

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 212**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/4365** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2011 E 11726598 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2580221**

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

30 Prioridad:

**09.06.2010 US 353170 P**

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

**11.02.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ZHANG, GEOFF G. Z.;  
BRACKEMEYER, PAUL J. y  
SHEIKH, AHMAD Y.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 559 212 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de inhibidores de cinasas

**Campo de la invención**

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

**Antecedentes de la invención**

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

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

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

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

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

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

El FLT4 media en la señalización de VEGF-C y VEGF-D, que median en la formación de vasos linfáticos asociados a tumores (linfangiogénesis). Los vasos linfáticos comprenden una de las rutas por las cuales las células cancerosas se diseminan desde los tumores sólidos durante la metástasis.

45 La familia de receptores de PDGF (PDGFR) consiste en cinco RTKs, PDGFR-a y -b, CSFIR, KIT y FLT3.

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

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

El FLT3 se expresa normalmente sobre las células madre hematopoyéticas en donde su interacción con el ligando de FLT3 (FL) estimula la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de las células madre. Además de su hi-

perexpresión en varias células de leucemia, el FLT3 muta con frecuencia a formas malignas hematológicas en aproximadamente un tercio de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) que contiene mutaciones activantes.

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

10 Se han identificado compuestos que inhiben proteínas cinasas tales como las Aurora-cinasas y las familias de cinasas de VEGFR y PDGFR, que incluyen N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea. Estos compuestos, y los métodos para prepararlos, se describen en el documento de solicitud de patente de EE.UU. n° 12/632183 (de aquí en adelante "la solicitud 183"), número de publicación US 2010/0144783.

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

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

25 El polimorfismo es particularmente interesante en el desarrollo de formas de dosificaciones farmacéuticas adecuadas. Ciertas formas polimórficas pueden mostrar estabilidad y capacidad de almacenamiento superiores, para dar como resultado un producto farmacéutico con mayor vida útil. Además, ciertas formas polimórficas se fabrican más fácilmente con alta pureza en grandes cantidades.

30 Un hecho clave es que los polimorfos de un ingrediente farmacéuticamente activo pueden tener diferentes solubilidades en agua y tasas de disolución, lo que puede tener consecuencias terapéuticas debido a las diferencias potenciales de biodisponibilidad entre los polimorfos de un mismo compuesto.

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

### **Compendio de la invención**

El alcance de la invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

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

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

45 En una realización adicional, la invención proporciona un polimorfo cristalino de malonato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea caracterizado en la presente y designado Forma I. En una realización adicional, la invención proporciona las formas hidratadas de la Forma I, incluida la forma tetrahidrato.

En una realización adicional, la invención proporciona un polimorfo cristalino de L-tartrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea caracterizado en la presente y designado Forma II. En una realización adicional, la invención proporciona las formas hidratadas de la Forma II, incluida la forma tetrahidrato.

50 Se proporciona además una composición farmacéutica que comprende la Forma I o Forma II y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se proporciona además un proceso para preparar malonato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, donde la forma cristalina es la Forma I, que comprende: a) proporcionar una mezcla que comprende (i) bimalonato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-

hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólido, agua y tetrahidrofurano; y b) provocar que la Forma I cristalina del malonato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea se forme en la mezcla.

5 Se proporciona además un proceso para preparar L-tartrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, donde la forma cristalina es la Forma II que comprende: a) proporcionar una mezcla que comprende (i) L-bitartrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólido, agua y tetrahidrofurano; b) provocar que la Forma II cristalina del L-tartrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea se forme en la mezcla.

10 La Forma I o II cristalina de la invención se puede utilizar en un método para tratar cáncer en un mamífero que comprende administrar a un sujeto que tiene la enfermedad la cantidad terapéuticamente eficaz de las sales de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, donde la forma cristalina es la Forma I o II o (b) una composición farmacéutica que comprende las sales de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, donde la forma cristalina sólida es la Forma I o II y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.  
15 Los ejemplos de tales cánceres incluyen el síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de ovario.

20 Las formas salinas cristalinas de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea designadas como las Formas III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X tal y como se describen en los ejemplos y figuras se describen en la presente para su comparación con las Formas I y II de la invención.

#### Breve descripción de las figuras

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

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

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

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

30 La Fig. 5 es un barrido de PXRD del polimorfo cristalino de la Forma V de L-bitartrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea.

La Fig. 6 es un barrido de PXRD del polimorfo cristalino de la Forma VI de bimalonato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea.

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

La Fig. 8 es un barrido de PXRD del polimorfo cristalino de la Forma VIII de maleato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea.

La Fig. 9 es un barrido de PXRD del polimorfo cristalino de la Forma IX de sulfato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea.

40 La Fig. 10 es un barrido de PXRD del polimorfo cristalino de la Forma X de fosfato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea.

#### Descripción detallada

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

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

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

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

En una realización, la invención engloba una forma cristalina de malonato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, donde la forma cristalina es la Forma I, caracterizada al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una o más cualesquiera de las siguientes posiciones: 6.14, 10.70, 19.54, 21.22, 23.14, 24.00° 2 $\theta$ ,  $\pm$  0.2° 2 $\theta$ , en la presente definida como Forma I. Como alternativa, la invención engloba la Forma I caracterizada al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en cada una de dichas posiciones. En otra realización más, la invención engloba la Forma I caracterizada al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en cada una de dichas posiciones: 6.14, 9.36, 10.70, 11.68, 12.28, 13.30, 16.32, 16.54, 16.97, 18.47, 19.54, 21.22, 21.50, 23.14, 23.46, 23.68, 24.00° 2 $\theta$ ,  $\pm$  0.2° 2 $\theta$ .

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

En una realización, la invención engloba una forma cristalina de L-tartrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, donde la forma cristalina es la Forma II, caracterizada por al menos un pico de difracción de rayos X en polvo en una o más cualesquiera de las siguientes posiciones: 6.21, 8.88, 10.28, 10.64, 19.18, 20.58, 21.16, 21.38, 21.75, 22.50, 22.86, 23.86, 24.50, 24.92° 2 $\theta$ ,  $\pm$  0.2° 2 $\theta$ , en la presente definida como Forma II. Como alternativa, la invención engloba la Forma II caracterizada al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en cada una de dichas posiciones. En otra realización más, la invención engloba la Forma II caracterizada al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en cada una de dichas posiciones: 6.21, 8.88, 10.28, 10.64, 11.96, 12.44, 12.76, 15.93, 18.48, 19.18, 20.58, 21.16, 21.38, 21.75, 22.50, 22.86, 23.86, 24.50, 24.92° 2 $\theta$ ,  $\pm$  0.2° 2 $\theta$ .

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

Cuando se desee proporcionar sales de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, por ejemplo la Forma I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, en forma de solución, por ejemplo, en una formulación líquida para administración por vía oral o parenteral, las sales citrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea no estarán presentes, por supuesto, en una formulación de este tipo en forma cristalina; de hecho, la presencia de cristales generalmente no se desea en una formulación de este tipo. Sin embargo, las sales cristalinas de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, no obstante, pueden ser importantes como API en un procedimiento para la preparación de una formulación de este tipo.

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

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

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea está presente en una composición farmacéutica en una cantidad que puede ser terapéuticamente eficaz cuando la composición se administra a un sujeto que lo requiere de acuerdo con un régimen apropiado. Típicamente, una dosis unitaria (la

cantidad administrada en una sola vez), que se puede administrar con una frecuencia apropiada, por ejemplo, dos veces al día a una vez por semana, es de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg, dependiendo del compuesto en cuestión. Cuando la frecuencia de la administración es una vez al día (q.d.), la dosis unitaria y la dosis diaria son iguales. De forma ilustrativa, la dosis unitaria es típicamente aproximadamente 25 a aproximadamente 1000 mg, más típicamente aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg, por ejemplo, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400, aproximadamente 450 o aproximadamente 500 mg.

Los excipientes incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, materiales encapsulantes y aditivos, tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, vehículos, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes desintegrantes, emulsionantes, extendedores, cargas, agentes aromatizantes, agentes de deslizamiento, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de formulaciones que comprenden o se preparan con la Forma I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, de las sales cristalinas de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea para administrar por vía oral en forma de dosificación sólida incluyen, por ejemplo, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, copovidona, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, povidona reticulada, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laureato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de maní, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, povidona, aceite de cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa de sodio, sales de fosfato de sodio, lauril sulfato de sodio, sorbitol sódico, estearilfumarato de sodio, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, goma de tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, vitamina E y derivados de los mismos, agua, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden o se preparan con la Forma I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, de las sales cristalinas de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea para administrar por vía oftálmica u oral en formas de dosificación líquidas incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de maní, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden o se preparan con la Forma I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, de las sales cristalinas de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea para administrar osmóticamente incluyen, por ejemplo, hidrocarburos clorofluorados, etanol, agua, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden o se preparan con la Forma I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, de las sales cristalinas de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea para administrar por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de maní, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, solución de cloruro sódico U.S.P. o isotónica, agua, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden o se preparan con la Forma I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, de las sales cristalinas de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea para administrar por vía rectal o vaginal incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, polietilenglicol, cera, mezclas de los mismos y similares.

