas de metocel en el intervalo aproximado de 2÷8 mg/ml.

5 La base libre obtenida se formuló inicialmente como sal in situ o suspensión de metocel para permitir la administración durante la evaluación farmacológica y toxicológica inicial. Aunque se solucione el problema del enfoque inicial de la formulación, los enfoques de la formulación aplicada no fueron adecuados para el desarrollo de una formulación oral.

10 La investigación pre-clínica de un principio activo farmacéutico requiere la posibilidad de disolver éste en un vehículo adecuado. Normalmente el objetivo es proporcionar el compuesto soluble en agua para que sea adecuado para la preparación de formulaciones estériles inyectables; la disolución rápida del principio activo contenido en las formas de dosificación sólidas, como cápsulas de gelatina dura y comprimidos de liberación inmediata, también requiere una solubilidad en agua adecuada.

15 La baja solubilidad observada del *compuesto 937* hace que sea difícil formularlo y administrarlo.

Además, la base libre es ligeramente higroscópica, mostrando así una absorción máxima de aproximadamente el 1% de agua al 90% de humedad relativa (RH) a 25°C.

20 La absorción de humedad también es un problema significativo para los polvos farmacéuticos. La humedad ha demostrado tener un impacto significativo, por ejemplo, en las propiedades físicas, químicas y de fabricación de los fármacos, excipientes y formulaciones. También es un factor clave en la toma de decisiones referentes al envasado, almacenamiento, manipulación y periodo de validez y el desarrollo satisfactorio requiere una comprensión adecuada de las propiedades higroscópicas.

Por ejemplo, se puede observar la conversión de una forma anhidra a un hidrato cuando la humedad relativa supera un nivel crítico y el contenido de humedad aumenta rápidamente en el sólido. Esto no sólo tiene un impacto en las propiedades físicas y farmacéuticas del fármaco per se, sino también en su perspectiva bio-farmacéutica. Además, se sabe bien que las formas hidrato normalmente tienden a ser menos solubles con respecto a una forma anhidra homóloga, con un potencial efecto perjudicial también en las propiedades de velocidad de disolución del compuesto activo per se y en su perfil de absorción a través del tracto gastrointestinal. Del mismo modo, se puede observar la conversión de una forma cristalina a una amorfa en presencia de humedad, con potenciales desventajas en términos de estabilidad física. El principio activo amorfo, si es delicuescente, puede por ejemplo absorber cantidades relativamente grandes de agua de la atmósfera hasta su disolución, pudiendo estar afectada también su estabilidad química, ya que la estructura amorfa, estando activada termodinámicamente, es más propensa a la degradación química y a la interacción química con otras especies químicas. Así puede cambiar significativamente el rendimiento y la eficacia tanto de la formulación como del principio activo.

40 Además, la densidad aparente del polvo de la base libre es baja, siendo de aproximadamente 90 mg/ml.

También son deseables propiedades internas favorables, como la densidad aparente del polvo. Una mayor densidad aparente del polvo se refiere a una morfología de la partícula más adecuada, permite una fluidez mejorada y da como resultado propiedades mejoradas de una composición farmacéutica. Una mayor densidad aparente del polvo permite, por ejemplo, un proceso más adecuado de fabricación de la formulación de la cápsula o una dosis mayor dentro de cápsulas de tamaño similar con la posibilidad concreta de reducir el número y/o tamaño de las cápsulas que se tienen que administrar, especialmente durante la fase clínica inicial.

50 En consecuencia, en terapia hay necesidad de una sal soluble en agua del *compuesto 937* dotada de buenas y reproducibles propiedades fisicoquímicas e internas, tales como solubilidad adecuada, baja higroscopicidad, cristalinidad y densidad aparente del polvo favorable, pero también estabilidad química y del estado sólido a condiciones variables de temperatura de almacenamiento, humedad e iluminación, asegurando un comportamiento bio-farmacéutico apropiado y permitiendo una administración oral más segura y eficaz.

55 Como es bien sabido por el experto en la materia, la formación de sal no siempre da como resultado una mejora de las características de solubilidad (véase por ejemplo: Shozo Miyazaki, y col., International Journal of Pharmaceutics 1980; 6(1), 77-85) así como el comportamiento de las diferentes sales en términos de solubilidad y/o disolución y/o sensibilidad al efecto contraíón puede ser diferente de acuerdo con las propiedades de cada pareja fármaco-contraíón.

60 Sorprendentemente, los presentes inventores han solucionado el problema técnico arriba descrito proporcionando sales novedosas así como formas cristalinas novedosas de sales del *compuesto 937* con propiedades fisicoquímicas e internas mejoradas.

65 De hecho, las sales novedosas son sólidos cristalinos que se disuelven rápidamente con elevada solubilidad en agua; además estas sales tienen una higroscopicidad baja o moderada, introduciendo así sustancialmente ventajas importantes en la manipulación, el almacenamiento y las formulaciones, etc; finalmente, estas sales tienen una

densidad aparente del polvo sorprendentemente mayor que la de la base libre, además de poseer todas las otras ventajas, en particular las ventajas terapéuticas, mostradas por la base libre cuando se formula como una sal in situ o suspensión de metocel.

5 Sorprendentemente, se encontró y demostró que nuevas formas salinas del *compuesto 937* eran cristalinas, igual que la base libre. La propiedad de ser polvos cristalinos hace que estas formas sean particularmente apropiadas para el desarrollo farmacéutico.

## 10 Breve descripción de las figuras

La invención también se ilustra por referencia a las figuras adjuntas descritas abajo.

15 La Fig. 1 muestra los difractogramas de rayos X de la base libre del *compuesto 937* y sus sales cristalinas presentando ángulos 2-theta (deg) en el eje x y la intensidad (CPS) en el eje y. En particular, los espectros se refieren a la base libre del *compuesto 937* forma I (A) y a las sales siguientes: L-tartrato forma I (B), succinato forma I (C), fosfato forma I (D), mesilato forma I (E), maleato forma I (F), L-malato forma I (G), clorhidrato forma I (H), fumarato – medio mol de contraíón forma I (I), fumarato forma I (J), citrato – medio mol de contraíón forma I (K), benzenosulfonato forma I (L), L-aspartato – medio mol de contraíón forma I (M).

20 La Fig. 2 muestra los difractogramas de rayos X de la base libre forma I (A) del *compuesto 937* y las sales siguientes: sales de L-tartrato forma I (B), fumarato forma I (C), L-malato forma I (D).

25 La Fig. 3 muestra los difractogramas de rayos X de la sal de fumarato forma I del *compuesto 937*.

La Fig. 4 muestra el difractograma de rayos X de la sal de L-malato forma I del *compuesto 937*.

La Fig. 5 muestra el difractograma de rayos X de la sal de L-tartrato forma I del *compuesto 937*.

30 La Fig. 6 muestra el difractograma de rayos X de la sal de maleato forma I (A – B) y de la sal de maleato forma II (C) del *compuesto 937*.

La Fig. 7 muestra el difractograma de rayos X de la sal de succinato forma I (A) y de la sal de succinato forma II (B - C) del *compuesto 937*.

35 La Fig. 8 muestra el difractograma de rayos X de la base libre del *compuesto 937*, forma I.

40 La Fig. 9 muestra los termogramas de DSC de la base libre forma I (A) del *compuesto 937* y las sales siguientes: L-tartrato forma I (B), succinato forma I (C), fosfato forma I (D), mesilato forma I (E), maleato forma I (F), L-malato forma I (G), clorhidrato forma I (H), fumarato – medio mol de contraíón forma I (I), fumarato forma I (J), citrato forma I (K), benzenosulfonato forma I (L), L-aspartato – medio mol de contraíón forma I (M).

El termograma presenta temperatura (°C) en el eje x y flujo de calor (mW) en el eje y.

45 La Fig. 10 muestra los termogramas de DSC de la base libre forma I (A1) del *compuesto 937*, la base libre forma II (A2), la sal de L-tartrato forma I (B), la sal de succinato forma II (C - D), la sal de fumarato forma I (E), la sal de maleato forma I (F), la sal de maleato forma II (G) y la sal de malato forma I (H).

50 La Fig. 11 muestra detalles de los termogramas de DSC de la base libre forma I (A - B1) del *compuesto 937* y de la base libre forma II (B2).

La Fig. 12 muestra los difractogramas de rayos X de los lotes de la base libre forma I (A - B) del *compuesto 937* también caracterizados por los perfiles de DSC presentados en la Fig. 11.

55 La Fig. 13 muestra los perfiles DVS (ensayo de higroscopicidad) de la base libre forma I (A) del *compuesto 937*, sal de fumarato forma I (B), sal de maleato forma II (C), sal de succinato forma II (D), sal de L-malato forma I (E), sal de L-tartrato forma I (F).

La Fig. 14 muestra el difractograma de rayos X de un lote de escalado de la sal de fumarato forma I del *compuesto 937*.

60 La Fig. 15 muestra el perfil de DSC de un lote de escalado de la sal de fumarato forma I del *compuesto 937*.

La Fig. 16 muestra el difractograma de rayos X de un lote de escalado de la sal de fumarato forma II del *compuesto 937*.

65 La presente solicitud revela nuevas sales del *compuesto 937* seleccionadas entre L-tartrato, succinato, fosfato, mesilato, maleato, L-malato, clorhidrato, fumarato (medio mol de contraíón), fumarato, citrato (medio mol de contraíón), benzenosulfonato y L-aspartato (medio mol de contraíón), y sus formas cristalinas.

Las siguientes sales del *compuesto 937* no son parte de la presente invención: succinato, fosfato, mesilato, maleato, clorhidrato, citrato, bencenosulfonato y L-aspartato.

5 Un primer objeto de la presente invención se refiere a nuevas formas cristalinas de las sales del *compuesto 937* seleccionadas entre L-tartrato, L-malato y fumarato, como se define en la reivindicación 1.

10 Las sales del *compuesto 937* se pueden obtener mediante métodos análogos por medio de la adición estequiométrica deseada de disolvente o solución acuosa del contraión respecto a la base libre disuelta en un disolvente apropiado. Dicho disolvente es preferentemente un disolvente orgánico, en particular anhidro, seleccionado preferentemente entre metanol, etanol, diclorometano y sus mezclas. Si es necesario, la precipitación o la cristalización de la sal obtenida puede estar favorecida por la adición o reprocesado en un disolvente apolar anhidro, por ejemplo éter dietílico, n-hexano o ciclohexano.

15 Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las formas cristalinas de las sales del *compuesto 937*, como se define en la reivindicación 1, como principio activo y un excipiente y/o portador farmacéuticamente aceptables.

20 Otro objeto de la invención es proporcionar cualquiera de las formas cristalinas de las sales del *compuesto 937*, como se define en la reivindicación 1, para el uso como un medicamento.

25 Otro objeto de la invención es proporcionar cualquiera de las formas cristalinas de las sales del *compuesto 937*, como se define en la reivindicación 1, bien sola o en asociación con otros agentes terapéuticos, para el uso en un método de tratamiento de un mamífero, que comprende un ser humano, que sufre un estado patológico seleccionado del grupo consistente en enfermedades proliferativas celulares, infecciones víricas, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

30 Adicionalmente, la presente invención proporciona cualquiera de las formas cristalinas de las sales del *compuesto 937*, como se define en la reivindicación 1, para el uso en un método de tratamiento de un mamífero, que comprende un ser humano, que sufre una enfermedad proliferativa celular, en particular cáncer.

35 La presente solicitud revela además un método de tratamiento de un mamífero, que incluye un ser humano, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las formas cristalinas de las sales del *compuesto 937*, como se define en la reivindicación 1.

40 Son ejemplos de dichos estados patológicos tratables, en particular, diferentes cánceres que pueden incluir carcinomas como el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfático, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett, tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo las leucemias mielogénicas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi. También son ejemplos de dichos estados patológicos las enfermedades de proliferación celular específicas tales como, por ejemplo, la hiperplasia benigna de próstata, la adenomatosis familiar, la poliposis, la neurofibromatosis, la psoriasis, la proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la glomerulonefritis y la estenosis y reestenosis post-quirúrgicas.

50 La dosis eficaz de las sales del *compuesto 937* puede variar de acuerdo con la enfermedad, la gravedad de la enfermedad y la condición del paciente que se debe tratar. Por consiguiente, como siempre el médico debe indicar la dosis óptima para cada paciente. De todos modos, el intervalo de dosificación eficaz se puede encontrar entre aproximadamente 5 hasta aproximadamente 500 mg por dosis (calculado como base libre), de 1 a 5 veces al día.

55 Cualquiera de las formas cristalinas de las sales del *compuesto 937*, como se define en la reivindicación 1, o una forma cristalina del *compuesto 937* como base libre, se absorbe oralmente con facilidad, por tanto preferentemente se administra oralmente.

60 Huelga decir que los compuestos de la presente invención se pueden administrar por cualquier vía de administración, por ejemplo por vía parenteral, tópica, rectal y nasal.

65 Como aspecto adicional, se ha encontrado que la sal de fumarato del *compuesto 937* se puede obtener como un sólido cristalino en una forma cristalina denominada forma I. La forma I es una forma cristalina de elevado punto de fusión de la sal de fumarato del *compuesto 937* que presenta una absorción de agua moderada de 1,6% a 25°C/90%RH que es reversible reduciendo la RH a temperatura constante de 25°C.

(Perfil PXRD: Fig. 1J; perfil DSC: Fig. 9J; perfiles DVS: Fig. 13B y Tabla 11 – otras referencias acerca de los perfiles de PXRD y DSC se describen en la Tabla 1)

Se ha encontrado que la sal de fumarato del *compuesto 937* se puede obtener como un sólido cristalino también en una relación estequiométrica de 0,5:1. (Perfil PXRD: Fig. 1I; perfil DSC: Fig. 9I)

5 La sal de fumarato del *compuesto 937* se puede obtener como un sólido cristalino en una forma cristalina denominada forma II (Perfil PXRD: Fig. 16).

10 Como aspecto adicional se ha encontrado que la sal de L-malato del *compuesto 937* y la sal de L-tartrato del *compuesto 937* se pueden obtener como un sólido cristalino, ambos en la forma cristalina denominada forma I. La sal de L-malato del *compuesto 937* y la sal de L-tartrato del *compuesto 937* son moderadamente higroscópicas, mostrando ambas respectivamente una absorción de agua de aproximadamente el 4,7% y el 5,8% a 25°C/90% RH. El contenido de agua es bastante estable a condiciones de temperatura ambiente, de modo que las dos sales se pueden considerar hidratos estables (perfiles PXRD: L-malato Fig. 1G, L-tartrato Fig. 1B; perfiles DSC: L-malato Fig. 15 9G, L-tartrato Fig. 9B; perfiles DVS: L-malato Fig. 13E, L-tartrato Fig. 13F; otras referencias sobre los perfiles PXRD y DSC se describen en la tabla 1).