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

Lo que constituye una dosis terapéuticamente eficaz depende del compuesto particular, el sujeto (incluyendo la especie y el peso corporal del sujeto), la enfermedad (por ejemplo, el tipo particular de cáncer) a tratar, el estadio y/o la gravedad de la enfermedad, la tolerancia del sujeto individual al compuesto, si el compuesto se administra como una monoterapia o en combinación con uno o varios otros fármacos, por ejemplo, otros agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer, y otros factores. Por consiguiente, la dosis diaria puede variar dentro de amplios márgenes, por ejemplo, desde aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg. Dosis diarias mayores o menores pueden ser apropiadas en situaciones específicas. Ha de comprenderse que la mención en el presente documento

de una dosis "terapéuticamente eficaz" no requiere necesariamente que el fármaco sea terapéuticamente eficaz si se administra una única dosis de este tipo; típicamente la eficacia terapéutica depende de la composición que se administra repetidamente según un régimen que implica una frecuencia y una duración de la administración adecuadas. Aunque la dosis diaria seleccionada sea suficiente para proporcionar un beneficio en términos de tratamiento del cáncer, es más preferible que no sea suficiente para provocar un efecto secundario adverso en un grado inaceptable o intolerable. Una dosis adecuada terapéuticamente eficaz puede ser seleccionada por el médico a cargo sin una experimentación innecesaria, basada en la descripción del presente documento y en la técnica indicada en este documento, teniendo en cuenta factores tales como los mencionados anteriormente. Por ejemplo, el médico puede comenzar una terapia en un paciente con cáncer con una dosis diaria relativamente baja e incrementar la dosis durante un periodo de días o semanas, para reducir el riesgo de efectos secundarios adversos.

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

Una composición que comprende la Forma I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X de las sales cristalinas de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea (o preparada para usar como API) es adecuada para uso en monoterapia o en terapia de combinación, por ejemplo, con otros agentes quimioterapéuticos o con radiación ionizante.

Una composición que comprende la Forma I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X de las sales cristalinas de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea (o preparada para usar como API), se puede administrar en terapia de combinación con uno o varios agentes terapéuticos que incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de la aurora cinasa, otros promotores de la apoptosis (por ejemplo, inhibidores de Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la ruta del receptor de muerte, inhibidores de la cinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (captadores de linfocitos T biespecíficos), conjugados de anticuerpo-fármaco, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina (CDK), inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), proteínas de unión al dominio variable dual (DVDs), inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (ErbB2 o HER/2neu), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la desacetilasa de histonas (HDAC), terapias hormonales, agentes inmunológicos, inhibidores de proteínas de la apoptosis (IAPs), antibióticos intercalantes, inhibidores de cinasas, inhibidores de quinesina, inhibidores de JAK2, inhibidores de dianas mamíferas de rapamicina (mTOR), microARNs, inhibidores de cinasas reguladas por señales extracelulares activadas por mitógenos (MEK), proteínas de unión multivalente, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores de poli-ADP (difosfato de adenosina)-ribosa polimerasa (PARP), quimioterapéuticos de platino, inhibidores de cinasas de tipo polo (Plk), inhibidores de fosfoinositida-3-cinasa (PI3K), inhibidores del proteasoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores del receptor de tirosina cinasa, retinoides, deltoides, alcaloides vegetales, ácidos ribonucleicos pequeños de interferencia (ARNip), inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la ubiquitina ligasa, y similares.

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

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

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

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

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

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

Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxicloquina y similares.

Los inhibidores de la Aurora cinasa incluyen ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores específicos de aurora cinasa A, inhibidores específicos de aurora cinasa B, inhibidores de pan-aurora cinasa y similares.

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

Los inhibidores de la Bcr-Abl cinasa incluyen dasatinib (BMS-354825), Gleevec<sup>®</sup> (imatinib) y similares.

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

Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, Arcoxia<sup>®</sup> (etoricoxib), Bextra<sup>®</sup> (valdecoxib), BMS-347070, Celebrex<sup>®</sup> (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, Deramaxx<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (rofecoxib) y similares.

Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna para EGF, EMD-7200, Erbitux<sup>®</sup> (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, Iressa<sup>®</sup> (gefitinib), Tarceva<sup>®</sup> (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, Tykerb<sup>®</sup> (lapatinib) y similares.

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

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

Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, Mycograb<sup>®</sup> (anticuerpo recombinante humano para HSP-90), nab-17AAG, NCS-683664, PU24FC1, PU-3,

- radicol, SNX-2112, STA-9090, VER-49009 y similares.
- Los inhibidores de las proteínas de la apoptosis incluyen HGS-1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.
- 5 Los conjugados anticuerpo-fármaco incluyen anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19A, SGN-35, SGN-75 y similares.
- Los activadores de la ruta del receptor de muerte incluyen TRAIL y anticuerpos u otros agentes que se dirigen a TRAIL o a los receptores de muerte (por ejemplo, DR4 y DR5) como apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145 (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762, trastuzumab y similares.
- 10 Los inhibidores de quinesina incluyen inhibidores de Eg5 tales como AZD-4877 y ARRY-520, inhibidores de CENPE tales como GSK-923295A, y similares.
- Los inhibidores de JAK2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019, INCB-018424 y similares.
- Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 y similares.
- Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 ATP-competitivos, que incluyen PI-103, PP242, PP30 y Torin 1, y similares.
- 15 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen Amigesic<sup>®</sup> (salsalato), Dolobid<sup>®</sup> (diflunisal), Motrin<sup>®</sup> (ibuprofeno), Orudis<sup>®</sup> (ketoprofeno), Relafen<sup>®</sup> (nabumetona), Feldene<sup>®</sup> (piroxicam), crema de ibuprofeno, Aleve<sup>®</sup> y Naprosyn<sup>®</sup> (naproxeno), Voltaren<sup>®</sup> (diclofenaco), Indocin<sup>®</sup> (indometacina), Clinoril<sup>®</sup> (sulindac), Tolectin<sup>®</sup> (tolmetina), Lodine<sup>®</sup> (etodolac), Toradol<sup>®</sup> (ketorolac), Daypro<sup>®</sup> (oxaprozina) y similares.
- Los inhibidores de PDGFR incluyen CP-673451, CP-868596 y similares.
- 20 Los agentes quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, Eloxatin<sup>®</sup> (oxaliplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, Paraplatin<sup>®</sup> (carboplatino), picoplatino, satraplatino y similares.
- Los inhibidores de cinasa tipo polo incluyen BI-2536 y similares.
- Los inhibidores de la fosfoinositida-3 cinasa incluyen wortmanina, LY-294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.
- 25 Los análogos de tromboespondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.
- Los inhibidores de VEGFR incluyen Avastin<sup>®</sup> (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, Angiozyme<sup>®</sup> (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO) y Chiron (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547632, IM-862, Macugen<sup>®</sup> (pegaptanib), Nexavar<sup>®</sup> (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787 o ZK-222584), Sutent<sup>®</sup> (sunitinib o SU-11248), VEGF trap, Zactima<sup>®</sup> (vandetanib o ZD-6474) y similares.
- 30 Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes tales como aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, Adriamycin<sup>®</sup> (doxorubicina), Bleomoxane<sup>®</sup> (bleomicina), daunorrubicina, Caelyx<sup>®</sup> y Myocet<sup>®</sup> (doxorubicina liposomal), elsamitricina, epirubicina, glarrubicin, idarrubicina, mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, estimalamer, estreptozocina, Valstar<sup>®</sup> (valubicina), zinostatina y similares.
- 35 Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarín, belotecán, BN-80915, Camptosar<sup>®</sup> (hidrocloruro de irinotecán), camptotecina, Cardioxane<sup>®</sup> (dexrazoxano), diflomotecán, edotecarina, Ellence<sup>®</sup> y Pharmorubicin<sup>®</sup> (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxi-camptotecina, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecín, pirarbutín, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecán y similares.
- 40 Los anticuerpos incluyen Avastin<sup>®</sup> (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, Eribix<sup>®</sup> (cetuximab), Humax-CD4<sup>®</sup> (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, Panorex<sup>®</sup> (edrecolomab), Rencarex<sup>®</sup> (WX G250), Rituxan<sup>®</sup> (rituximab), ticilimumab, trastuzumab, anticuerpos de CD20 tipos I y II, y similares.
- 45 Las terapias hormonales incluyen Arimidex<sup>®</sup> (anastrozol), Aromasin<sup>®</sup> (exemestano), arzoxifeno, Casodex<sup>®</sup> (bicalutamida), Cetrotide<sup>®</sup> (cetorelix), degarelix, deslorelina, Desopan<sup>®</sup> (trilostano), dexametasona, Drogenil<sup>®</sup> (flutamida), Evista<sup>®</sup> (raloxifeno), Afema<sup>®</sup> (fadrozol), Fareston<sup>®</sup> (toremifeno), Faslodex<sup>®</sup> (fulvestrant), Femara<sup>®</sup> (letrozol), formestano, glucocorticoides, Hectorol<sup>®</sup> (doxercalciferol), Renagel<sup>®</sup> (carbonato de sevelamer), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, Megace<sup>®</sup> (megestrol), Mifeprex<sup>®</sup> (mifepristona), Nilandron<sup>®</sup> (nilutamida), tamoxifeno que incluye Nolvadex<sup>®</sup> (cittrato de tamoxifeno), Plenaxis<sup>®</sup> (abarelix), prednisona, Propecia<sup>®</sup> (finasterida), rilostano, Suprefact<sup>®</sup> (buserelina), hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) que incluye Trelstar<sup>®</sup> (triptorelina), histrelina que incluye Vantas<sup>®</sup> (implante de histrelina), Modrastane<sup>®</sup> (trilostano), Zoladex<sup>®</sup> (goserelina) y similares.
- 50

Los deltoideos y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089 o CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, Panretin® (alitretinoína), tretinoína que incluye Atragen® (tretinoína liposomal), Targretin® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888, olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.

5 Los alcaloides vegetales incluyen vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

Los inhibidores del proteasoma incluyen Velcade® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

Ejemplos de productos inmunológicos incluyen interferones y otros agentes que potencian la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, Actimmune® (interferón gamma-1b), interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen Alfaferona (IFN-α), BAM-002 (glutatión oxidado), Beromun® (tasonermina), Bexxar® (tositumomab), Campath® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno de linfocitos citotóxicos 4), dacarbazina, denileucina, epratuzumab, Granocyte® (lenograstim), lentinán, interferón leucocitario alfa, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicina), Neupogen® (filgrastim), OncoVAC-CL, OvaRex® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), Provenge® (sipuleucel-T), sargamostim, sizofirán, teceleucina, Theracys® (BCG o bacilo de Calmette-Guerin), ubenimex, Virulizin® (inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Sustancia Específica de Maruyama o SSM), WF-10 (tetraclorodecaóxido o TCDO), Proleukin® (aldesleucina), Zedaxin® (timalfasina), Zenapax® (dactiluzumab), Zevalin® (90Y-ibritumomab tiuxetano) y similares.

Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de organismos vivos o respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células tisulares para dirigirlas hacia una actividad antitumoral, e incluyen creстина, lentinán, sizofirán, picibanilo, PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (arabinósido de citosina, ara C o arabinósido C), doxifluridina, Fludara® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, Gemzar® (gemcitabina), Tomudex® (raltitrexed), triacetiluridina, Troxatyl® (troxacitabina) y similares.

25 Los análogos de la purina incluyen Lanvis® (tioguanina), Purinethol® (mercaptopurina) y similares.

Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS-247550), paclitaxel, Taxotere® (docetaxel), larotaxel (PNU-100940, RPR-109881 o XRP- 9881), patupilona, vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

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

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

Adicional o alternativamente, una composición que comprende la Forma I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X de las sales cristalinas de dihidrógeno citrato o la Forma II de hidrógeno citrato cristalina de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea (o preparada para usar como API) se puede administrar en terapia de combinación con uno o varios agentes quimioterapéuticos o antitumorales seleccionados entre Abraxane® (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de farnesil transferasa), Advexin® (vacuna para Ad5CMV-p53 o contusogene ladenovec), Altocor® o Mevacor® (lovastatina), Ampligen® (poli(I)-poli(C12U), un ARN sintético), Aptosyn® (exisulinda), Aredia® (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), Avage® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combretastatina), BEC2 (mitumomab), caquectina o caquequina (factor de necrosis tumoral), Canvaxin® (vacuna contra el melanoma), CeaVac® (vacuna contra el cáncer), Celeuk® (celmoleucina), histamina que incluye Ceplene® (dihidrocloruro de histamina), Cervarix® (vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) adsorbido en adyuvante AS04), CHOP (Cytoxan® (ciclofosfamida) + Adriamycin® (doxorubicina) + Oncovin® (vincristina) + prednisona), combretastatina A4P, Cypat® (ciproterona), DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de la toxina diférica fusionada a través de un enlazador His-Ala con el factor de crecimiento epidérmico humano), dacarbazina, dactinomomicina, Dimericine® (loción liposomal T4N5), ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecán), eniluracilo (etiniluracilo), escualamina que incluye Evizon® (lactato de escualamina), enzastaurina, EPO-906 (epotilona B), Gardasil® (vacuna recombinante tetravalente contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16, 18)), Gastrimmune®, Genasense® (oblimersen), GMK (vacuna de conjugado de gangliósidos), GVAX® (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxicarbamida, ácido ibandronico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), IL-13-exotoxina de pseudomonas, interferón-α, interferón-γ, Junovan® y Mepact® (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), Neovastat® (AE-941), Neutrexin® (trimetrexato glucu-

ronato), Nipent<sup>®</sup> (pentostatina), Onconase<sup>®</sup> (ranpirnasa, una enzima ribonucleasa), Oncophage<sup>®</sup> (vitespen, tratamiento de vacuna contra el melanoma), OncoVAX<sup>®</sup> (vacuna IL-2), Orathecin<sup>®</sup> (rubitecán), Osidem<sup>®</sup> (fármaco celular basado en anticuerpos), Ovarex<sup>®</sup> AcMo (anticuerpo monoclonal murino), nanopartículas de paclitaxel estabilizadas con albúmina, paclitaxel, Pandimex<sup>®</sup> (saponinas de aglicona de ginseng que comprenden 20(S)-protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)-protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, Panvac<sup>®</sup>-VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, peginterferón alfa (PEG interferón A), fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, Removab<sup>®</sup> (catumaxomab), Revlimid<sup>®</sup> (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), Somatuline<sup>®</sup> LA (lanreótida), Soriatane<sup>®</sup> (acitretina), estaurosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), Targretin<sup>®</sup> (bexaroteno), Taxoprexin<sup>®</sup> (ácido docosahexaenoico (DHA) + paclitaxel), Telcyta<sup>®</sup> (canfosfamida, TLK-286), Temodar<sup>®</sup> (temozolomida), tesmilifeno, tetrandrina, talidomida, Theratope<sup>®</sup> (vacuna STn-KLH), Thymitaq<sup>®</sup> (dihidrocloruro de nolatrexed), TNFerade<sup>®</sup> (adenovector: vehículo de ADN que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ), Tracleer<sup>®</sup> o Zavesca<sup>®</sup> (bosentán), TransMID-107R<sup>®</sup> (KSB-311, toxinas diftéricas), tretinoína (retina-A), Trisenox<sup>®</sup> (tríóxido de arsénico), Ukrain<sup>®</sup> (derivado de alcaloides de la planta celidonia mayor), Virulizin<sup>®</sup>, Vitaxin<sup>®</sup> (anticuerpo anti- $\alpha\text{v}\beta 3$ ), Xcytrin<sup>®</sup> (motexafin gadolinio), Xinlay<sup>®</sup> (atrasentán), Xyotax<sup>®</sup> (paclitaxel poliglumex), Yondelis<sup>®</sup> (trabectedina), ZD-6126 (N-acetil-colchicol-O-fosfato), Zinecard<sup>®</sup> (dexrazoxano), ácido zoledrónico, zorrubicina y similares.

En una realización, una composición que comprende la Forma I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X de las sales cristalinas de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea (o preparada para usar como API), se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que la requiere para tratar un cáncer.

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

Una composición que comprende la Forma I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, de las sales cristalinas de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea (o preparada para usar como API), se puede administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo requiere para tratar un síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de ovario.

Se describe en la presente un método para tratar el cáncer en un mamífero que comprende disolver la Forma I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, de las sales cristalinas de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en un disolvente farmacéuticamente aceptable o una mezcla de disolventes, y administrar la solución resultante en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que padece la enfermedad.

Se describe en la presente un método para tratar el cáncer en un mamífero que comprende dispersar la Forma I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X, de las sales cristalinas de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en un vehículo polímero farmacéuticamente aceptable, y administrar la dispersión sólida resultante en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que padece la enfermedad.

## 55 Ejemplos

Los ejemplos 1-2 que se refieren a las Formas I y II, respectivamente, son realizaciones de la invención. Los ejemplos 3-14 que se refieren a las Formas III, IV, V, VI, VII, VIII, IX y X son los ejemplos comparativos.

Los datos de la PXRD se recogieron usando un difractor G3000 (Inel Corp., Artenay, Francia) equipado con un detector sensible a la posición curva y una óptica de rayos paralelos. El difractor se operó con un tubo anódico

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

#### Ejemplo 1

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

Se suspendieron sólidos de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea como base libre (100 mg) en una mezcla de THF/agua (80/20 v/v, 500 µL). Se recogieron los sólidos después de una equilibración de tres días en condiciones ambientales mediante filtración con centrifuga.

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

Posición del Pico (° 2θ)
6.136
9.363
10.696
11.684
12.280
13.297
16.321
16.543
16.966
18.474
19.538
21.217
21.498
22.177
23.137
23.456
23.684
24.001

#### Ejemplo 2

- 20 Preparación de la Forma II de dihidrógeno de tartrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

Se disolvió L-bitartrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólido (30 mg) en una mezcla de THF/agua (80/20 v/v, 500 µL). Se observaron cristales únicos después de equilibrar en condiciones ambientales durante seis semanas.

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

Posición del Pico (° 2θ)
6.205
8.879

Posición del Pico (° 2θ)
10.277
10.644
11.958
12.436
12.763
15.933
18.479
19.181
20.581
21.155
21.382
21.745
22.504
22.861
23.855
24.500
24.916

### Ejemplo 3

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

5 Se suspendió N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólida como base libre (27 mg) en 2-propanol (750 µL) a 40 °C con agitación magnética. Se diluyó ácido clorhídrico (60 µL, 1 N) con 2-propanol (250 µL). A continuación la solución de ácido clorhídrico se añadió lentamente a la suspensión de la base libre A-968660 a 40 °C con agitación magnética. Se observó cristalización poco después de finalizar la adición de la solución de HCl. Se recogió el sólido mediante filtración con centrifuga.

10

### Ejemplo 4

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

15 Se suspendió N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólida como base libre (126 mg) en 2-propanol (2.0 mL) a 40 °C con agitación magnética. Se diluyó ácido clorhídrico (284 µL, 1 N) con 2-propanol (216 µL). A continuación la solución de ácido clorhídrico se añadió lentamente a la suspensión de la base libre A-968660 a 40 °C con agitación magnética. Se observó cristalización poco después de finalizar la adición de la solución de HCl. Se recogió el sólido mediante filtración con centrifuga.

### Ejemplo 5

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

20 Se suspendió N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólida como base libre (89 mg) en etanol (2.5 mL) a 40 °C con agitación magnética. Se diluyó ácido clorhídrico (380 µL, 1 N) con agua (620 µL). La solución de ácido clorhídrico se añadió lentamente a la suspensión de la base libre A-968660 a 40 °C con agitación magnética. Se observó cristalización poco después de finalizar la adición de la solución de HCl. Se recogió el sólido mediante filtración con centrifuga.

25

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

Posición del Pico (° 2θ)
5.804
6.358
7.995
9.714
10.222
13.630
16.664
18.691
19.493
19.766
21.590
22.345
22.755

Ejemplo 6Preparación de la Forma IV de mesilato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

- 5 Se suspendió N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólida como base libre (26 mg) en dimetilformamida (125 µL) a 40 °C con agitación magnética. Se añadió lentamente ácido metanosulfónico (59 µL, 1 M) a la suspensión de la base libre A-968660 a 40 °C con agitación magnética. Se obtuvo una solución transparente después de la adición de ácido metanosulfónico. A continuación se añadió acetónitrilo (150 µL) a la solución transparente a 40 °C con agitación magnética. Se observó una precipitación amorfa poco después de finalizar la adición de la solución de ácido. Se calentó la suspensión amorfa a 80 °C para obtener una solución transparente y a continuación se enfrió espontáneamente hasta temperatura ambiente. Se observó cristalización poco después del enfriamiento. Se recogió el sólido mediante filtración con centrifuga.