20 Como aspecto adicional se ha encontrado que la sal de maleato del *compuesto 937* se puede obtener como un sólido cristalino en dos formas cristalinas diferentes denominadas forma I y forma II. La forma I es una forma cristalina de alto punto de fusión de la sal de maleato del *compuesto 937* que se caracteriza como una forma hidratada estable. (Perfiles PXRD: Fig. 1F, perfil DSC: Fig. 9F, otras referencias sobre los perfiles PXRD y DSC se describen en la tabla 1). La forma II es una forma cristalina de alto punto de fusión de la sal de maleato del *compuesto 937* que se caracteriza como una forma moderadamente higroscópica (Perfil PXRD: Fig. 6C, perfil DSC: Fig. 10G, perfiles DVS: Fig. 13C). La forma II sufre conversión a la forma I por efecto de la exposición a condiciones 25 estresadas de temperatura y humedad, como el almacenamiento a 40°C/75% RH (Perfil PXRD: Fig. 6B, perfil DSC: Fig. 10F).

30 Como aspecto adicional se ha encontrado que la sal de succinato del *compuesto 937* se puede obtener como un sólido cristalino en dos formas cristalinas diferentes denominadas forma I y forma II. La forma I es una forma cristalina de alto punto de fusión de la sal de succinato del *compuesto 937* que se caracteriza como un solvato de metanol. (Perfil PXRD: Fig. 1C y 7A, perfil DSC: Fig. 9C). La forma II es una forma cristalina de alto punto de fusión de la sal de succinato del *compuesto 937* que se caracteriza como una forma hidratada estable a condiciones de temperatura ambiente y condiciones estresadas de temperatura y humedad, como el almacenamiento a 40°C/75% 35 RH (Perfil PXRD: Fig. 7B y 7C, perfil DSC: Fig. 10C y 10D; perfiles DVS: Fig. 13D).

Además, se ha encontrado que la sal de citrato del *compuesto 937* se puede obtener como un sólido cristalino en la relación estequiométrica de 0,5:1 (Perfil PXRD: Fig. 1K, perfil DSC: Fig. 9K) y como un sólido amorfo en la relación estequiométrica de 1:1.

40 Las sales del *compuesto 937* presentan buena solubilidad acuosa, en particular la solubilidad de las sales de fumarato, L-malato y L-tartrato en agua está en el intervalo 1÷4 mg/ml (más detalles presentados en el Ejemplo 4).

45 Además de la ventaja de presentar una solubilidad en agua adecuada, las sales del *compuesto 937*, en particular las sales de fumarato, L-malato y L-tartrato, también son particularmente apropiadas para ser fabricadas de forma reproducible en una relación clara ácido/base.

Estos hallazgos presentan a estas sales como particularmente apropiadas para el uso en formulaciones líquidas orales, así como para formulaciones intravenosas.

50 Además, las sales del *compuesto 937* muestran una densidad aparente del polvo favorable, en particular la densidad aparente del polvo de las sales de fumarato, L-malato y L-tartrato es superior a 240 mg/ml (más detalles presentados en el Ejemplo 12).

55 Como ya se ha mencionado, la descripción de las propiedades de estado sólido de las sales y de las formas de base libre del *compuesto 937* junto con la lista completa de imágenes de PXRD y DSC se muestra en la Tabla 1. Tabla 1 – Descripción de las propiedades de estado sólido y las figuras/tablas de referencias de las sales y las formas de base libre del *compuesto 937*

Compuesto 937 (*)	Forma cristalina	PXRD Fig.	PXRD Tabla	Picos PXRD significativos (2-theta, deg.) (**)	DSC Fig.
Fumarato	I	1J-2C-3-14	2	14,3, 14,8, 15,3, 15,9, 18,1, 18,5, 20,1, 21,1, 21,5, 22,1, 22,9, 24,0, 24,5, 24,8, 26,8	9J-10E-15
Fumarato	II	16	10	4,1, 5,3, 5,8, 12,5, 14,4, 15,4, 18,1, 20,1, 22,2, 22,4, 23,0, 24,1, 24,7, 26,0, 26,8	-
L-tartrato	I	1B-2B-5	3	8,3, 12,5, 13,5, 14,4, 16,7,	9B-10B

				18,0, 18,3, 18,7, 20,3, 20,6, 21,0, 22,4, 24,1, 28,5, 29,0	
L-malato	I	1G-2D-4	4	6,7, 8,3, 12,4, 13,4, 16,7, 17,4, 18,2, 18,7, 20,1, 20,4, 22,3, 23,5, 23,9, 25,2, 28,3	9G-10H
Maleato	I	1F-6A-6B	5	3,9, 6,8, 8,1, 8,9, 12,6, 13,6, 14,3, 16,4, 17,6, 19,0, 20,0, 20,4, 23,2, 23,8, 26,7	9F-10F
Maleato	II	6C	6	6,8, 7,9, 9,4, 13,5, 14,5, 15,4, 16,2, 17,1, 17,9, 19,0, 20,0, 20,7, 21,0, 24,4, 25,0	10G
Succinato	I	1C-7A	7	5,2, 9,6, 12,2, 15,1, 15,6, 16,1, 17,0, 17,6, 20,4, 21,9, 22,9, 24,3, 25,1, 26,2, 27,5	9C
Succinato	II	7B-7C	8	6,8, 8,6, 12,6, 12,8, 13,9, 17,1, 17,9, 19,2, 20,8, 21,1, 21,4, 22,3, 22,8, 24,3, 24,8	10C-10D
Base libre	I	1A-2A-8-12A-12B	9	3,3, 6,6, 9,1, 9,5, 9,9, 11,1, 12,2, 16,0, 17,4, 18,0, 21,4, 23,5, 24,5, 26,7, 28,2	9A-10A1- 11A-11B1
Base libre	II	-	-	-	10A2-11B2

Nota(\*): si no se especifica de otro modo, las sales descritas se prevén en la relación molar 1:1 entre la base libre y el contraión.

5 Nota (\*\*): los picos PXRD presentados se han seleccionado conforme a su mayor intensidad entre el conjunto de datos completo.

10 La forma I de la sal de fumarato del *compuesto 937* esencialmente pura 1:1 muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en la Fig. 3, con intensidades de pico significativas a aproximadamente los valores de 2-theta (deg) descritos en la tabla 1. En las muestras exentas de cualquier material adicional (otras formas cristalinas, excipientes), debería ser posible observar picos de difracción aproximadamente a los valores 2-theta (deg) descritos en la tabla 2.

15 La forma II de la sal de fumarato esencialmente pura 1:1 del *compuesto 937* muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en la Fig. 16, con intensidades de pico significativas a aproximadamente los valores de 2-theta (deg) descritos en la tabla 1. En las muestras exentas de cualquier material adicional (otras formas cristalinas, excipientes), debería ser posible observar picos de difracción aproximadamente a los valores 2-theta (deg) descritos en la tabla 10.

20 La forma I de la sal esencialmente pura 1:1 de L-malato del *compuesto 937* muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en la Fig. 4, con intensidades de pico significativas a aproximadamente los valores de 2-theta (deg) descritos en la tabla 1. En las muestras exentas de cualquier material adicional (otras formas cristalinas, excipientes), debería ser posible observar picos de difracción aproximadamente a los valores 2-theta (deg) descritos en la tabla 4.

25 La forma I de la sal esencialmente pura 1:1 de L-tartrato del *compuesto 937* muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en la Fig. 5, con intensidades de pico significativas a aproximadamente los valores de 2-theta (deg) descritos en la tabla 1. En las muestras exentas de cualquier material adicional (otras formas cristalinas, excipientes), debería ser posible observar picos de difracción aproximadamente a los valores 2-theta (deg) descritos en la tabla 3.

30 La forma I de la sal esencialmente pura 1:1 de maleato del *compuesto 937* muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en la Fig. 6A, con intensidades de pico significativas a aproximadamente los valores de 2-theta (deg) descritos en la tabla 1. En las muestras exentas de cualquier material adicional (otras formas cristalinas, excipientes), debería ser posible observar picos de difracción aproximadamente a los valores 2-theta (deg) descritos en la tabla 5.

35 La forma II de la sal esencialmente pura 1:1 de maleato del *compuesto 937* muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en la Fig. 6C, con intensidades de pico significativas a aproximadamente los valores de 2-theta (deg) descritos en la tabla 1. En las muestras exentas de cualquier material adicional (otras formas cristalinas, excipientes), debería ser posible observar picos de difracción aproximadamente a los valores 2-theta (deg) descritos en la tabla 6.

40 La forma I (solvato de metanol) de la sal esencialmente pura 1:1 de maleato del *compuesto 937* muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en la Fig. 7A, con intensidades de pico significativas a aproximadamente

45

los valores de 2-theta (deg) descritos en la tabla 1. En las muestras exentas de cualquier material adicional (otras formas cristalinas, excipientes), debería ser posible observar picos de difracción aproximadamente a los valores 2-theta (deg) descritos en la tabla 7.

5 La forma II de la sal esencialmente pura 1:1 de maleato del *compuesto 937* muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en la Fig. 7C, con intensidades de pico significativas a aproximadamente los valores de 2-theta (deg) descritos en la tabla 1. En las muestras exentas de cualquier material adicional (otras formas cristalinas, excipientes), debería ser posible observar picos de difracción aproximadamente a los valores 2-theta (deg) descritos en la tabla 8.

10 La forma I de la base libre esencialmente pura del *compuesto 937* muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en la Fig. 8, con intensidades de pico significativas a aproximadamente los valores de 2-theta (deg) descritos en la tabla 1.

15 En las muestras exentas de cualquier material adicional (otras formas cristalinas, excipientes), debería ser posible observar picos de difracción aproximadamente a los valores 2-theta (deg) descritos en la tabla 9.

20 Así, la estructura cristalina de la forma I se puede caracterizar mediante los perfiles de DSC 9A y 10A1 de endotermas de fusión presentados en la Fig. 9 y Fig. 10, así como los perfiles de DSC 11A y 11B1 presentados en la Fig. 11. La forma II de la base libre del *compuesto 937* muestra los perfiles DSC 10A2 y 11B2 presentados respectivamente en la Fig. 10 y Fig. 11. El mayor pico de fusión del DSC corresponde a la forma II ya que los lotes de base libre caracterizados por termogramas presentados en las figuras 9A y 10A comparten el mismo diagrama de difracción de rayos X del polvo como se presenta en la Fig. 12.

25 “Esencialmente puro” significa que las formas cristalinas de la presente invención tienen una pureza de al menos el 90%. Más preferentemente las formas cristalinas de la presente invención tienen una pureza de al menos un 95%, y más preferentemente al menos un 99% en peso de la sal de adición de ácido o de la base libre del *compuesto 937* están presentes en la forma cristalina de acuerdo con la invención.

30 Como aspecto adicional concerniente a la caracterización del estado sólido mediante DSC, se ha encontrado que las sales de fumarato (medio mol de contraión), clorhidrato, mesilato y fosfato del *compuesto 937*, caracterizadas como materiales cristalinos por medio de PXRD, muestran un perfiles de DSC complejo (Fig. 9). Dichas sales sufren transiciones térmicas que implican procesos de desolvatación/deshidratación y posterior fusión de las formas desolvatadas/deshidratadas caracterizadas por sus temperaturas del pico de fusión del DSC. Pueden seguir otras transiciones térmicas cuando, p. ej. se produce degradación.

35 Los resultados de PXRD y DSC se describen también en la tabla 1 y los ejemplos 6 y 7.

40 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se puede formular una composición farmacéutica de acuerdo con el método conocido por la técnica en cualquiera de las formas farmacéuticas conocidas en la técnica para la administración a un mamífero, incluyendo humanos.

45 Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende una sal del *compuesto 937*, como se define aquí junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

50 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma apropiada para el uso oral. Son ejemplos de estas formas: comprimidos, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o granulados. Las composiciones de la invención también pueden estar en una forma apropiada para el uso tópico. Son ejemplos de estas formas: cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas. Las composiciones de la invención también pueden estar en una forma apropiada para la administración por inhalación, como por ejemplo, polvo finamente dividido o un aerosol líquido. Las composiciones de la invención también pueden estar en una forma apropiada para la administración parenteral (como por ejemplo, una solución acuosa u oleosa estéril, intravenosa, subcutánea, intramuscular) o como un supositorio para dosificación rectal. Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica.

55 Así, las composiciones previstas para uso oral pueden contener uno o varios aditivos como, por ejemplo, agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

60 Los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados en la formulación de un comprimido pueden incluir, por ejemplo, rellenos como lactosa, manitol, celulosa microcristalina, carbonato sódico, almidón pre-gelatinizado, fosfato cálcico o carbonato cálcico; agentes de granulación y desintegración como croscarmelosa sódica, almidón de maíz, crospovidona o almidón glicolato sódico; agentes aglutinantes como almidón, celulosa microcristalina, povidona, sucrosa; agentes lubricantes como estearato magnésico, ácido esteárico, estearil fumarato sódico, gliceril behenato, polietilenglicoles o talco; lubricantes, como dióxido de silicio coloidal; agentes conservantes como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y anti-oxidantes como ácido ascórbico.



5 Las formulaciones de comprimidos pueden no estar recubiertas o someterse a un proceso de recubrimiento, para  
 10 modificar las propiedades de desintegración y la posterior absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal,  
 para mejorar la estabilidad o el aspecto. Los comprimidos con y sin recubrimiento requieren el uso de agentes y/o  
 procedimientos de recubrimiento convencionales bien conocidos en la técnica. Las composiciones para el uso oral  
 se pueden formular como cápsulas de gelatina dura donde la mezcla de relleno se prepara con el principio activo  
 que se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín e incluye los  
 15 excipientes mencionados arriba para formulaciones de comprimidos. Las composiciones para el uso oral también se  
 pueden formular como cápsulas de gelatina dura donde la mezcla de relleno se prepara con el principio activo que  
 se mezcla con agua o un aceite como aceite de cacahuete, parafina líquida, aceite de habas de soja, aceite de  
 coco, o preferentemente aceite de oliva, u otros vehículos aceptables. Las composiciones para el uso oral pueden  
 estar en forma de cápsulas de gelatina dura en la cuales el principio activo se formula como una dispersión sólida o  
 20 semisólida farmacéuticamente estable que comprende el principio activo y, por ejemplo, un portador hidrófilo, un  
 derivado de vitamina E soluble en agua como agente antioxidante y opcionalmente otros excipientes. Las  
 suspensiones acuosas se preparan generalmente con el principio activo finamente pulverizado junto con la adición  
 de un agente de suspensión (como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa,  
 25 alginato sódico, polivinil-pirrolidona), agentes dispersantes o humectantes (como por ejemplo, lecitina, polioxietileno  
 estearato, o polioxietileno sorbitol mono-oleato, polietileno sorbitán mono-oleato). Las suspensiones acuosas también  
 pueden contener uno o varios aditivos apropiados, como agentes conservantes, antioxidantes, colorantes,  
 aromatizantes y/o edulcorantes para conseguir una preparación oral agradable. Las suspensiones oleosas se  
 pueden obtener suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal apropiado (como por ejemplo, aceite de oliva  
 o aceite de sésamo). Los polvos dispersables o liofilizados, así como los gránulos apropiados para la preparación  
 de una suspensión o solución acuosa mediante la adición de agua contienen el principio activo y excipientes  
 30 apropiados (agentes de carga, dispersión o suspensión y conservantes).

La formulación puede ser también una suspensión, solución, emulsión estéril inyectable preparada de acuerdo con  
 procedimientos usando excipientes apropiados seleccionados, por ejemplo, entre los agentes dispersantes,  
 35 humectantes y de suspensión anteriormente mencionados.

Las formulaciones tópicas, como cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones, se pueden preparar por  
 formulación de un principio activo con un vehículo o diluyente convencional usando procedimientos convencionales  
 bien conocidos en la técnica.

35 Las composiciones para la administración por insuflación pueden ser polvos finamente divididos que contienen  
 partículas de un diámetro medio apropiado de, por ejemplo, 50  $\mu\text{m}$  o inferior, componiéndose el polvo en sí mismo  
 bien por el principio activo como tal, bien diluido con portadores apropiados, como lactosa.

El polvo para insuflación se formula en una cápsula que contiene una cantidad apropiada de activo para usar con un  
 40 dispositivo turbo-inhalador. Las composiciones para la administración por inhalación pueden estar en la forma de un  
 aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el principio activo, bien como un aerosol que contiene  
 sólido finamente dividido, bien en gotitas de líquido.

Los propulsores y los dispositivos de aerosol convencionales se pueden usar para dispensar una cantidad definida  
 45 de principio activo.

En el ejemplo 10 se describen ejemplos de composiciones para uso oral en forma de cápsulas de gelatina dura.

### 50 Ejemplos

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Las temperaturas se miden en grados Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ).

55 A menos que se indique lo contrario, las reacciones o experimentos se realizan a temperatura ambiente.

Abreviaturas:

RT: temperatura ambiente

RH: humedad relativa

60 PXR: difracción de rayos X del polvo

DSC: calorimetría diferencial de barrido

DVS: adsorción dinámica de vapores

TGA: análisis termogravimétrico

65 Ejemplo 1: preparación a pequeña escala de sales del compuesto 937

Una alícuota de la base libre del *compuesto 937* (aproximadamente 40÷50 mg) se disolvió a RT en 4÷5 ml de una mezcla 2:1 de metanol y diclorometano, obteniéndose una concentración nominal de aproximadamente 10 mg/ml.

5 Después se realizaron varios experimentos de formación de sal mediante adición de cantidades estequiométricas 1:1 de los contraiones a 4÷5 ml de la solución de base libre del *compuesto 937* descrito a RT.

Los experimentos de cristalización por enfriado a -30°C se realizaron con tiempos de reposo de aproximadamente 24-36 h.

10

Los precipitados obtenidos se recogieron por filtración al vacío y se secaron a 40°C en vacío.

Cuando no se produjo cristalización, las soluciones se concentraron por evaporación a RT bajo un flujo suave de nitrógeno para permitir la precipitación.

15

En varios casos fue necesaria una etapa adicional de re-cristalización (p. ej. compuesto triturado en éter dietílico) para aislar una muestra cristalina o al menos pulverulenta partiendo de un residuo viscoso.

El secado se permitió a 40°C en condiciones de vacío.

20 La identificación química del *compuesto 937* y el contraión ácido se llevó a cabo por <sup>1</sup>H RMN (descrito en el ejemplo 9).

Ejemplo 2: preparación a escala gramo de las sales L-tartrato, succinato, fumarato, citrato, maleato y L-malato del compuesto 937

25

La base libre (500 mg, 0,939 mmol) se disolvió en una mezcla 2:1 de diclorometano:metanol (24 ml) a temperatura ambiente, después 1 equivalente del contraión ácido se disolvió en metanol o etanol 96% en caso de añadir ácido fumárico. Las soluciones se redujeron a 10 ml en vacío y después se enfriaron a -20°C. Los materiales precipitados se filtraron después, se lavaron con éter dietílico y finalmente se secaron durante al menos 24 h a 40°C al vacío.

30

Ejemplo 3: escalado de la preparación de la sal de fumarato forma I del compuesto 937.

Una cantidad de la base libre del *compuesto 937* se calentó a reflujo bajo agitación en etanol absoluto durante 30 min permitiendo la disolución completa del material de partida (concentración de aproximadamente 25 g/L).

35

Después de este tiempo, aproximadamente 1 equivalente de ácido fumárico se disolvió en etanol (concentración de aproximadamente 29 g/L) y se añadió a la solución de base libre.

Tras 30 min a reflujo para conseguir salificación completa, se interrumpió la calefacción.

40

La mezcla se enfrió a aproximadamente 5°C, se agitó durante aproximadamente 1 hora a esa temperatura, se filtró lavando con etanol absoluto y después se secó al vacío a 35-40°C.

El material obtenido fue el solvato de etanol de la sal fumarato del compuesto 937.

45 Ejemplo 4: preparación del escalado de la sal de fumarato forma II del compuesto 937.

Una cantidad de la base libre del *compuesto 937* se agitó a RT en agua, tras 30 min se añadió aproximadamente 1 equivalente de ácido fumárico.

50 La suspensión se agitó durante 2 horas, después se enfrió a 4°C y se mantuvo a esa temperatura durante 1 hora antes de la filtración.

El material obtenido se lavó en el filtro con agua fría y se secó al vacío a 35-40°C.

55 Ejemplo 5: Solubilidad de las sales y la base libre del compuesto 937

La determinación de la solubilidad de las sales del *compuesto 937*, preparadas como se describe en el ejemplo 2, se ha realizado mediante el procedimiento siguiente: cantidades conocidas de las sales y la base libre del *compuesto 937* se agitaron durante 4 horas a RT en agua, en condición de exceso de sólido considerando una concentración objetivo de 10 mg/ml. Las preparaciones obtenidas se han filtrado y analizado mediante HPLC.

60

Los resultados se presentan aquí a continuación.

El valor de solubilidad acuosa de la base libre del *compuesto 937* de acuerdo con el método descrito arriba es < 0,1 mg/ml.

65

El valor de solubilidad acuosa de la sal L-tartrato del *compuesto 937* de acuerdo con el método descrito arriba es 1,9 mg/ml.

5 El valor de solubilidad acuosa de la sal succinato del *compuesto 937* de acuerdo con el método descrito arriba es 5,8 mg/ml.

El valor de solubilidad acuosa de la sal maleato del *compuesto 937* de acuerdo con el método descrito arriba es 3,1 mg/ml.

10 El valor de solubilidad acuosa de la sal L-malato del *compuesto 937* de acuerdo con el método descrito arriba es 3,9 mg/ml.

15 El valor de solubilidad acuosa de la sal fumarato del *compuesto 937* de acuerdo con el método descrito arriba es 0,7 mg/ml.

#### Ejemplo 6: Resultados analíticos mediante difracción de rayos X del polvo (PXRD)

20 Las sales del *compuesto 937* se caracterizaron por difracción de rayos X (PXRD) realizada usando un aparato Thermo/ARL XTRA, irradiando las muestras de polvo con una fuente de  $\text{CuK}\alpha$  (45 kV, 40 mA, 1,8 kW – radiación  $\text{K}\alpha 1$ , longitud de onda  $\lambda = 1,54060$  Angstrom) entre  $5^\circ$  y  $34^\circ$  2-theta a temperatura ambiente.

La velocidad de barrido fue de  $1,20^\circ/\text{min}$  (pasos de  $0,020^\circ$  con tiempo de conteo de 1 segundo por paso).

25 En los difractogramas de rayos X, los ángulos de difracción 2-theta se representan en el eje horizontal (eje x) y la intensidad de línea en el vertical (eje y).

30 En los párrafos que definen los picos de difracción de rayos X del polvo para las formas cristalinas de las sales y la base libre del *compuesto 937*, el término “a aproximadamente” se usa en la expresión “...a aproximadamente ángulos 2-theta presentados en la tabla...” para indicar que las posiciones precisas de los picos (p. ej. los valores de ángulo 2-theta enumerados) no se deben considerar valores absolutos porque, como apreciarán los expertos en la materia, la posición precisa de los picos puede variar ligeramente entre un equipo y otro, de una muestra a otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medida utilizadas.

35 También se indica en el párrafo anterior que las formas cristalinas de las sales y de la base libre del *compuesto 937* proporcionan patrones de difracción de rayos X del polvo “sustancialmente” iguales a los patrones de difracción de rayos X del polvo mostrados en la Figura 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 14 y 16 tiene sustancialmente los mismos picos destacados en los valores de ángulo 2-theta mostrados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10. Se debe apreciar que el uso del término “sustancialmente” en este contexto también pretende indicar que los valores del ángulo 2-theta de los patrones de difracción de rayos X del polvo pueden variar ligeramente entre un equipo y otro, de una muestra a otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medida utilizadas, de modo que las posiciones de pico mostradas en las figuras o citadas en las tablas de nuevo no son valores absolutos.

45 A este respecto, es conocido en la técnica que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X del polvo con uno o varios errores de medición dependiendo de las condiciones de medición (como, por ejemplo, el equipo y/o la preparación de muestra). En particular, generalmente se sabe que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X del polvo pueden variar dependiendo de las condiciones de medición y de la preparación de la muestra.

50 Por ejemplo, los expertos en la técnica de la difracción de rayos X del polvo se darán cuenta que la intensidad relativa de los picos puede estar afectada, por ejemplo, por granos de tamaños superiores a 30 micras y relaciones de aspecto no unitarias, lo que puede afectar al análisis de las muestras.

El experto se dará cuenta también de que la posición de las reflexiones puede verse afectada por la altura precisa a la que se sitúa la muestra en el difractómetro y la calibración del cero del difractómetro.

55 La planitud de la superficie también puede afectar al resultado.

60 Por lo tanto, un experto en la materia apreciará que los datos de patrón de difracción presentados aquí no se tienen que considerar como absolutos (para más información véase “Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization, Pecharsky y Zavalij, Kluwer Academic Publishers, 2003). Por consiguiente, se debe entender que la forma cristalina de las sales y la base libre del *compuesto 937* descrita en la presente invención no se limita a los cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X del polvo idénticos a los patrones de difracción de rayos X del polvo mostrados p. ej. en la Figura 1 y cualquier cristal que proporciona patrones de difracción de rayos X del polvo sustancialmente iguales a los mostrados p. ej. en la Figura 1 se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

65 Un experto en la materia de la difracción de rayos X del polvo es capaz de juzgar la identidad sustancial de los patrones de difracción de rayos X del polvo.

- 5 Generalmente, un error de medición de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos X del polvo es aproximadamente  $2\text{-theta} = 0,5 \text{ deg}$  o inferior (o, más adecuadamente, aproximadamente  $2\text{-theta} = 0,2 \text{ deg}$  o inferior) y dicho grado de un error de medida se debería tener en cuenta cuando se consideran los patrones de difracción de rayos X del polvo en las figuras 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 14 y 16 y al interpretar las posiciones de los picos referidas tanto al texto como a las tablas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.
- 10 Por consiguiente, donde se indica, por ejemplo, que las sales y la base libre del *compuesto 937* tienen un patrón de difracción de rayos X del polvo con al menos un pico específico a aproximadamente  $2\text{-theta} = 20,1 \text{ deg}$  (o cualquier de los otros ángulos mencionados) esto se puede interpretar como  $2\text{-theta} = 20,1 \text{ deg}$  más o menos  $0,5 \text{ deg}$ , o  $2\text{-theta} = 20,1 \text{ deg}$  más o menos  $0,2 \text{ deg}$ .
- 15 La Figura 1 presenta difractogramas de rayos X del polvo de las sales del *compuesto 937* aisladas a pequeña escala como se describe en el ejemplo 1, y de la base libre.
- La Figura 2 presenta ejemplos de difractogramas de rayos X del polvo de las sales del *compuesto 937* obtenidas a mayor escala como se describe en el ejemplo 2: sales de L-tartrato forma I (B), fumarato forma I (C) y L-malato forma I (D).
- 20 Los picos de difracción de rayos X de la sal de fumarato forma I, la sal de L-malato forma I, la sal de L-tartrato forma I, la sal de maleato forma I (A – B), la sal de maleato forma II (C), la sal de succinato forma I (A) y la sal de succinato forma II (B – C) del *compuesto 937* se presentan en las Figuras 3, 4, 5, 6 y 7 respectivamente.
- 25 La Figura 8 presenta los picos de difracción de rayos X de la base libre forma I del *compuesto 937*.
- La Figura 12 presenta los picos de difracción de rayos X de la base libre forma I (A – B) del *compuesto 937* referido a los mismos lotes caracterizados por los perfiles de DSC presentados en las Fig. 9, Fig. 10 y Fig. 11 (los datos de DSC también se discuten en el ejemplo 6).
- 30 Los ángulos  $2\text{-theta}$  de los principales picos de difracción de rayos X de la sal de fumarato forma I, la sal de L-tartrato forma I, la sal de L-malato forma I, la sal de maleato forma I y la sal de maleato forma II, la sal de succinato forma I, la sal de succinato forma II, la base libre y la sal de fumarato forma II del *compuesto 937* se presentan en la Tabla 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 respectivamente.
- 35 El perfil PXRD de un lote de escalado de la sal de fumarato forma I del *compuesto 937*, obtenida de acuerdo con el ejemplo 3, se presenta en el Fig. 14.
- 40 El perfil PXRD de un lote de escalado de la sal de fumarato forma II del *compuesto 937*, obtenida de acuerdo con el ejemplo 4, se presenta en el Fig. 16.