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

- 15 Se suspendió N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólida como base libre (26 mg) en acetato de etilo (100 µL) a 40 °C con agitación magnética. Se añadió lentamente ácido metanosulfónico (6.6 µL, 4 M) a la suspensión de la base libre A-968660 a 40 °C con agitación magnética. Precipitó material amorfo tras la adición de la solución de ácido. Se añadió más acetato de etilo (250 µL) y la suspensión se agitó a 40 °C durante 30 minutos. Se recogió el sólido mediante filtración con centrifuga.

Ejemplo 8Preparación de la Forma IV de mesilato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

- 25 Se suspendió N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólida como base libre (71 mg) en acetato de etilo (1.0 mL) a 45 °C con agitación magnética. Se añadió lentamente ácido metanosulfónico (36 µL, 4 M) a la suspensión de la base libre A-968660 a 40 °C con agitación magnética. Precipitó material amorfo tras la adición de la solución de ácido. La suspensión se agitó a 40 °C durante toda la noche. Se recogió el sólido mediante filtración con centrifuga.

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

Posición del Pico (° 2θ)
5.37
7.399
10.687

Posición del Pico (° 2θ)
11.921
14.311
16.043
18.017
18.385
18.784
20.416
21.195

#### Ejemplo 9

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

5

Se preparó una solución saturada de ácido L-tartárico a 25 °C disolviendo ácido tartárico en una mezcla de THF/agua 85/15 v/v. Esta solución (2 mL) se calentó a 65 °C. A continuación se añadieron aproximadamente 200 mg de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólida como base libre, la cual se disolvió fácilmente. El L-bitartrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea cristalizó en los siguientes 30 minutos a partir de esta solución transparente. A continuación se diluyó la pasta con la solución saturada (a 25 °C) de ácido L-tartárico y se enfrió a temperatura ambiente. Se siguió agitando la pasta durante toda la noche y se aislaron los sólidos mediante filtración. Los sólidos filtrados se lavaron con una mezcla 85/15 v/v de THF/agua para eliminar el exceso de ácido L-tartárico y a continuación se secaron en el horno a 45 °C.

10

15 Tabla 5. Lista de picos de PXRD: Forma V de mesilato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

Posición del pico (° 2θ)
2.696
3.038
3.796
5.641
6.579
7.615
16.124
16.553
18.678
19.095
19.826
21.807
22.998
23.576

#### Ejemplo 10

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

20

Se preparó una solución saturada de ácido malónico a 25 °C disolviendo ácido malónico en una mezcla de THF/agua 85/15 v/v. Esta solución (2 mL) se calentó a 65 °C. A continuación se añadieron aproximadamente 250 mg

de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólida como base libre. En los siguientes 10 minutos se formó una solución transparente. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se siguió agitando durante toda la noche. Los sólidos cristalizaron durante el periodo nocturno. Se aislaron mediante filtración y a continuación se lavaron con una mezcla de THF/agua 85/15 v/v para eliminar el exceso de ácido malónico y a continuación se secaron en el horno a 45 °C.

Tabla 6. Lista de picos de PXRD: Forma VI de bimalonato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

Posición del pico (° 2θ)
6.096
8.716
10.674
11.250
13.084
15.273
15.755
17.461
18.269
18.770
19.416

#### Ejemplo 11

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

Se preparó una solución saturada de ácido ascórbico a 25 °C disolviendo ácido ascórbico en una mezcla de THF/agua 85/15 v/v. Esta solución (2 mL) se calentó a 65 °C. A continuación se añadieron aproximadamente 250 mg de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólida como base libre. En los siguientes 10 minutos se formó una solución transparente. La solución se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos comenzaron a cristalizar a 45 °C durante el proceso de enfriamiento. La suspensión se agitó durante toda la noche antes de aislar los sólidos mediante filtración. Estos se lavaron con una mezcla de THF/agua 85/15 v/v para eliminar el exceso de ácido ascórbico y a continuación se secaron en el horno a 45 °C.

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

Posición del pico (° 2θ)
4.651
5.203
6.986
9.086
9.660
10.402
13.964
16.011
17.435
18.833
20.930
22.521
22.797
24.128

Ejemplo 12Preparación de la Forma VIII de maleato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

- 5 Se suspendió N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólida como base libre (27 mg) en dimetilformamida (125  $\mu$ L) a 40 °C con agitación magnética. A continuación se añadió lentamente la solución de ácido maleico (120  $\mu$ L, 0.5 M) a la suspensión de la base libre A-968660 a 50 °C con agitación magnética. Se observó cristalización tras finalizar la adición de la solución de ácido. Se recogió el sólido mediante filtración con centrifuga.
- 10 Tabla 8. Lista de picos de PXRD: Forma VIII de maleato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

Posición del pico (° 2 $\theta$ )
4.998
8.103
9.302
9.996
11.113
12.223
13.668
15.233
16.851
18.372
19.790
23.634

Ejemplo 13Preparación de la Forma IX de sulfato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

- 15 Se suspendió N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólida como base libre (15 mg) en 2-propanol (150  $\mu$ L). Se añadió una solución de ácido sulfúrico (98%, 4  $\mu$ L) a la suspensión. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 días. Se recogieron los sólidos mediante filtración con centrifuga.
- 20 Tabla 9. Lista de picos de PXRD: Forma IX de sulfato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

Posición del pico (° 2 $\theta$ )
3.848
5.619
6.704
6.906
7.673
11.230
11.533
12.986
16.868
17.418

## Ejemplo 14

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

- 5 Se suspendió N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólida como base libre (18 mg) en 2-propanol (150  $\mu$ L). Se añadió una solución de ácido fosfórico (85%, 5  $\mu$ L) a la suspensión. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 días. Se recogieron los sólidos mediante filtración con centrifuga.

Tabla 10. Lista de picos de PXRD: Forma X de fosfato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

Posición del Pico ( $^{\circ}$ 2 $\theta$ )
5.854
6.567
6.911
13.838
17.646
18.736
19.121
20.850

## REIVINDICACIONES

1. El compuesto malonato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida.
- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde la forma cristalina es la Forma I, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una o más cualesquiera de las siguientes posiciones: 6.14, 10.70, 19.54, 21.22, 23.14, 24.00° 2 $\theta$ ,  $\pm$  0.2° 2 $\theta$ .
3. El compuesto de la reivindicación 2, donde la forma cristalina es la Forma I, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en cada una de dichas posiciones.
- 10 4. El compuesto de la reivindicación 2, donde la forma cristalina es la Forma I, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en cada una de dichas posiciones: 6.14, 9.36, 10.70, 11.68, 12.28, 13.30, 16.32, 16.54, 16.97, 18.47, 19.54, 21.22, 21.50, 23.14, 23.46, 23.68, 24.00° 2 $\theta$ ,  $\pm$  0.2° 2 $\theta$ .
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la forma cristalina es un tetrahidrato.
6. El compuesto L-tartrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida.
- 15 7. El compuesto de la reivindicación 6 en una forma cristalina sólida, donde la forma cristalina es la Forma II, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una o más cualesquiera de las siguientes posiciones: 6.21, 8.88, 10.28, 10.64, 19.18, 20.58, 21.16, 21.38, 21.75, 22.50, 22.86, 23.86, 24.50, 24.92° 2 $\theta$ ,  $\pm$  0.2° 2 $\theta$ .
8. El compuesto de la reivindicación 7, donde la forma cristalina es la Forma II, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en cada una de dichas posiciones.
- 20 9. El compuesto de la reivindicación 7, donde la forma cristalina es la Forma II, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en cada una de dichas posiciones: 6.21, 8.88, 10.28, 10.64, 11.96, 12.44, 12.76, 15.93, 18.48, 19.18, 20.58, 21.16, 21.38, 21.75, 22.50, 22.86, 23.86, 24.50, 24.92° 2 $\theta$ ,  $\pm$  0.2° 2 $\theta$ .
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 6-9, donde la forma cristalina es un tetrahidrato.
- 25 11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
12. Un proceso para preparar malonato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, donde la forma cristalina es la Forma I de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende:
  - 30 a) proporcionar una mezcla que comprende (i) bimalonato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólido, agua y tetrahidrofurano;
  - b) provocar que la Forma I cristalina del malonato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea se forme en la mezcla;
  - c) aislar el malonato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, donde la forma cristalina es la Forma I.
- 35 13. Un proceso para preparar L-tartrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, donde la forma cristalina es la Forma II de cualquiera de las reivindicaciones 6-10, que comprende:
  - a) proporcionar una mezcla que comprende (i) L-bitartrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea sólido, agua y tetrahidrofurano;
  - 40 b) provocar que la Forma II cristalina del L-tartrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea se forme en la mezcla;
  - c) aislar el L-tartrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, donde la forma cristalina es la Forma II.
- 45 14. Un compuesto o composición farmacéutica para su uso en un método para tratar el cáncer en un mamífero que tiene la enfermedad, donde dicho compuesto es malonato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, donde la forma cristalina es la Forma I, caracterizado al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una o más cualesquiera de las siguientes posiciones: 6.14, 10.70, 19.54, 21.22, 23.14, 24.00° 2 $\theta$ ,  $\pm$  0.2° 2 $\theta$ , y dicha composición farmacéutica comprende malonato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea
  - 50 en una forma cristalina sólida, donde la forma cristalina es la Forma I, caracterizada al menos por un pico de difrac-

ción de rayos X en polvo en una o más cualesquiera de las siguientes posiciones: 6.14, 10.70, 19.54, 21.22, 23.14, 24.00° 2 $\theta$ ,  $\pm$  0.2° 2  $\theta$  y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 15. Un compuesto o composición farmacéutica para su uso en un método para tratar el cáncer en un mamífero que tiene la enfermedad, donde dicho compuesto es L-tartrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, donde la forma cristalina es la Forma II, caracterizada al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una o más de las siguientes posiciones: 6.21, 8.88, 10.28, 10.64, 19.18, 20.58, 21.16, 21.38, 21.75, 22.50, 22.86, 23.86, 24.50, 24.92° 2 $\theta$ ,  $\pm$  0.2° 2 $\theta$ , y dicha composición farmacéutica comprende L-tartrato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea en una forma cristalina sólida, donde la forma cristalina es la Forma II, caracterizada al menos por un pico de difracción de rayos X en polvo en una o más cualesquiera de las siguientes posiciones: 86.21, 8.88, 10.28, 10.64, 19.18, 20.58, 21.16, 21.38, 21.75, 22.50, 22.86, 23.86, 24.50, 24.92° 2 $\theta$ ,  $\pm$  0.2° 2 $\theta$  y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 16. El compuesto o composición de la reivindicación 14 o 15 para su uso en un método para tratar el cáncer en un mamífero, donde dicho compuesto o composición farmacéutica se administra por vía oral, parenteral, sublingual, bucal, intranasal, pulmonar, tópica, transdérmica, intradérmica, ocular, ótica, rectal, vaginal, intragástrica, intracraneal, intrasinovial o intraarticular.

15 17. El compuesto o composición de la reivindicación 14 o 15 para su uso en un método para tratar el cáncer en un mamífero, donde el cáncer es el síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas o cáncer de ovario.

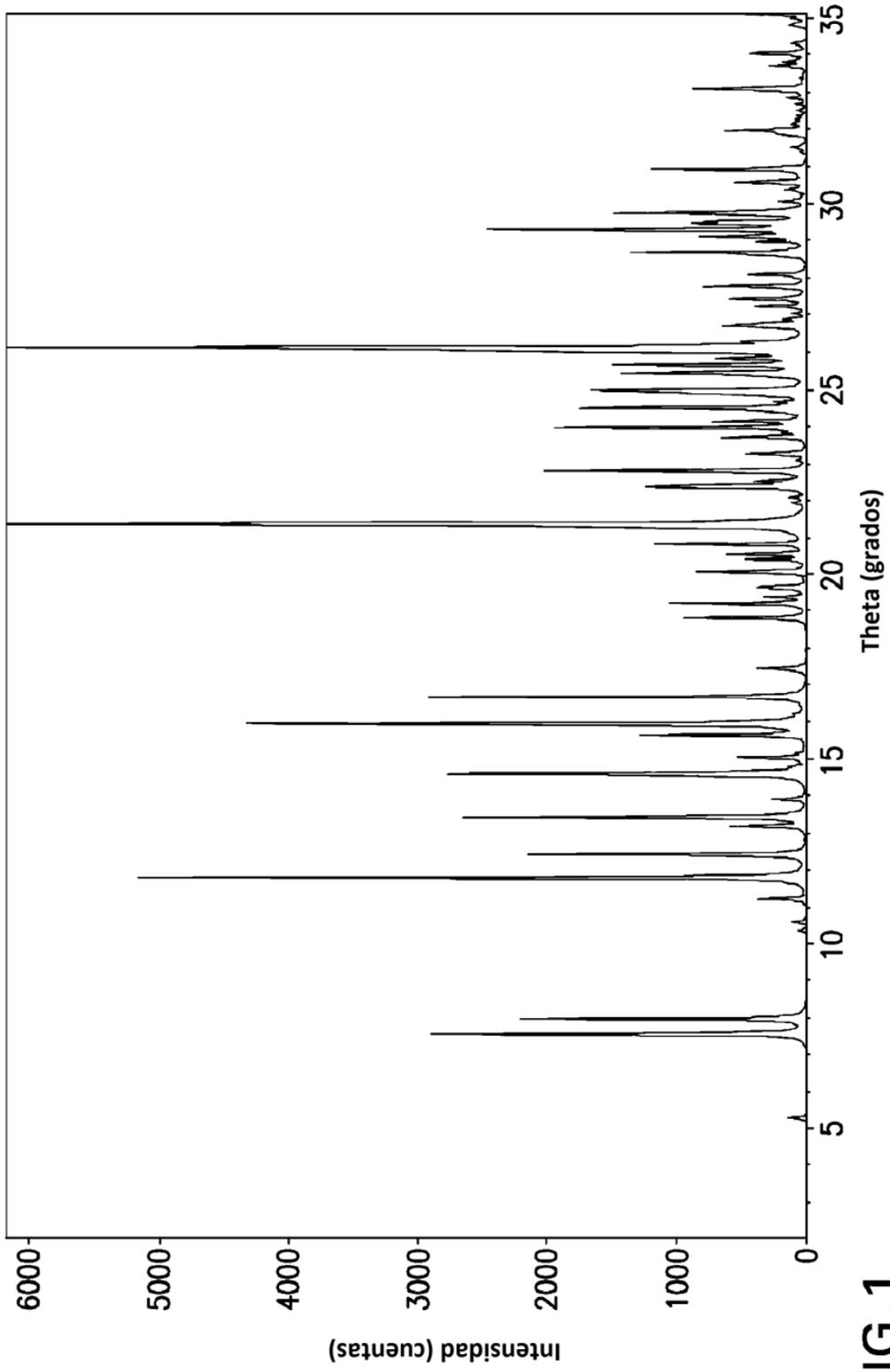


FIG.1

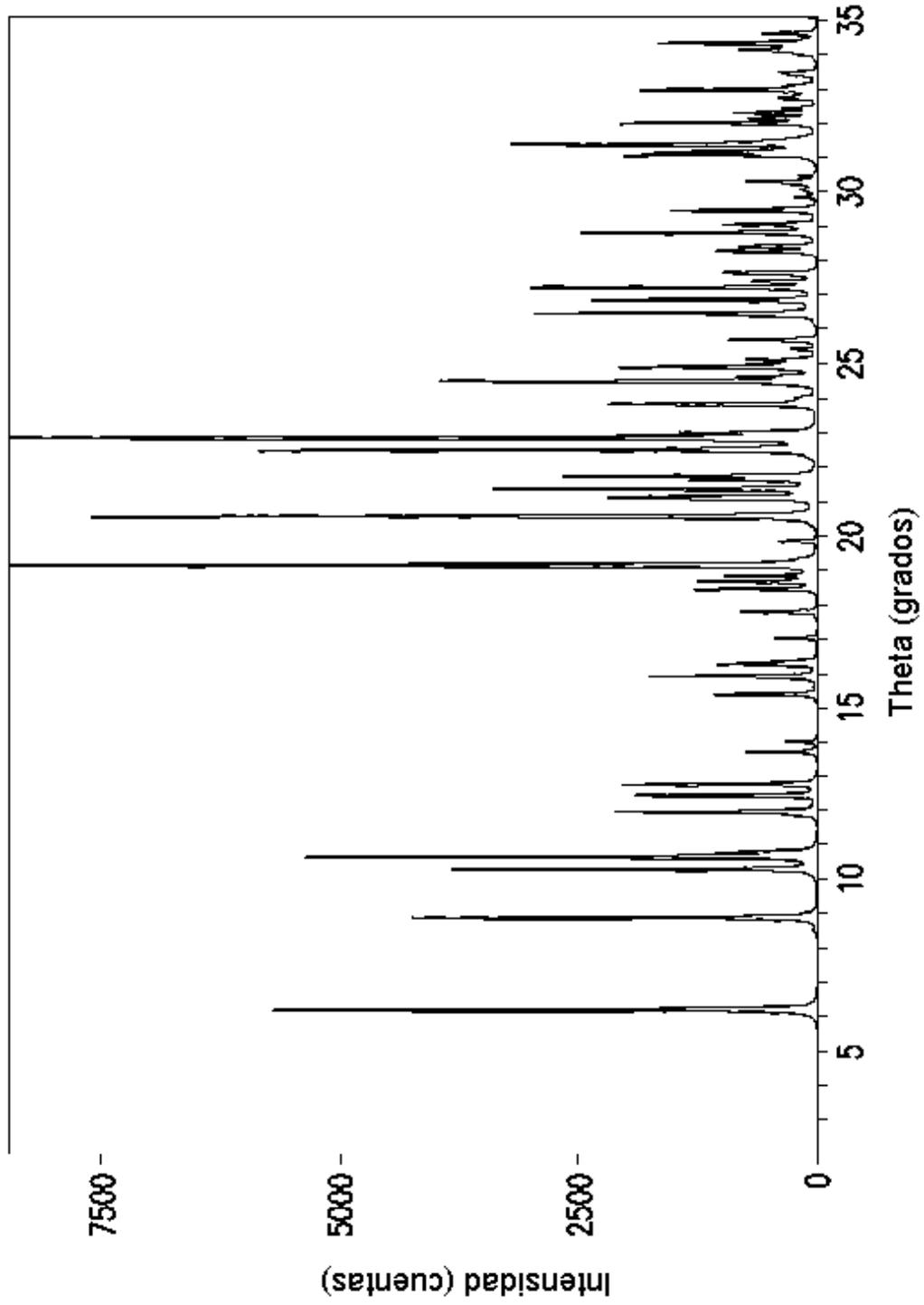
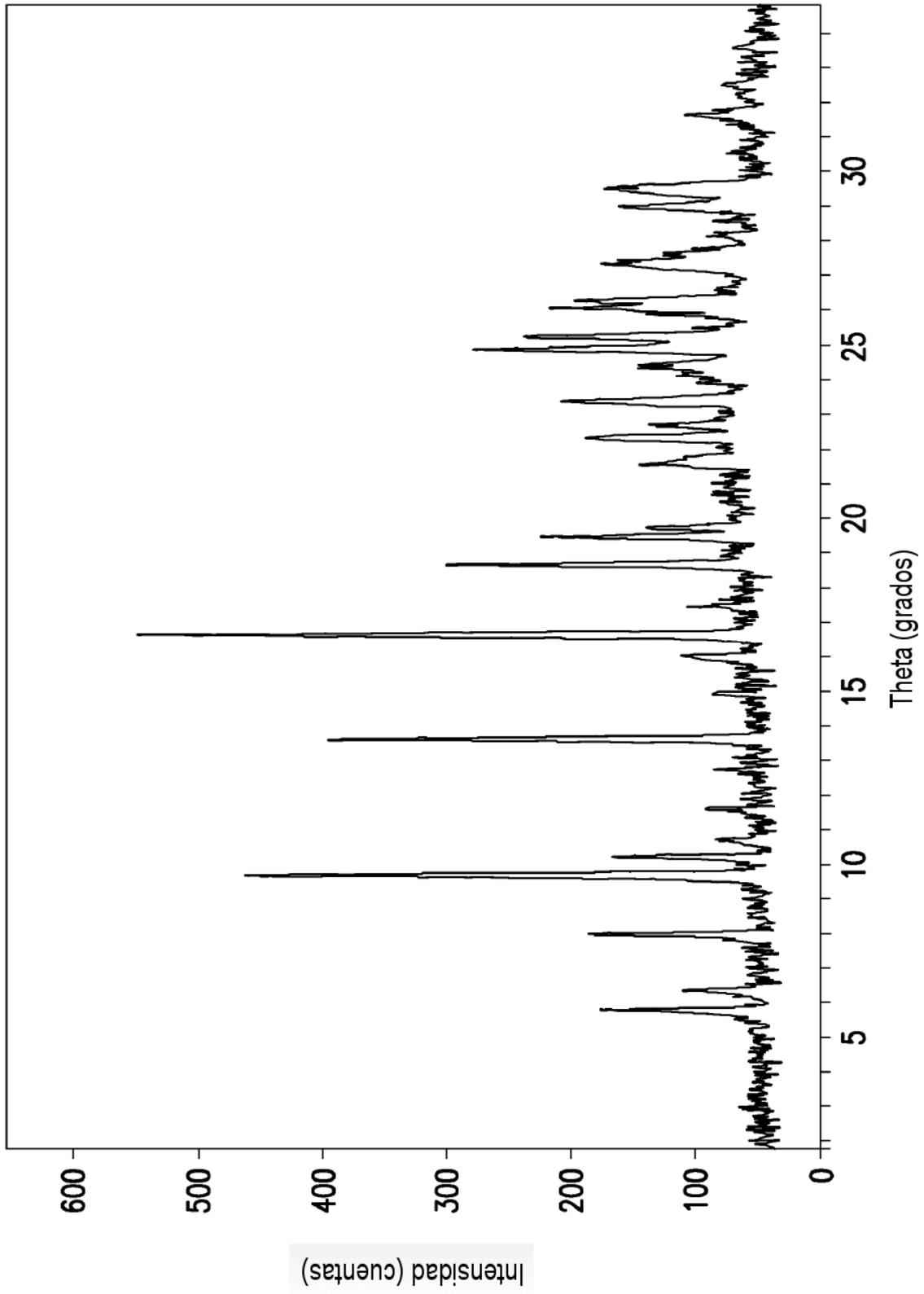
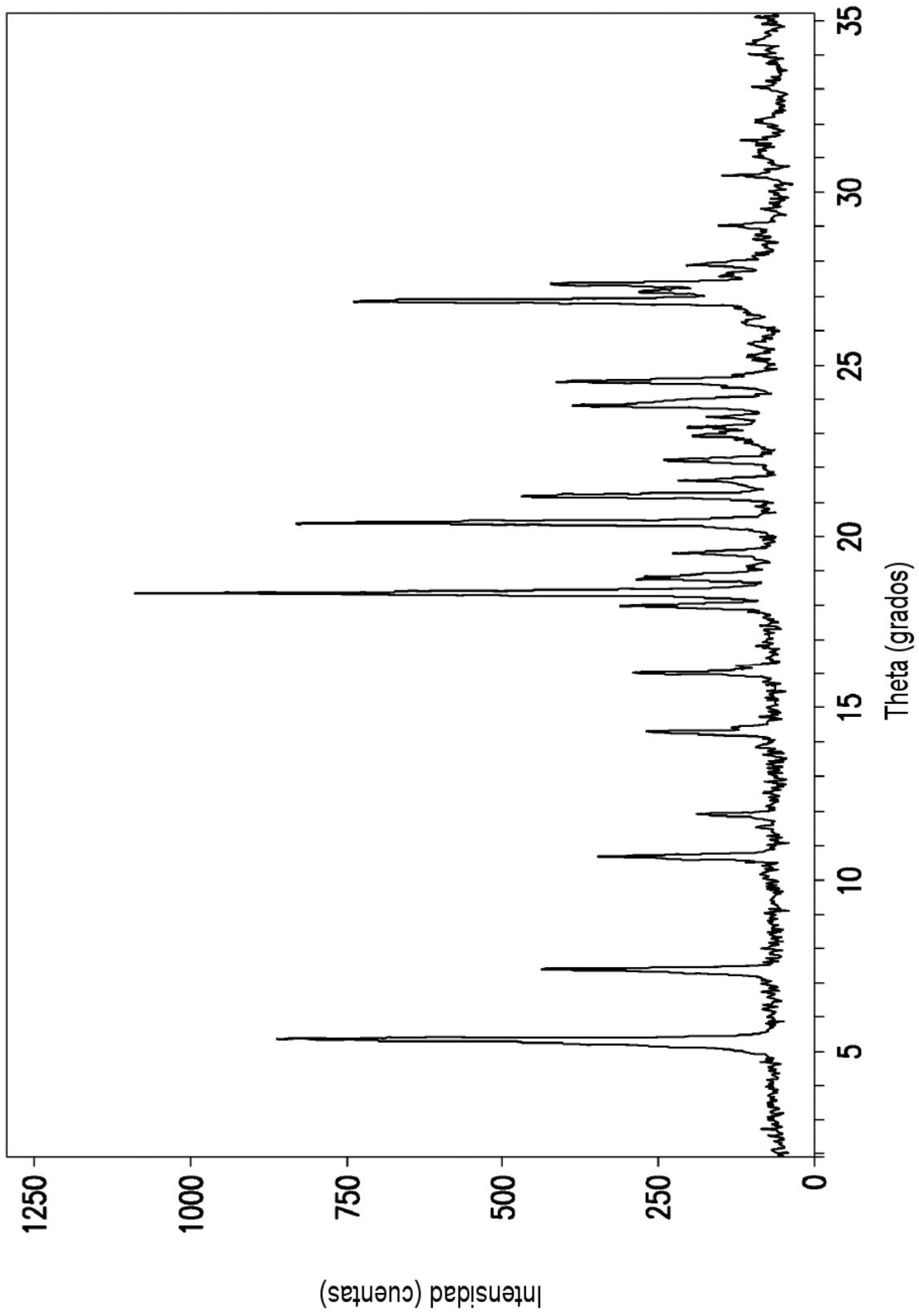