Tabla 2 – Sal de fumarato forma I del compuesto 937

Posición (deg)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa (%)
6.2	117.5	12.2
7.1	73.1	7.6
9.2	84.8	8.8
11.2	135.8	14.1
12.1	102.5	10.7
12.4	64.5	6.7
14.0	163.5	17.0
14.3	404.4	42.1
14.8	488.9	50.9
15.3	742.8	77.3
15.9	242.8	25.3
16.6	106.7	11.1
17.7	98.8	10.3
18.1	355.6	37.0
18.5	269.7	28.1
20.1	961.1	100.0
21.1	351.4	36.6
21.5	219.3	22.8
22.1	341.0	35.5
22.9	498.4	51.9
24.0	646.5	67.3
24.5	316.5	32.9
24.8	429.0	44.6
25.5	167.6	17.4
26.2	71.4	7.4
26.8	479.6	49.9
28.5	145.3	15.1
33.7	40.5	4.2
38.1	72.7	7.6
38.4	65.7	6.8

Tabla 3 – Sal de L-tartrato forma I del compuesto 937

Posición (deg)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa (%)
6.7	56.0	11.7
8.3	267.3	55.7
11.1	50.3	10.5
12.5	479.9	100.0
13.5	399.5	83.3
14.4	88.8	18.5
14.9	35.0	7.3
16.7	239.1	49.8
17.1	74.3	15.5
17.5	57.3	11.9
18.0	76.2	15.9
18.3	163.1	34.0
18.7	317.8	66.2
20.3	213.9	44.6
20.6	348.5	72.6
21.0	135.9	28.3
21.6	49.5	10.3
22.4	329.8	68.7
23.3	73.8	15.4
24.1	196.8	41.0
24.6	59.9	12.5
24.8	33.4	7.0
25.2	54.3	11.3
26.9	45.0	9.4
27.4	36.2	7.5
28.5	117.1	24.4
29.0	83.5	17.4
31.8	41.3	8.6
32.0	34.6	7.2
32.2	37.0	7.7

Tabla 4 – Sal de L-malato forma I del compuesto 937

Posición (deg)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa (%)
6.7	184.0	32.9
8.3	224.4	40.2
11.1	58.7	10.5
12.4	558.9	100.0
13.4	310.5	55.6
14.4	62.1	11.1
15.1	26.5	4.8
16.7	369.2	66.1
17.4	128.3	23.0
17.9	117.1	21.0
18.2	172.0	30.8
18.7	365.1	65.3
20.1	209.0	37.4
20.4	287.0	51.4
21.2	80.5	14.4
22.3	325.2	58.2
22.9	80.2	14.4
23.5	127.8	22.9
23.9	413.5	74.0
24.4	89.1	15.9
25.2	185.4	33.2
26.6	79.3	14.2
27.2	44.2	7.9
27.8	53.3	9.5
28.2	80.4	14.4
28.3	141.1	25.2
28.6	89.7	16.1
28.9	46.2	8.3
30.1	52.3	9.4
30.2	34.7	6.2
31.6	40.6	7.3
32.1	56.7	10.1
33.8	21.0	3.8
35.9	30.3	5.4
36.2	14.9	2.7

Tabla 5 – Sal de maleato forma I del compuesto 937

Posición (deg)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa (%)
3.9	313.9	72.7
4.7	24.8	5.7
6.8	431.7	100.0
8.1	127.2	29.5
8.5	18.2	4.2
8.9	97.5	22.6
9.5	29.6	6.9
11.1	82.0	19.0
12.0	21.4	5.0
12.6	160.4	37.2
13.6	338.9	78.5
14.3	112.1	26.0
16.4	245.4	56.9
17.4	65.4	15.2
17.6	109.8	25.4
17.8	83.4	19.3
18.1	36.4	8.4
19.0	96.7	22.4
20.0	95.2	22.0
20.4	160.7	37.2
21.4	75.5	17.5
22.3	60.5	14.0
22.8	73.8	17.1
23.2	387.2	89.7
23.8	149.2	34.6
24.4	64.0	14.8
24.8	84.1	19.5
25.5	37.9	8.8
25.8	32.3	7.5
26.3	34.7	8.0
26.7	178.4	41.3
27.1	90.4	20.9
27.4	53.9	12.5
27.9	32.3	7.5
28.2	57.9	13.4
32.7	30.0	6.9



Tabla 6 – Sal de maleato forma II del compuesto 937

Posición (deg)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa (%)
6.8	412.1	97.4
7.9	380.9	90.0
9.4	249.7	59.0
13.5	110.3	26.1
14.5	219.0	51.7
15.4	83.4	19.7
15.8	65.3	15.4
16.2	115.8	27.4
16.5	40.2	9.5
16.6	22.2	5.3
17.1	103.9	24.6
17.9	172.0	40.7
19.0	127.2	30.1
19.3	67.3	15.9
19.7	46.6	11.0
20.0	132.6	31.3
20.3	60.6	14.3
20.7	199.8	47.2
21.0	137.6	32.5
21.3	62.4	14.8
22.6	25.3	6.0
22.7	25.9	6.1
23.1	71.0	16.8
24.0	68.1	16.1
24.4	154.9	36.6
25.0	423.2	100.0
25.8	50.6	12.0
26.2	55.1	13.0
26.9	38.0	9.0
27.2	51.5	12.2
27.4	35.6	8.4
27.5	36.3	8.6
27.9	37.7	8.9
28.0	38.3	9.0
28.2	30.6	7.2
28.4	19.0	4.5

Tabla 7 – Sal de succinato forma I del compuesto 937

Posición (deg)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa (%)
5.2	1328.2	67.9
9.4	48.7	2.5
9.6	388.0	19.8
10.3	47.2	2.4
10.9	35.1	1.8
12.2	895.7	45.8
15.1	188.0	9.6
15.6	333.2	17.0
16.1	1956.0	100.0
17.0	270.5	13.8
17.6	437.5	22.4
18.7	123.8	6.3
19.2	148.8	7.6
19.9	33.2	1.7
20.4	151.2	7.7
21.5	41.2	2.1
21.9	431.6	22.1
22.9	1186.7	60.7
23.2	116.2	5.9
24.3	261.2	13.4
24.7	57.2	2.9
25.1	167.9	8.6
25.6	121.0	6.2
26.2	403.6	20.6
27.5	251.9	12.9
29.0	71.7	3.7
30.3	77.4	4.0
31.6	88.7	4.5
32.6	50.1	2.6
34.4	64.9	3.3
35.4	84.3	4.3
37.1	27.6	1.4

5

10

Tabla 8 – Sal de succinato forma II del compuesto 937

Posición (deg)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa (%)
6.8	144.2	31.5
7.6	54.6	11.9
8.6	458.2	100.0
8.9	20.1	4.4
10.6	26.2	5.7
11.1	27.4	6.0
12.6	193.8	42.3
12.8	275.1	60.0
13.6	85.1	18.6
13.9	110.9	24.2
17.1	199.8	43.6
17.9	179.7	39.2
18.3	21.8	4.8
18.5	34.1	7.4
18.9	68.4	14.9
19.2	254.4	55.5
19.9	41.9	9.2
20.1	56.0	12.2
20.8	117.1	25.6
21.1	156.5	34.2
21.4	203.0	44.3
22.3	101.0	22.0
22.5	50.5	11.0
22.8	97.1	21.2
23.9	66.3	14.5
24.3	154.9	33.8
24.8	128.2	28.0
25.5	19.9	4.3
25.7	57.1	12.5
25.9	61.8	13.5
26.6	34.1	7.4
27.3	52.3	11.4
28.8	20.2	4.4
29.2	67.8	14.8
29.4	64.7	14.1
29.7	20.6	4.5

Tabla 9 – Base libre forma I del compuesto 937

Posición (deg)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa (%)
3.3	1055.2	89.7
6.6	967.3	82.2
9.1	170.5	14.5
9.5	504.7	42.9
9.9	257.3	21.9
11.1	299.5	25.4
12.2	281.3	23.9
13.3	48.1	4.1
16.0	280.0	23.8
17.4	267.7	22.7
18.0	128.0	10.9
18.2	72.9	6.2
18.9	89.7	7.6
19.1	17.3	1.5
19.4	31.9	2.7
19.9	47.8	4.1
20.1	20.6	1.8
20.4	67.0	5.7
21.0	57.0	4.8
21.4	310.2	26.4
22.9	31.7	2.7
23.5	140.6	11.9
24.5	1177.1	100.0
25.1	30.8	2.6
25.8	26.5	2.3
25.9	16.3	1.4
26.7	236.0	20.1
27.2	48.0	4.1
27.5	36.9	3.1
28.2	96.2	8.2

Tabla 10 – Sal de fumarato forma II del compuesto 937

Posición (deg)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa (%)
4.1	109.9	21.4
5.3	124.9	24.3
5.8	83.6	16.3
6.8	54.9	10.7
8.4	45.9	9.0
9.0	29.8	5.8
9.2	70.2	13.7
11.2	26.3	5.1
12.0	38.8	7.6
12.5	130.9	25.5
12.9	69.7	13.6
13.6	39.8	7.8
14.4	84.1	16.4
14.9	78.0	15.2
15.4	107.8	21.0
16.1	56.2	11.0
16.8	70.4	13.7
17.8	44.0	8.6
18.1	114.1	22.2
18.5	67.7	13.2
19.2	73.5	14.3
20.1	265.8	51.8
21.6	53.4	10.4
22.2	154.6	30.1
22.4	133.8	26.1
23.0	119.1	23.2
24.1	513.4	100.0
24.7	105.7	20.6
26.0	300.3	58.5
26.8	231.9	45.2
27.8	50.6	9.9
28.5	65.6	12.8
29.9	30.8	6.0

5

Ejemplo 7: resultados analíticos mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC)

10 Los análisis de DSC se llevaron a cabo con un aparato Perkin Elmer DSC-7. Cápsulas de DSC de aluminio se cargaron con aproximadamente 2 mg de muestra. El intervalo de temperatura de los análisis estuvo entre 30°C y un

valor máximo de 300°C. Las muestras se analizaron bajo flujo de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 10°C/min.

5 La Figura 9 presenta termogramas de DSC de las sales y la base libre del *compuesto 937* aisladas a pequeña escala como se describe en el ejemplo 1.

10 La Figura 10 presenta termogramas de DSC de las sales del *compuesto 937* aisladas a gran escala como se describe en el ejemplo 2 en comparación con la base libre original e incluyendo perfiles de formas cristalinas alternativas conocidas.

En particular, los perfiles de DSC 9A, 10A1, 11A y 11B1 se refieren a la base libre forma I, mientras que los perfiles 10A2 y 11B2 se refieren a la forma II.

15 El perfil de DSC del lote de escalado de la sal de fumarato forma I del *compuesto 937*, obtenido de acuerdo con el ejemplo 3, se presenta en la figura 15. La endoterma de fusión con descomposición observada está aproximadamente a 260°C (temperatura del pico). Se entenderá que los valores de la temperatura de inicio y/o pico del DSC pueden variar ligeramente de un equipo a otro, de un método a otro y de una muestra a otra, de modo que los valores citados no se deben considerar absolutos. De hecho, las temperaturas observadas dependerán de la  
20 velocidad del cambio de temperatura, así como de la técnica de preparación de muestra y del instrumento particular empleado. Se estimará y se tendrá en cuenta que los valores de temperatura obtenidos aplicando condiciones diferentes pueden variar en más o menos unos 4°C.

25 Ejemplo 8: resultados analíticos mediante análisis termogravimétrico (TGA)

Los análisis de TGA se llevaron a cabo con un aparato Perkin-Elmer TGA-7. Las cápsulas de aluminio se cargaron con 5-10 mg de muestra. El intervalo de temperatura de los análisis estuvo entre 30°C y un valor máximo de unos 250°C. Las muestras se analizaron bajo corriente de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 2°C/min.

30 Ejemplo 9: resultados analíticos mediante Adsorción Dinámica de Vapores (DVS)

La absorción de agua de las sales y la base libre del *compuesto 937* se investigó sometiendo una muestra de dichas sustancias a un ensayo de higroscopicidad mediante un DVS 1000 (SMS). El aparato en una “microbalanza de atmósfera controlada” donde la muestra pesada se expone a variaciones programadas de la humedad relativa (RH) a una temperatura constante y controlada. Los parámetros de medida (peso, tiempo y RH), presentados en  
35 hojas de Excel, permiten obtener curvas de higroscopicidad a lo largo del intervalo de RH ensayado. Los ciclos de sorción/desorción entre 0% y 90% RH se pueden realizar a temperatura controlada de 25°C. Las variaciones progresivas de RH son del 10%; se operan mediante el software en el equilibrado del peso de la muestra. Esta condición se puede definir a una velocidad constante de variación de peso en porcentaje, p. ej. 0,005%/min. Los  
40 resultados experimentales se presentan tanto en los informes de isoterma de DVS como en los gráficos de isotermas.

Los ejemplos de los perfiles de DVS de las sales preferidas del *compuesto 937*, preparadas como se describe en el ejemplo 2, en comparación con la base libre original se presentan en la Fig. 13.

45 Un ejemplo de la absorción de agua de la sal de fumarato del *compuesto 937* durante una rampa de sorción de DVS se resume aquí debajo en la tabla 11 siguiente.

Tabla 11 – Datos de sorción de DVS de la sal de fumarato del compuesto 937

Humedad relativa (%)	Absorción de agua (%)
----------------------	-----------------------

0.0	0.0
10.0	0.1
20.0	0.3
30.0	0.4
40.0	0.6
50.0	0.9
60.0	1.2
70.0	1.4
80.0	1.5
90.0	1.6

Ejemplo 10: Análisis de identificación por RMN

5 Los experimentos de <sup>1</sup>H-RMN se llevaron a cabo a una temperatura constante de 28°C, en un espectrómetro Varian Inova 500 operando a 499,8 MHz. Una pequeña cantidad de cada muestra se disolvió en 0,75 ml de DMSO-d6 y se transfirió a un tubo de RMN de 5 mm para el análisis posterior. El análisis permite confirmar la estructura química esperada tanto de la molécula como de los contraiones.

10

Ejemplo 11: composiciones en porcentaje de una formulación para uso oral

<b>Ingrediente</b>	<b>Intervalo %</b>
<i>Compuesto 937</i>	4 - 20
<i>Lactosa monohidrato</i>	45 - 55
<i>Almidón pre-gelatinizado</i>	30 - 45
<i>Gliceril behenato</i>	1 - 2

Ejemplo 12: densidad aparente del polvo

15 La determinación de la densidad aparente del polvo de las sales de fumarato, L-malato y L-tartrato del compuesto 937 y de la base libre se ha realizado mediante llenado manual de cápsulas de gelatina dura con el principio activo asentado libremente.

20 La densidad aparente se ha calculado dividiendo el peso de relleno de la cápsula consistente en el principio activo asentado libremente mediante el volumen nominal de la cápsula de gelatina dura. El peso de relleno se ha calculado como diferencia entre el peso bruto de la cápsula rellena y el peso de la tara de la cápsula vacía.

25 Las sales de fumarato, L-malato y L-tartrato se caracterizan por valores de densidad aparente del polvo superiores a 240 mg/ml mientras la densidad de la base libre es de aproximadamente 90 mg/ml.

EL experto en la materia apreciará a partir de los datos descritos arriba y los ejemplos que las nuevas sales del *compuesto 937* descritas en la invención son una herramienta nueva, mejorada y valiosa en terapia.