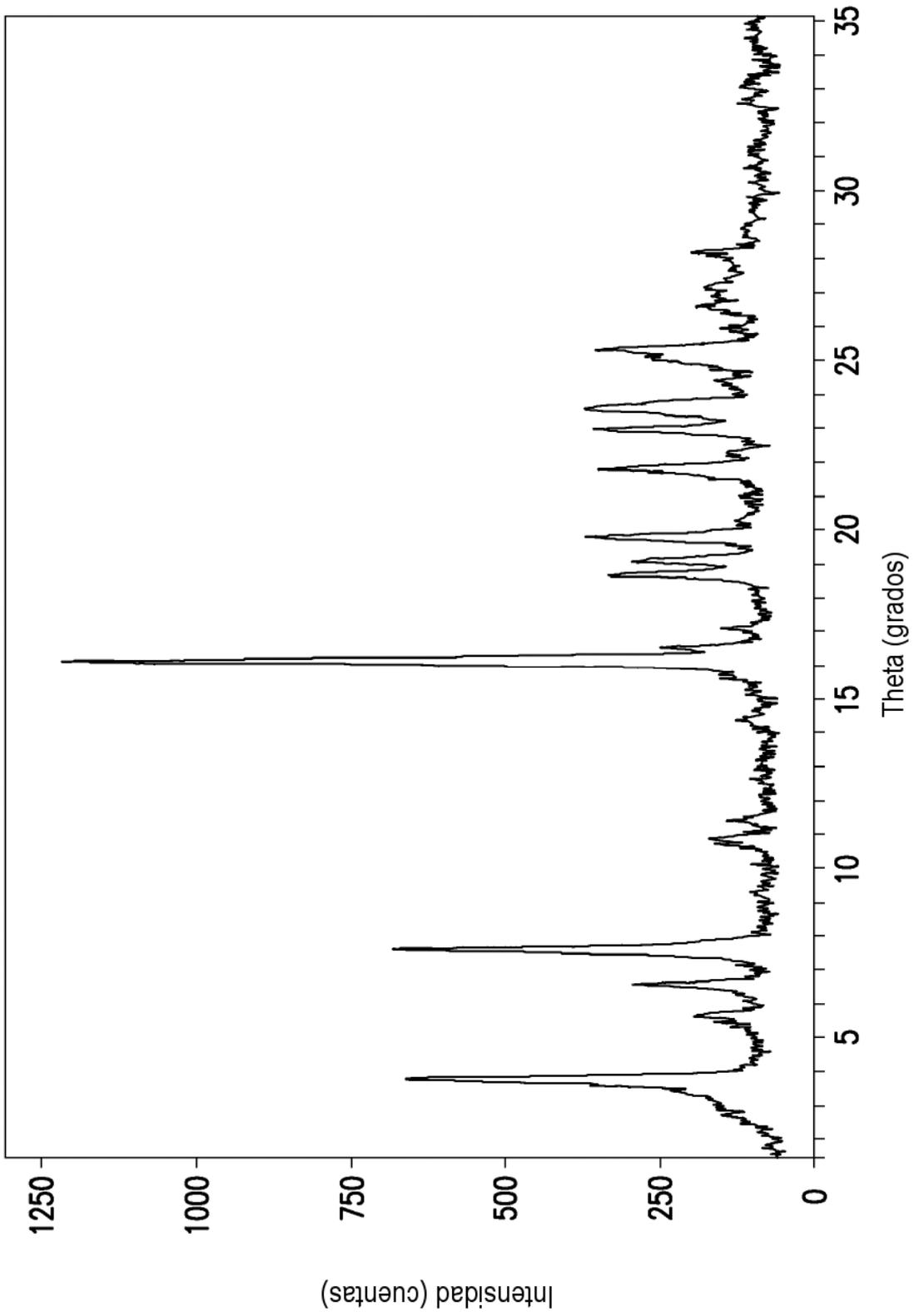
FIG.2



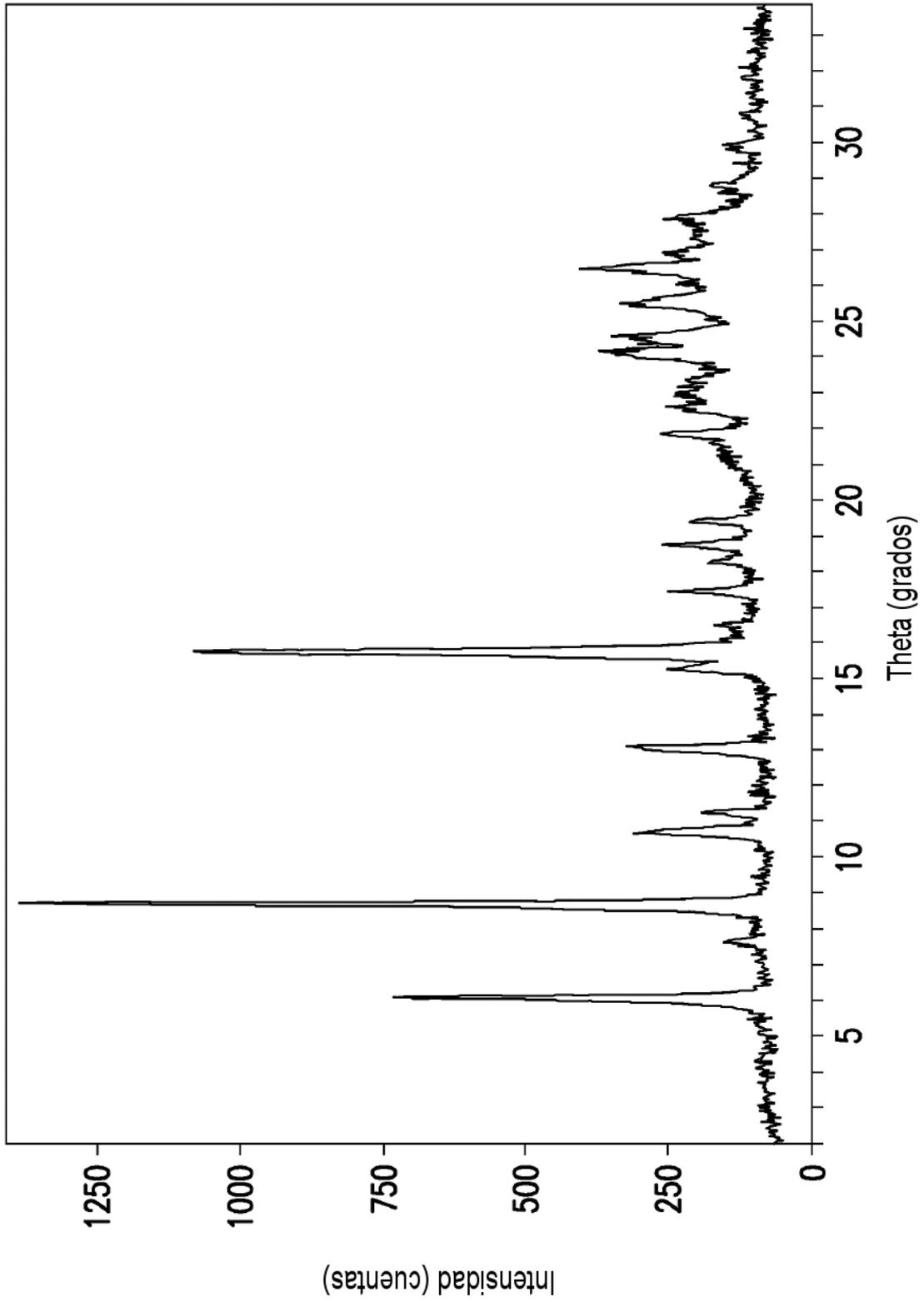
**FIG.3**



**FIG.4**



**FIG.5**



**FIG.6**

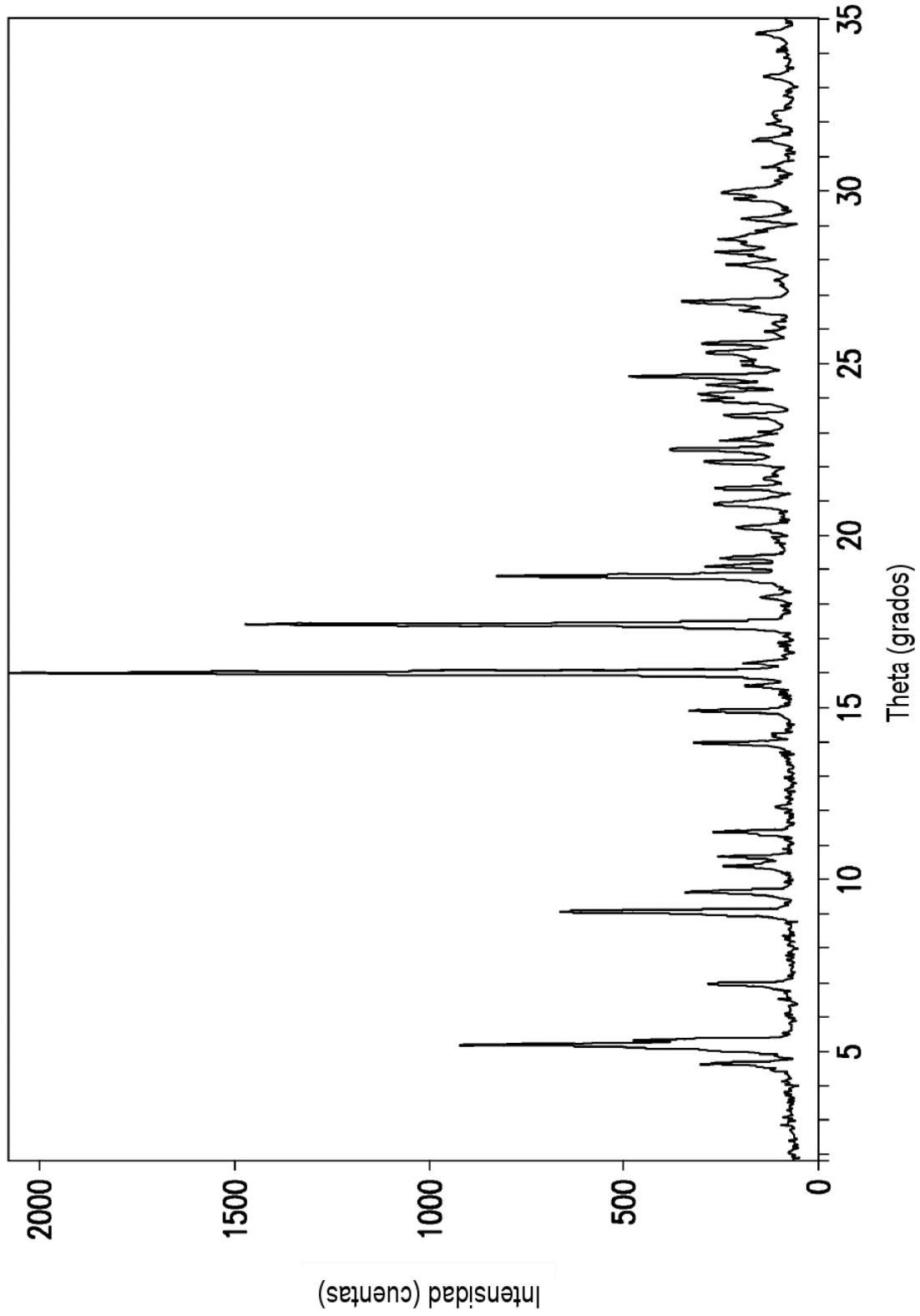