30

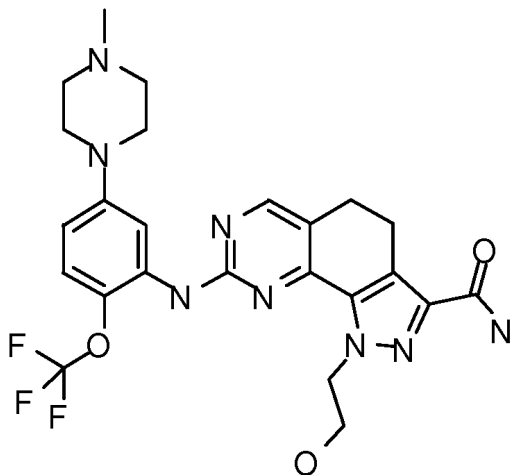
Resumen

35 La presente invención se refiere a novedosas sales cristalinas solubles en agua de un inhibidor de plk. Dichas sales son por ejemplo L-tartrato, L-malato y fumarato. Nuevas formas cristalinas de dichas formas salinas nuevas, un proceso para su preparación, su utilidad en terapia y las composiciones farmacéuticas que las contienen se reivindican y describen también en la presente solicitud.

## REIVINDICACIONES

1. Formas cristalinas de sales del *compuesto 937* con la fórmula siguiente:

5



seleccionadas entre L-tartrato, L-malato y fumarato,

10 cada una con un patrón de difracción de rayos X del polvo obtenido irradiando muestras de polvo con una fuente de Cuka y que comprenden picos de reflexión a los siguientes valores de ángulo  $2\theta$ :

- L-tartrato: 8,3, 12,5, 13,5, 14,4, 16,7, 18,0, 18,3, 18,7, 20,3, 20,6, 21,0, 22,4, 24,1, 28,5, 29,0;

15 - L-malato: 6,7, 8,3, 12,4, 13,4, 16,7, 17,4, 18,2, 18,7, 20,1, 20,4, 22,3, 23,5, 23,9, 25,2, 28,3; y

- fumarato: 14,3, 14,8, 15,3, 15,9, 18,1, 18,5, 20,1, 21,1, 21,5, 22,1, 22,9, 24,0, 24,5, 24,8, 26,8 (cristal forma I).

20 2. Una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las formas cristalinas de las sales del *compuesto 937* reivindicadas en la reivindicación 1 como principio activo y un excipiente y/o portador farmacéuticamente aceptable.

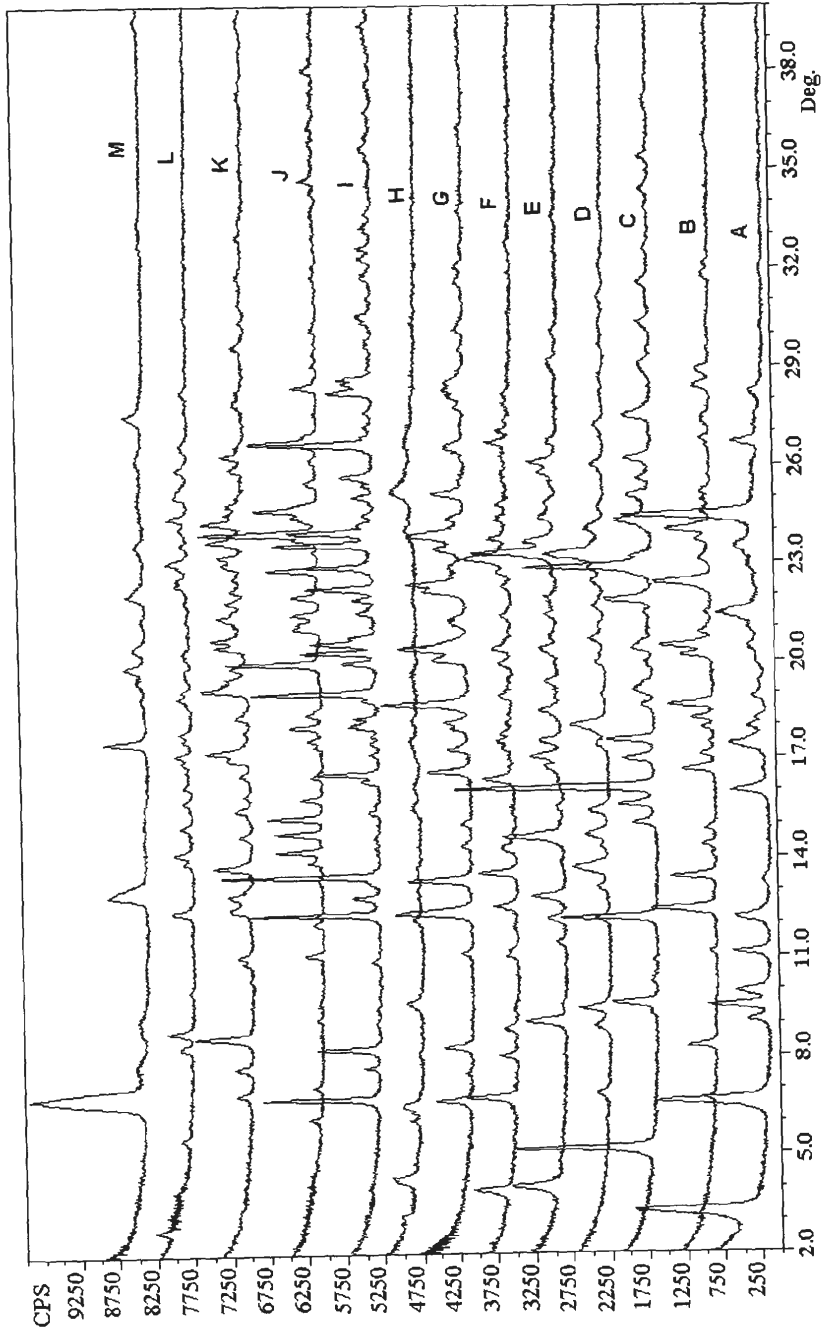
25 3. Cualquiera de las formas cristalinas de las sales del *compuesto 937* reivindicadas en la reivindicación 1 para el uso como un medicamento.

30 4. Cualquiera de las formas cristalinas de las sales del *compuesto 937* reivindicadas en la reivindicación 1, bien solas o en asociación con otros agentes terapéuticos, para el uso en un método de tratamiento de un mamífero, que comprende un ser humano, aquejado de una enfermedad seleccionada del grupo consistente en enfermedades proliferativas celulares, infecciones víricas, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

35 5. Cualquiera de las formas cristalinas de las sales del *compuesto 937* reivindicadas en la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizadas porque la enfermedad es una enfermedad proliferativa celular y es cáncer.