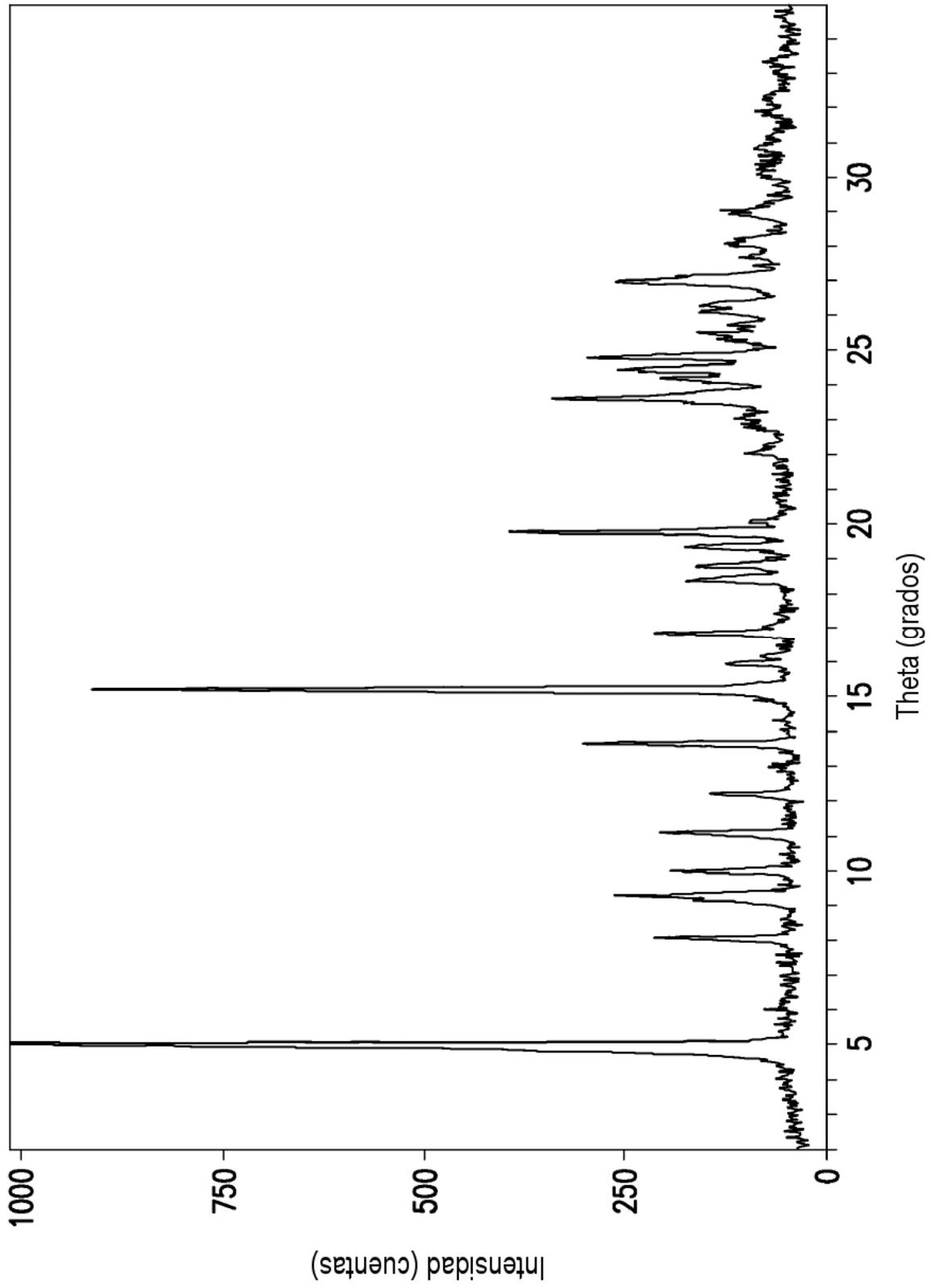
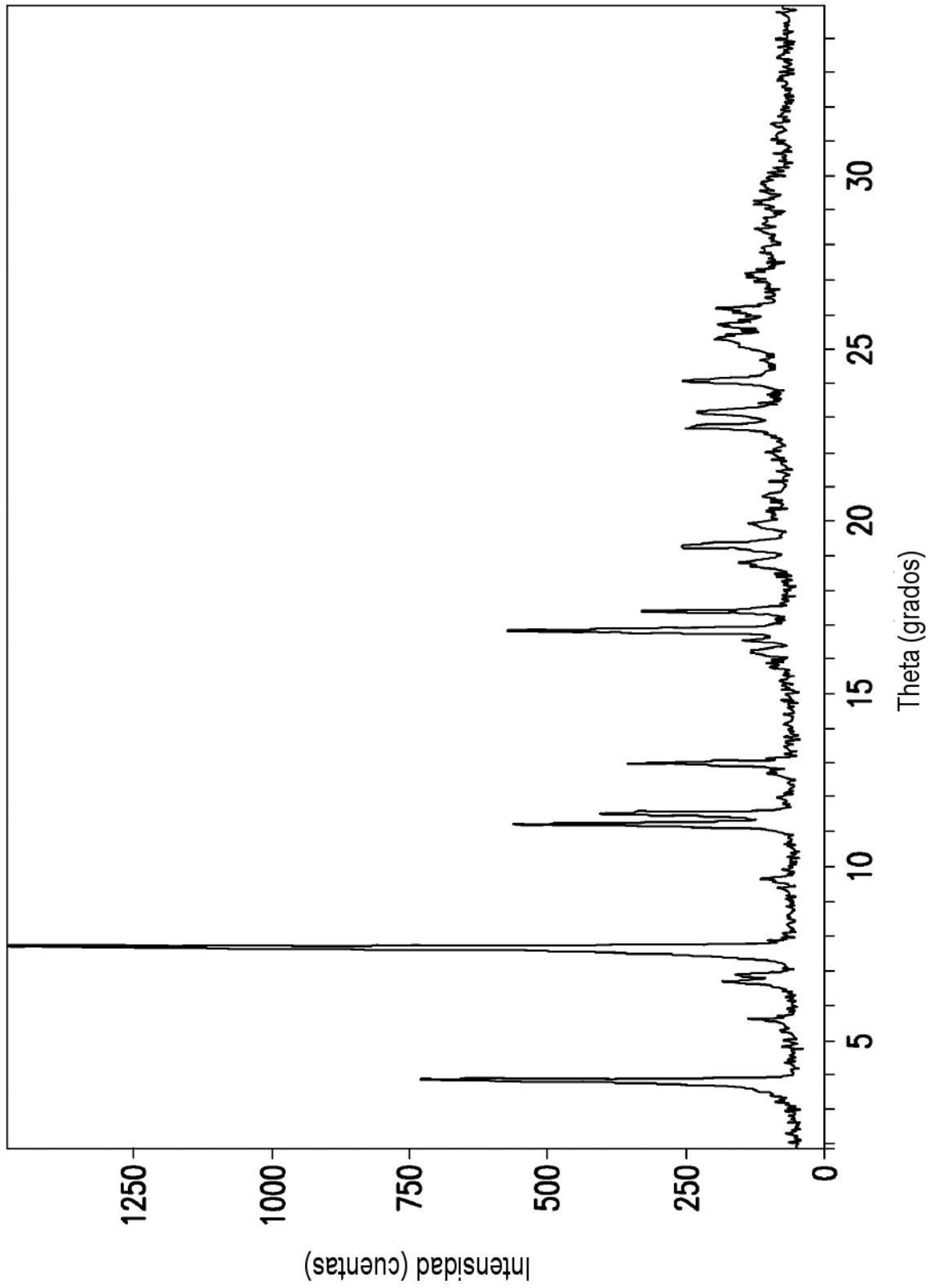


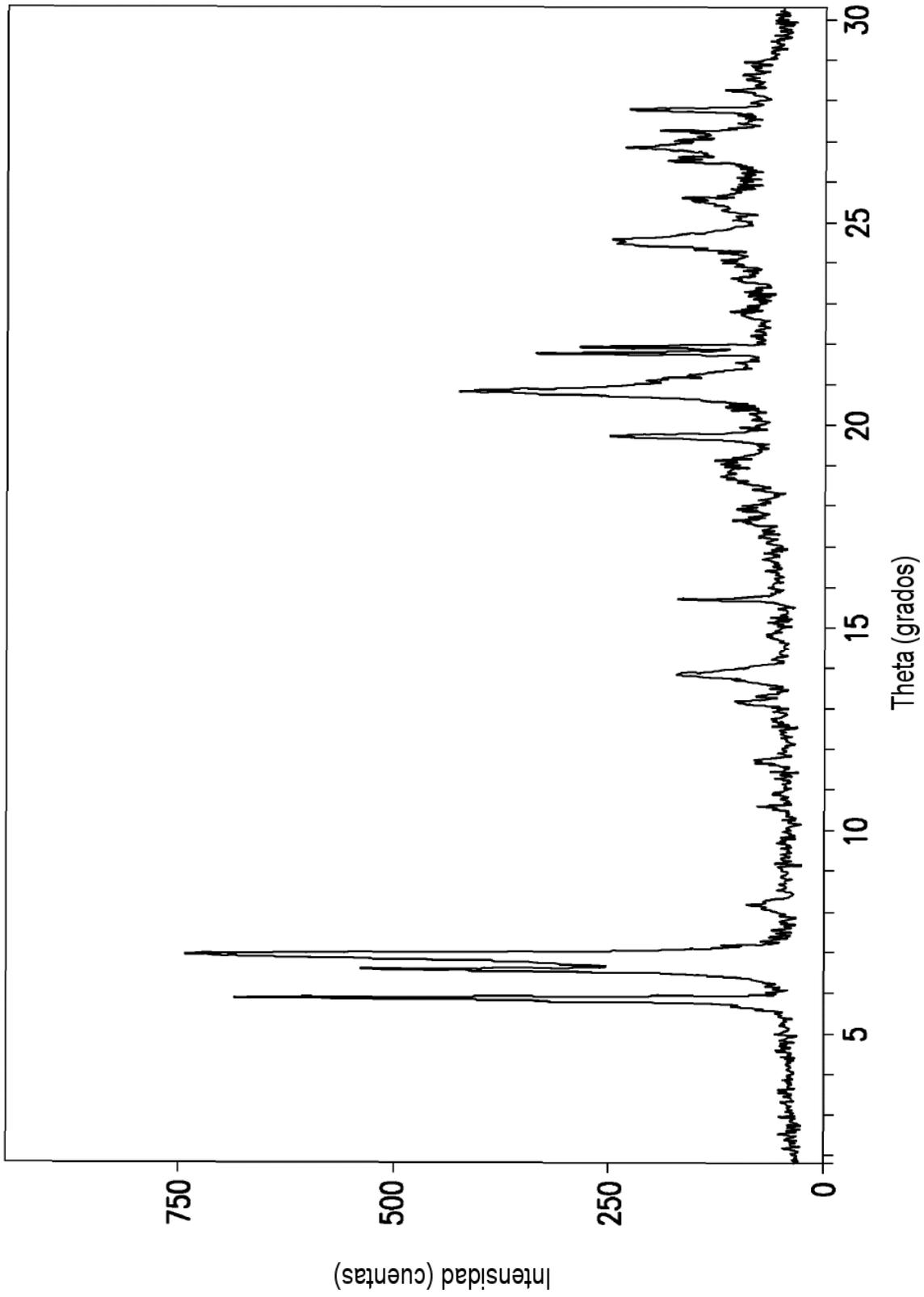
FIG.7



**FIG.8**



**FIG.9**



**FIG.10**