Fig. 1



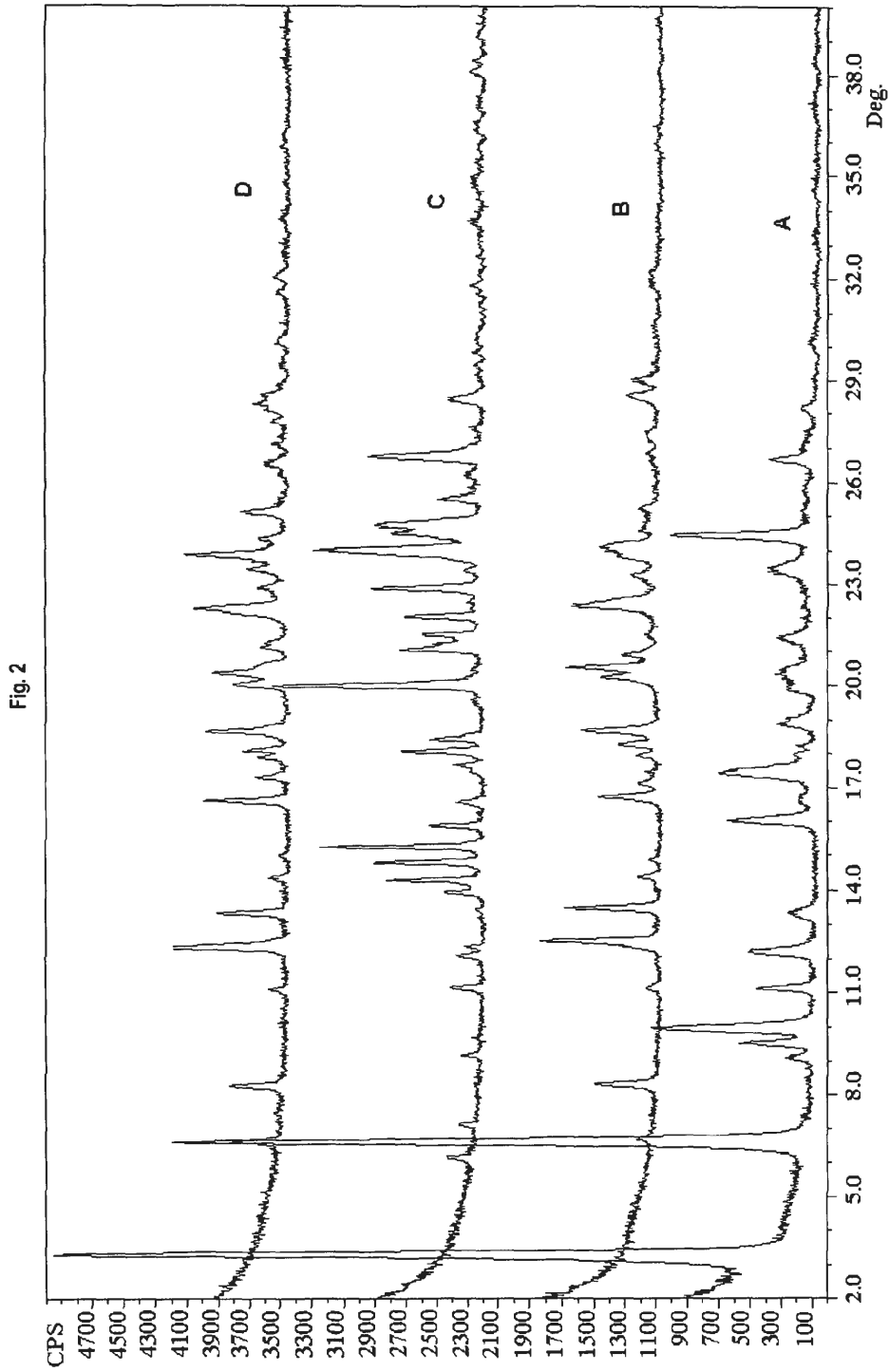


Fig. 3

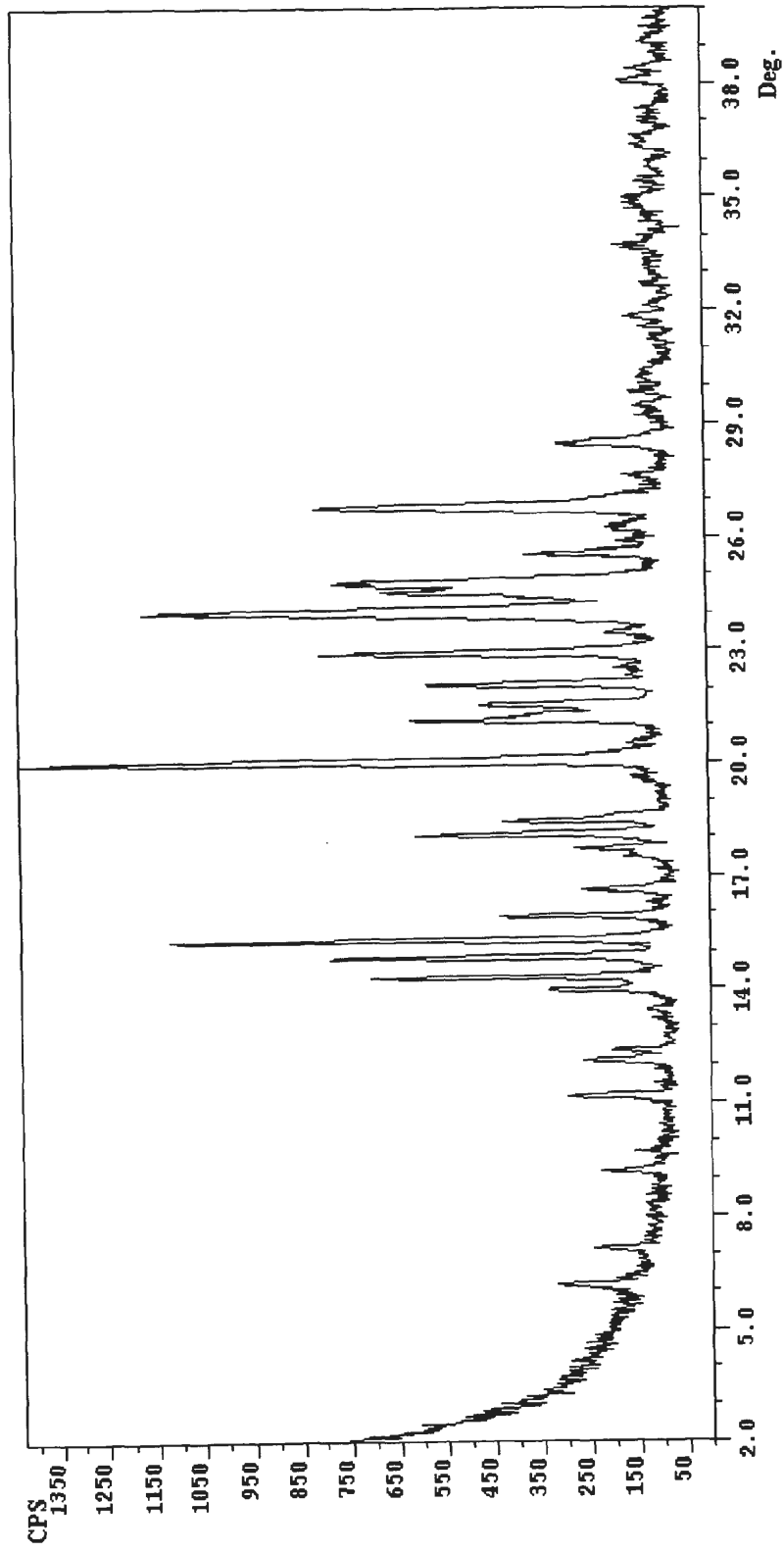


Fig. 4

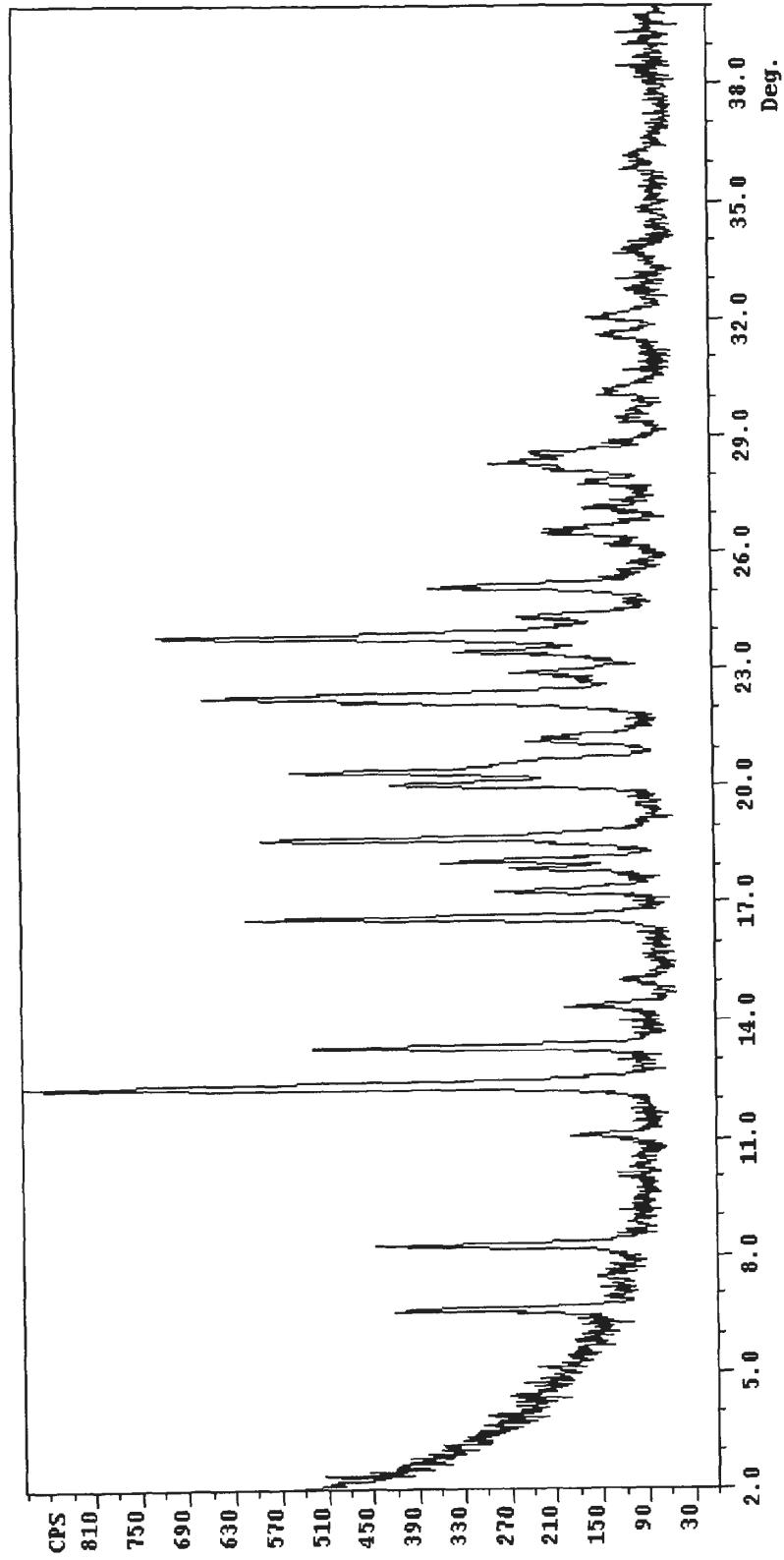
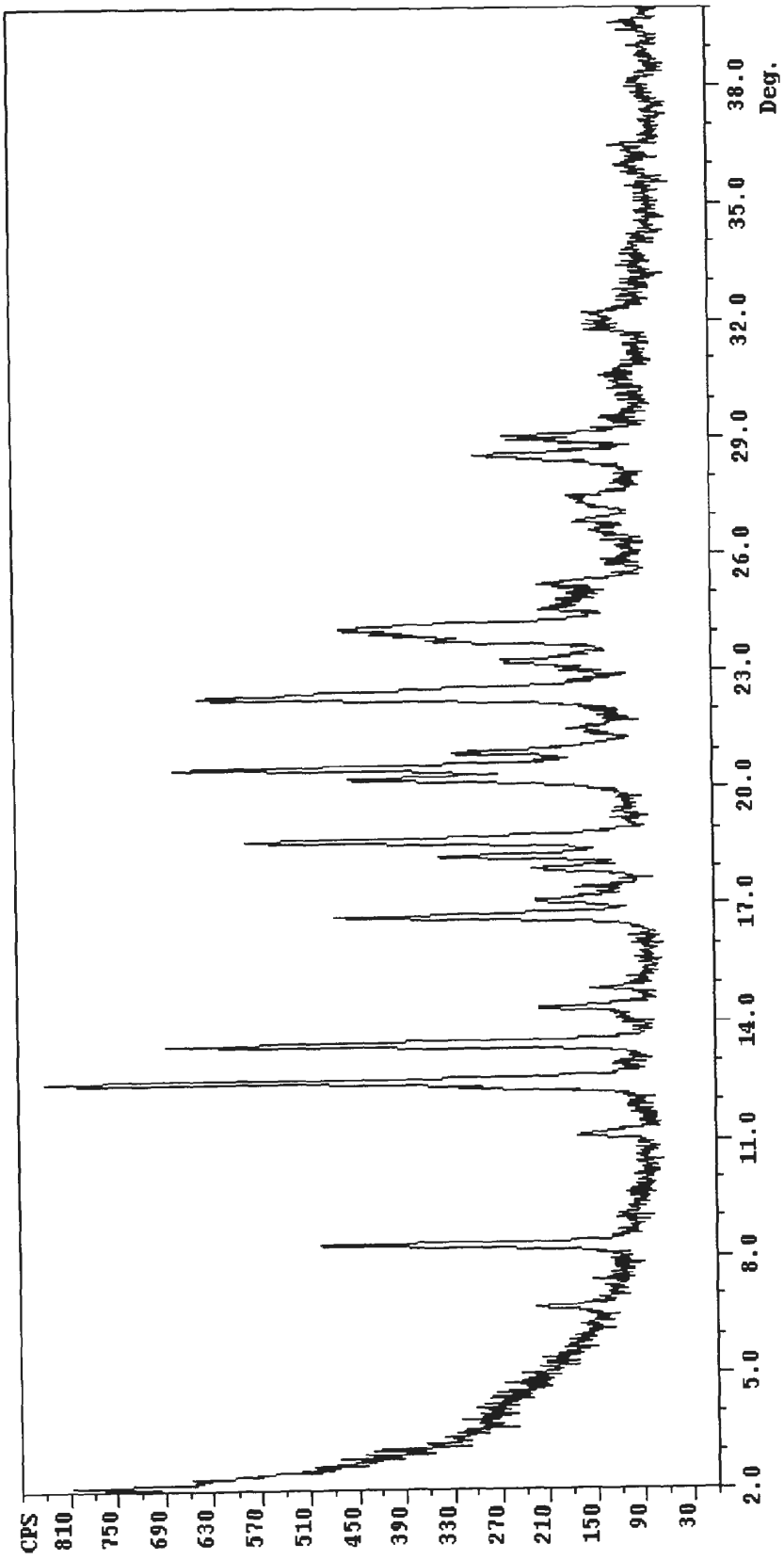


Fig. 5



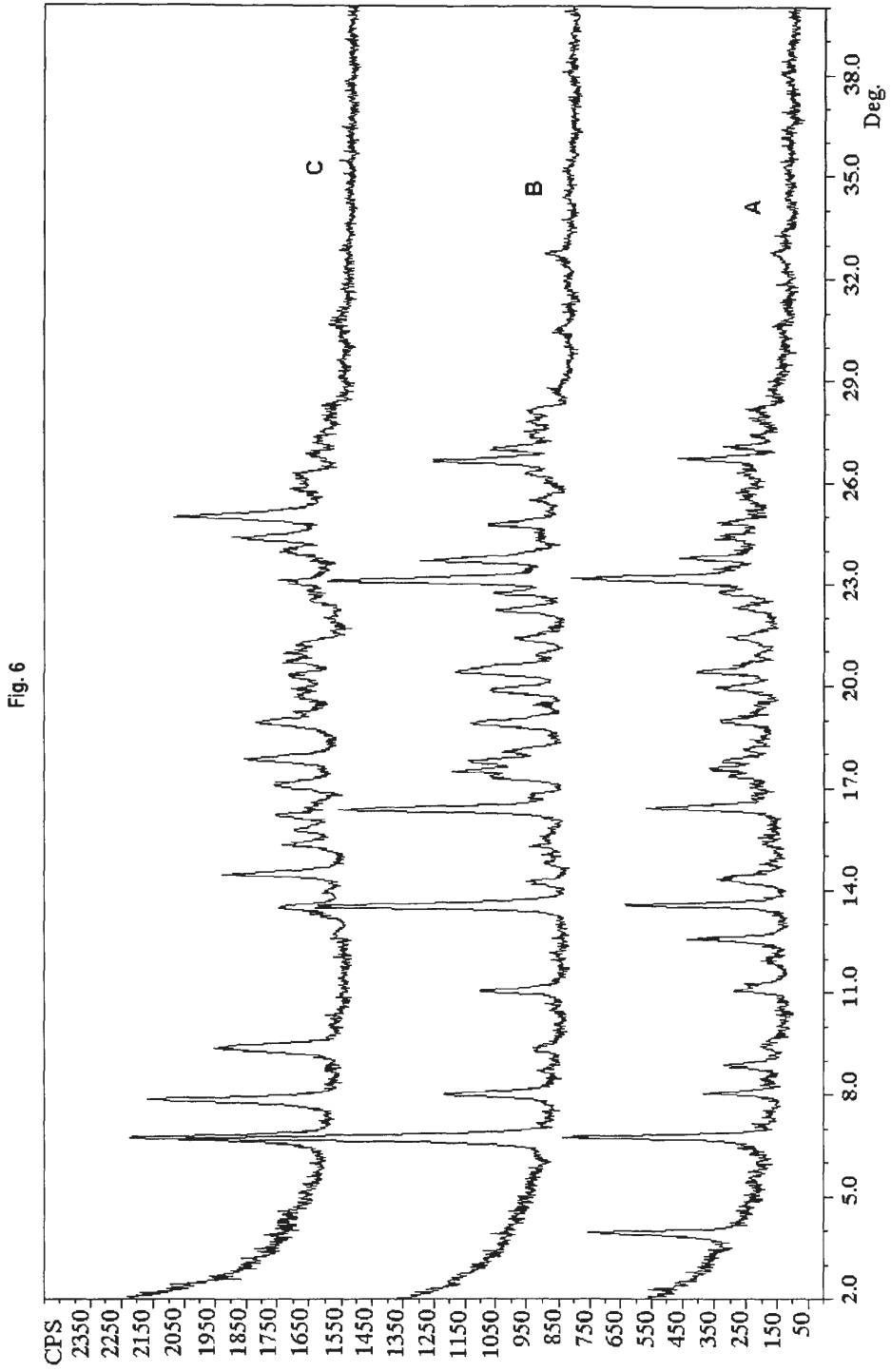


Fig. 7

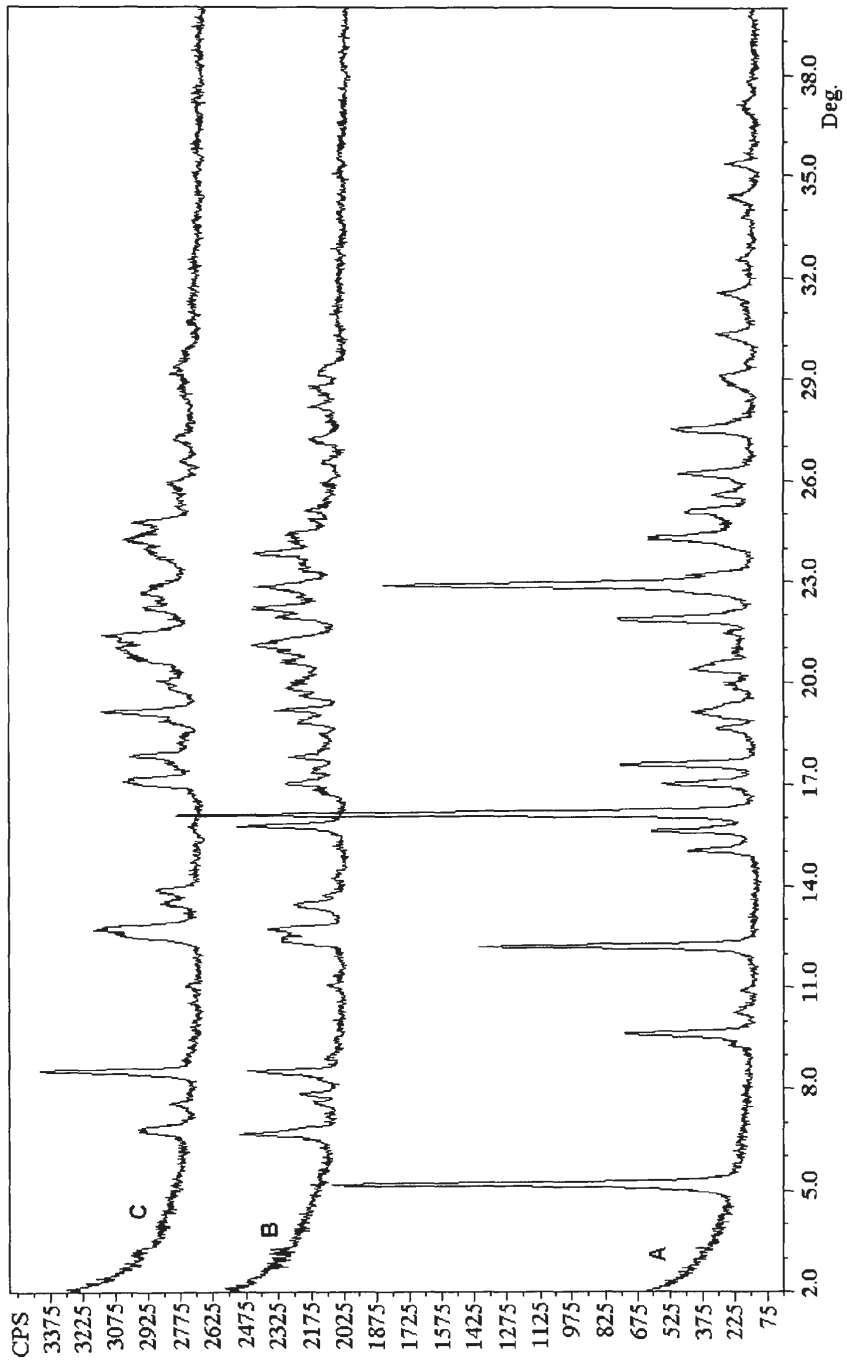


Fig. 8

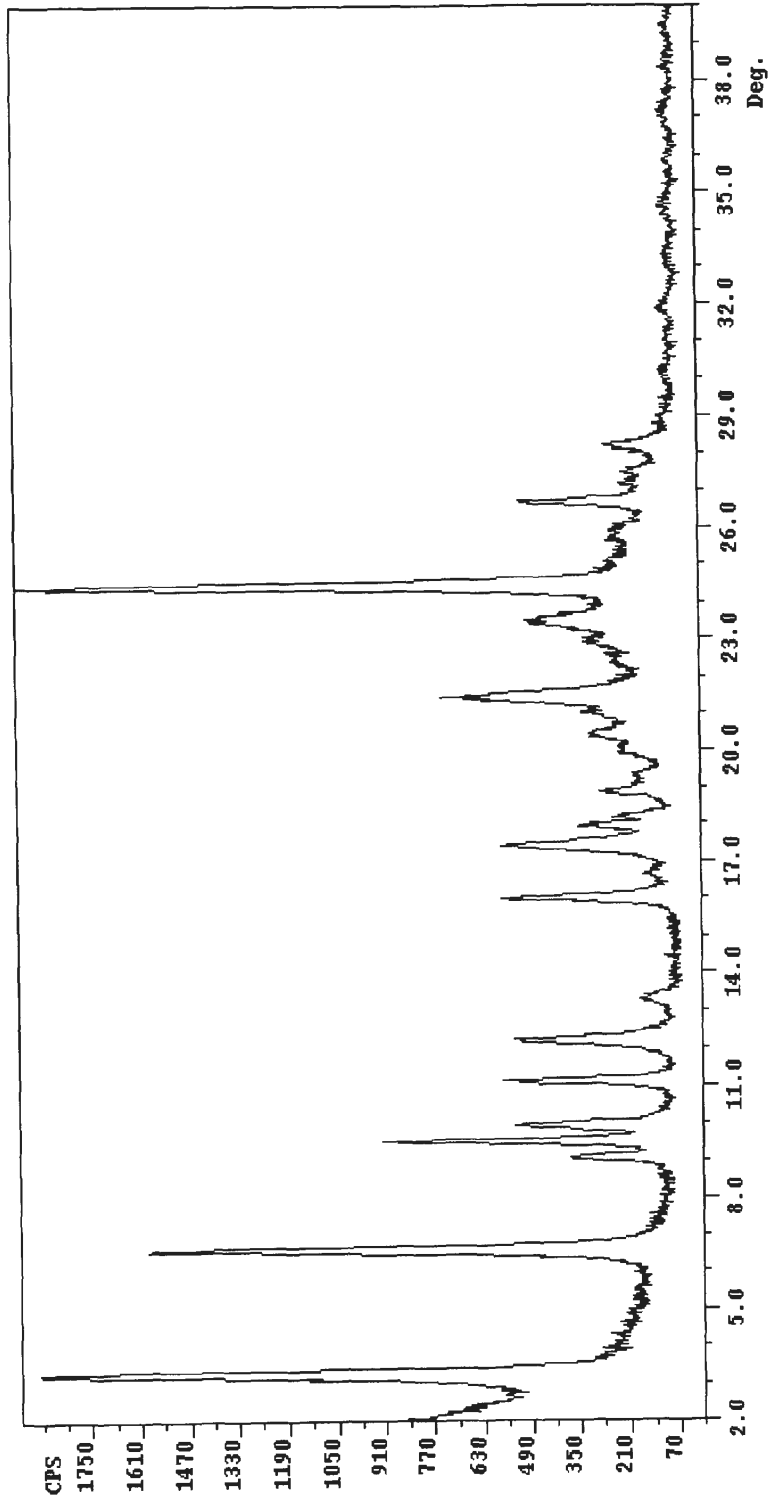




Fig. 9

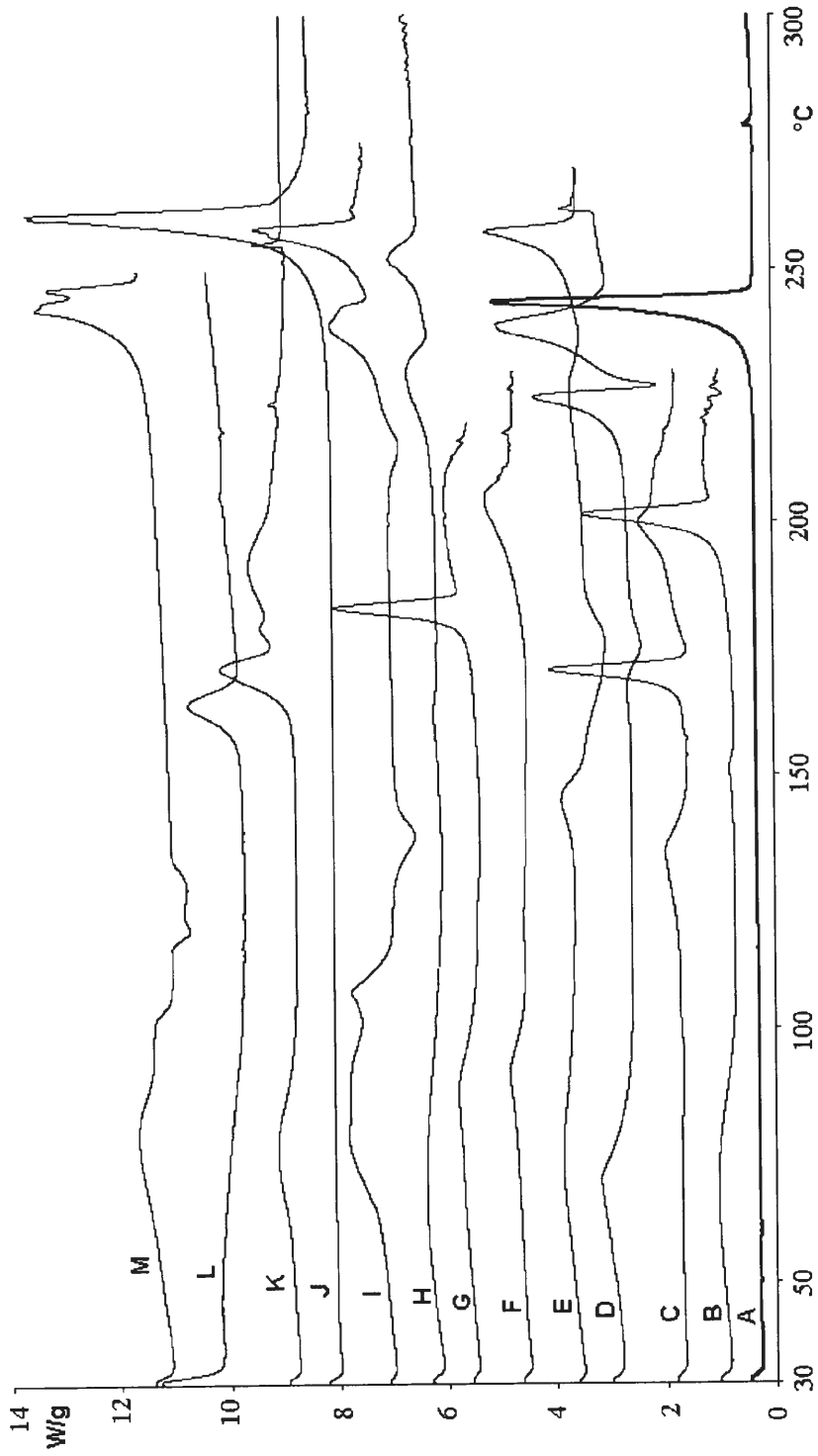


Fig. 10

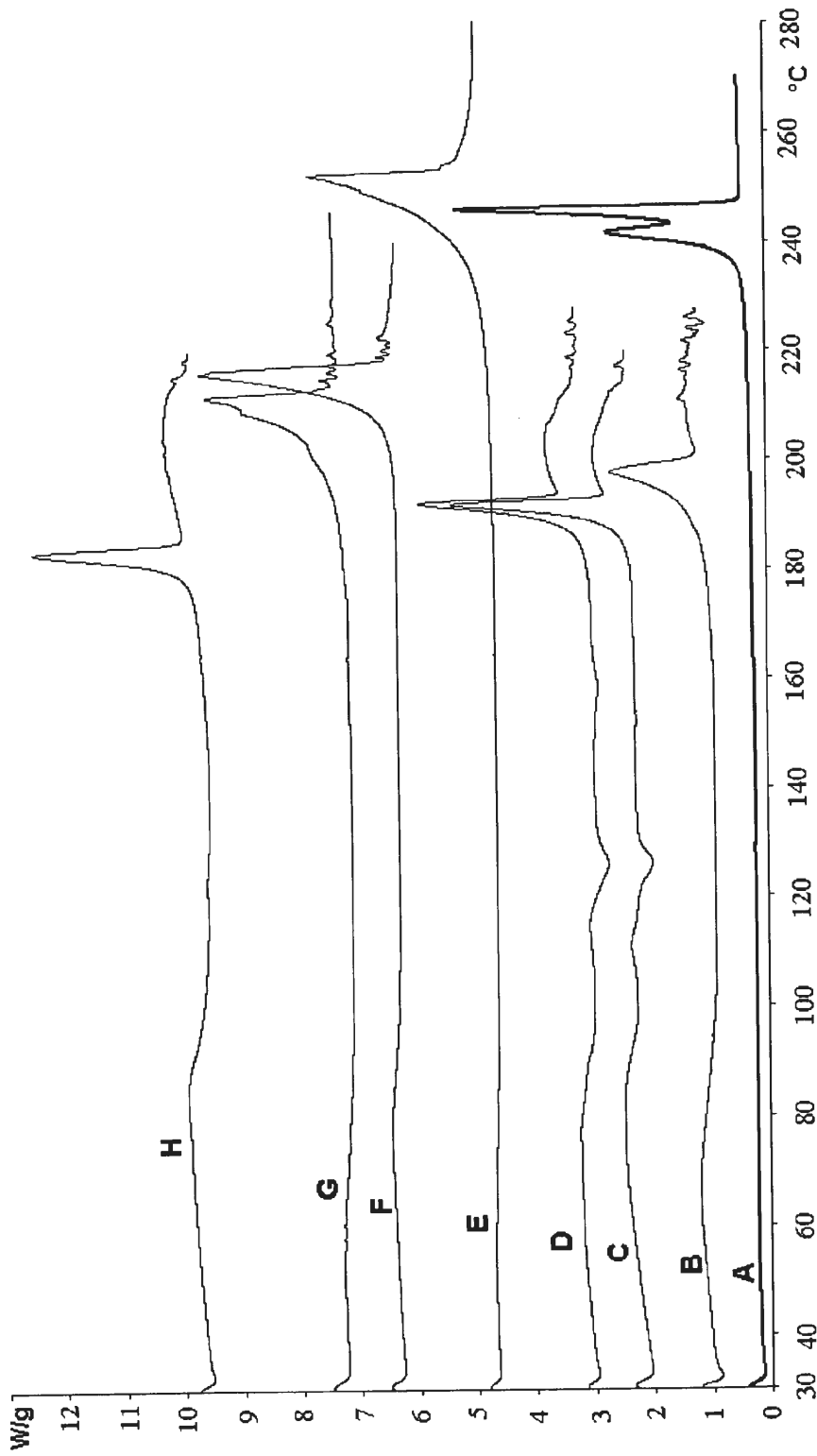


Fig. 11

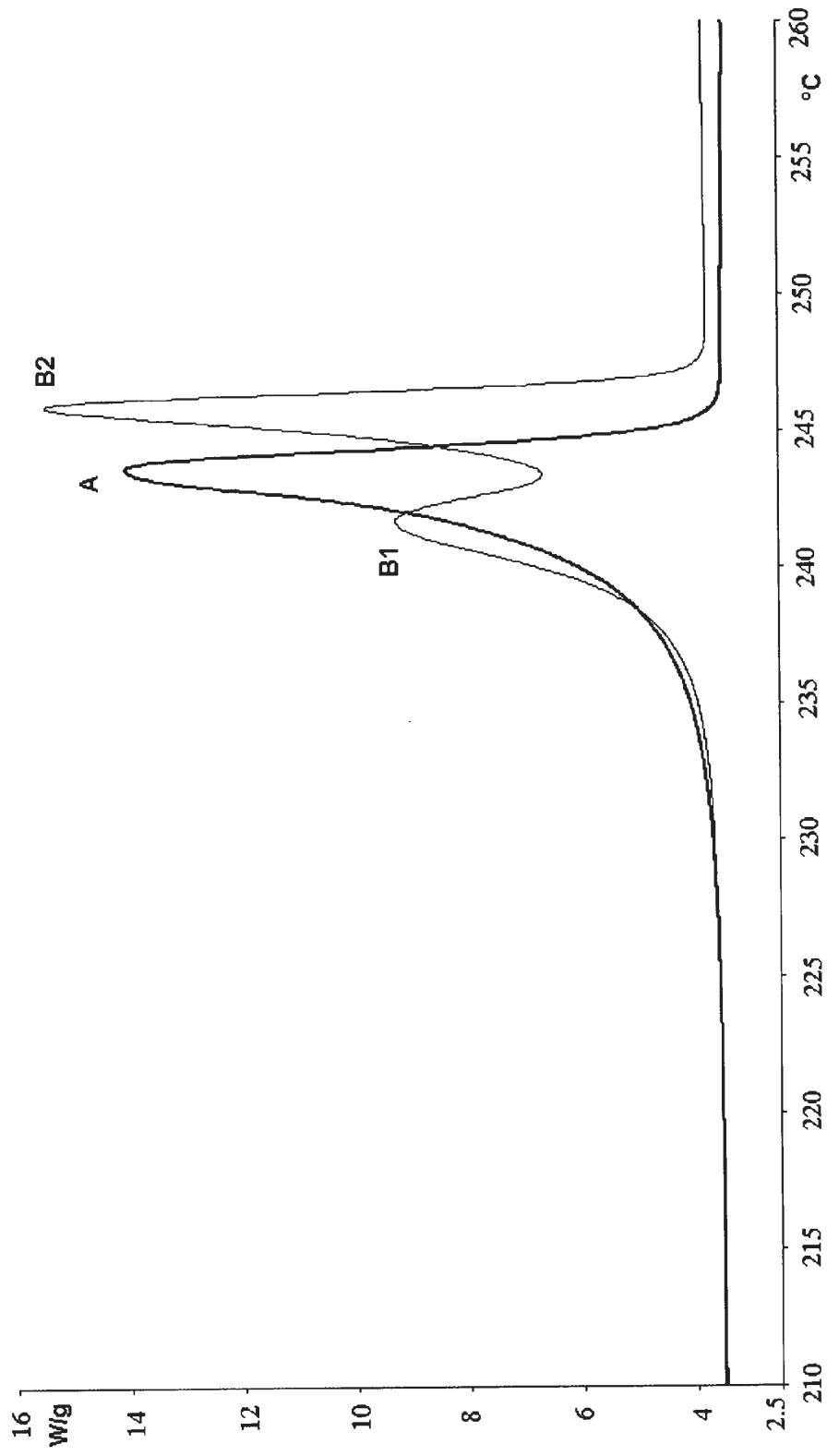


Fig. 12

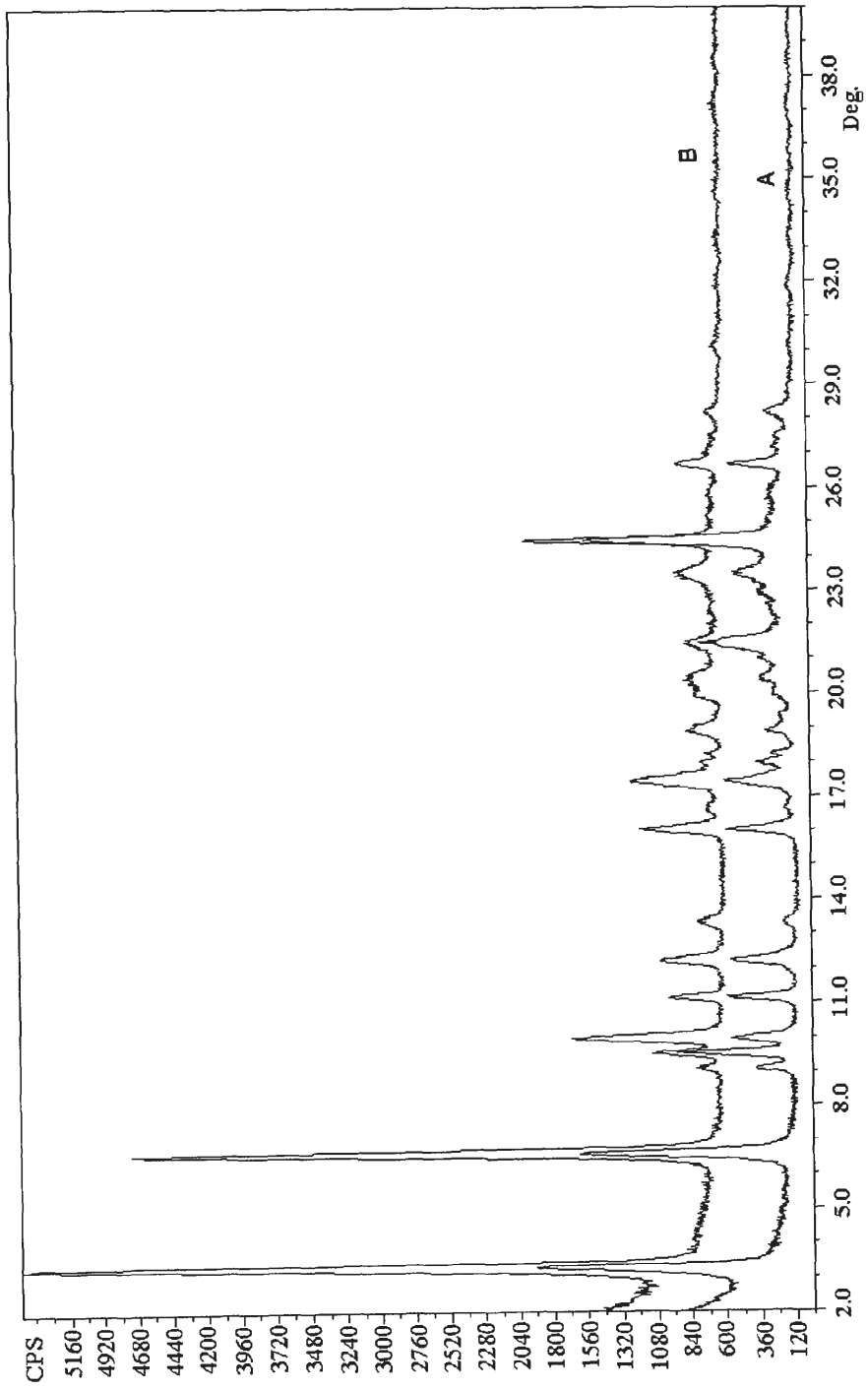


Fig. 13

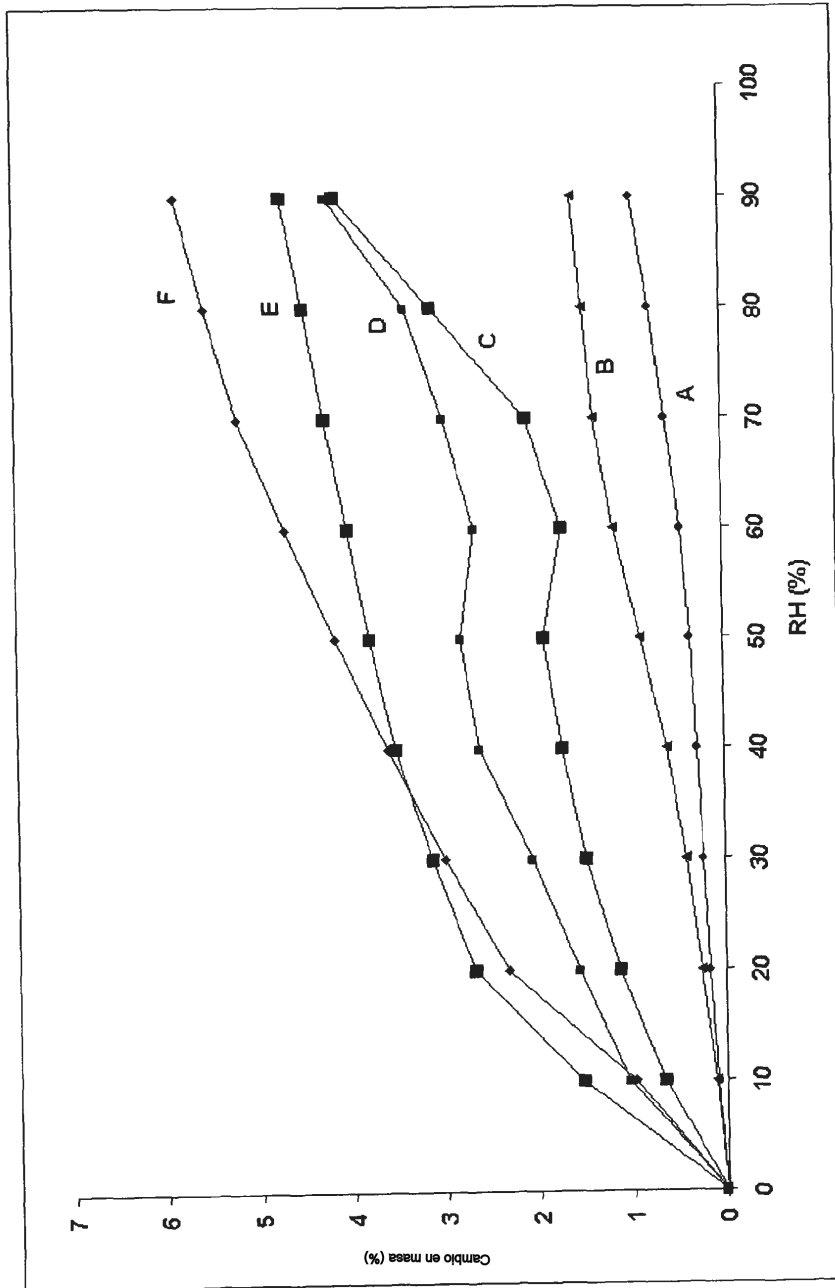


Fig. 14

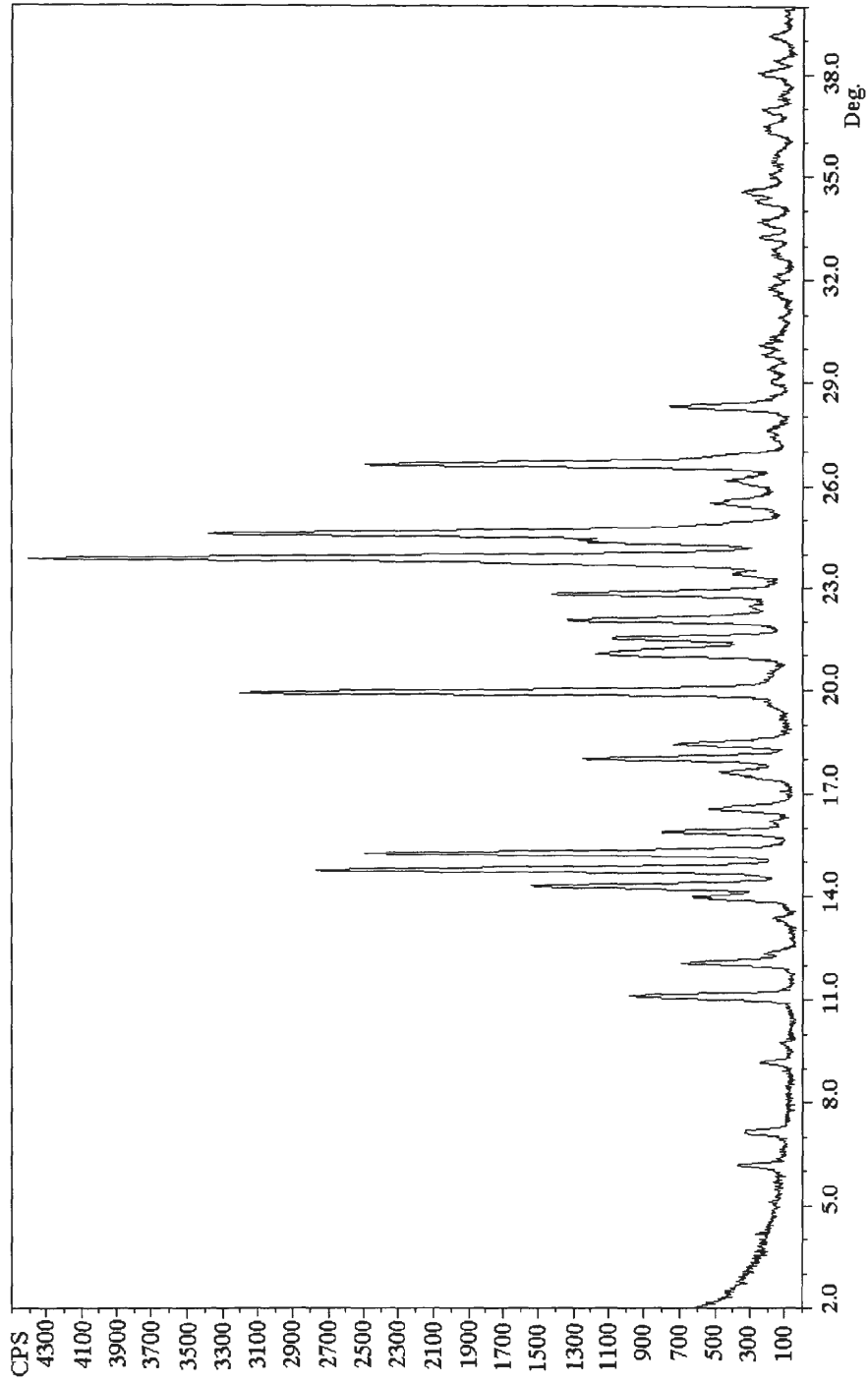


Fig. 15

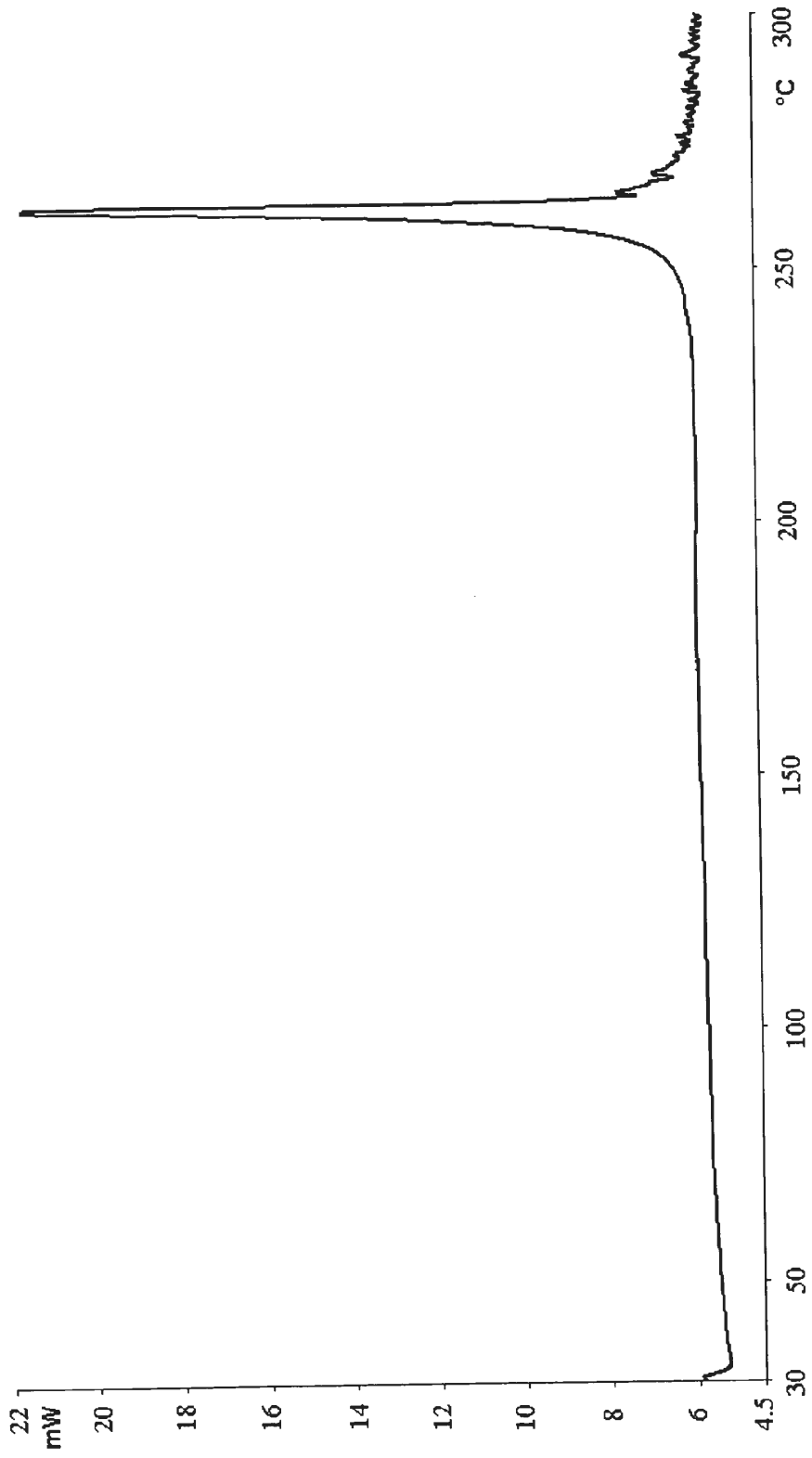


Fig. 16

