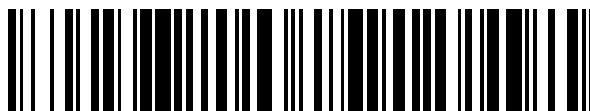


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 081**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2008** **E 08837011 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015** **EP 2217603**

54 Título: **Forma cristalina 2 de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida**

30 Prioridad:

12.10.2007 US 979654 P

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

02.03.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ZHU, GUIDONG

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 562 081 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

Forma cristalina 2 de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

Esta invención concierne a un procedimiento para fabricar 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida, a la que se hace referencia también en esta memoria como ABT-888, Forma Cristalina 2.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) tiene un papel esencial en la facilitación de la reparación del DNA, el control de la transcripción del RNA, la mediación de la muerte celular y la regulación de la respuesta inmune. Los inhibidores de PARP han demostrado eficacia en varios modelos de enfermedad, tales como, por ejemplo, 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (ABT-888) que ha demostrado limitar el crecimiento del tumor en animales que padecen tumores.

La cristalinidad de ABT-888 puede afectar, entre otras propiedades físicas y mecánicas, a su estabilidad, solubilidad, velocidad de disolución, dureza, compresibilidad y punto de fusión. Dado que la facilidad de fabricación y formulación de ABT-888 dependen de algunas, si no de la totalidad, de estas propiedades, existe necesidad en las técnicas químicas y terapéuticas de identificación de las formas cristalinas de ABT-88 y vías para fabricar éstas de manera reproducible.

25 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

FIG. 1 muestra un espectro teórico de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de ABT-888, Forma Cristalina 1.

FIG. 2 muestra un espectro PXRD experimental de ABT-888, Forma Cristalina 1.

FIG. 3 muestra el espectro infrarrojo (FT/IR) de ABT-888, Forma Cristalina 1.

FIG. 4 muestra el espectro Raman de ABT-888, Forma Cristalina 1.

FIG. 5 muestra el espectro PXRD teórico de ABT-888, Forma Cristalina 2.

FIG. 6 muestra el espectro PXRD experimental de ABT-888, Forma Cristalina 2.

FIG. 7 muestra el espectro Infrarrojo (FT/IR) de ABT-888, Forma Cristalina 2.

FIG. 8 muestra el espectro Raman de ABT-888, Forma Cristalina 2.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un proceso para preparación de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida en una forma cristalina sólida en el que la forma cristalina es la Forma 2, que, cuando se mide a 25°C con radiación a 1,54178 Å, se caracteriza por un patrón de difracción en polvo que tiene valores 2θ respectivos de 13,4°, 17,1°, 21,6°, 21,9°, 24,1°, 24,7°, 26,9°, 27,3°, 27,8°, 30,3°, 32,4° and 34,2° y esencialmente sin picos por debajo de 11,5°, que comprende: a) proporcionar una mixtura que comprende 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida y metanol, en donde la 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida está disuelta completamente en el metanol; y b) concentrar la mixtura a 35°C hasta que la 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida se seca hasta peso constante.

55 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

Esta descripción concierne al descubrimiento de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida, a la que se hace referencia también en esta memoria como ABT-888, Forma Cristalina 2, vías para fabricar la misma, vías para caracterizarla, composiciones que la contienen y se fabrican con ella, y métodos de tratamiento del cáncer que utilizan la misma. Debe entenderse que los términos "2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida" y "ABT-888" se utilizan de modo intercambiable.

Los términos "ABT-888" y "una ABT-888" sin indicio alguno de cristalinidad o con ausencia de cristalinidad asociada con ellos, como se utilizan en esta memoria, significan ABT-888 amorfa, una ABT-888 cristalina tal como ABT-888 Forma Cristalina 1 o ABT-888 Forma Cristalina 2, ABT-888 microcristalina, ABT-888 en solución, una forma semisólida, de cera o aceite de ABT-888, mixturas de las mismas y análogos.

Los términos "cristalino" y "microcristalino", como se utilizan en esta memoria, significan que tiene una disposición repetida regularmente de moléculas que se mantiene en una larga distancia o planos de caras externos.

- 5 El término "ABT-888 cristalina", como se utiliza en esta memoria, significa una ABT-888 cristalina particular, que incluye la ABT-888 cristalina de esta descripción, es decir ABT-888 Forma Cristalina 2.

10 El término "ABT-888 cristalina de esta invención", como se utiliza en esta memoria, significa una forma cristalina metaestable de ABT-888 a 25°C, es decir ABT-888 Forma Cristalina 2, que, cuando se mide a aproximadamente -100°C en el sistema cristalino trigonal y grupo espacial $P3_2$ con radiación a 0,7107 Å, se caracteriza por valores de parámetros de red a, b y c respectivos de 8,599 Å ± 0,002 Å, 8,599 Å ± 0,002 Å y 14,526 Å ± 0,006 Å y valores α , β y γ respectivos de 90°, 90°, y 120°, o que, cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación a 1,54178 Å se caracteriza por un patrón de difracción en polvo que tiene valores 2 θ respectivos de aproximadamente 13,4° (1,0,1), 17,1° (1,0,2), 21,6° (1,1,1), 21,9° (1,0,3), 24,1° (1,1,2), 24,7° (2,0,1), 26,9° (2,0,2), 27,3° (1,0,4), 27,8° (1,1,3), 30,3° (2,0,3), 32,4° (2,1,1), and 34,2° (2,1,2), y que carece esencialmente de picos por debajo de aproximadamente 11,5°, en donde las absorciones se muestran con sus valores Índice de Miller (h, k, l) correspondientes.

20 El término "amorfo", como se utiliza en esta memoria, significa una sustancia líquida sobreenfriada o un líquido viscoso que parece ser un sólido, pero que no tiene una disposición repetida regularmente de moléculas que se mantiene a larga distancia. Las sustancias amorfas no tienen puntos de fusión sino que en lugar de ello se reblandecen o fluyen por encima de cierta temperatura conocida como temperatura de transición vítrea.

25 El término "ABT-888 semisólido", como se utiliza en esta memoria, significa una combinación de ABT-888 y disolvente en un estado suficientemente gelatinoso para impedir el paso a través de una membrana o filtro semipermeable.

30 Debe entenderse que cuando las posiciones de los picos se utilizan adicionalmente para identificar una forma cristalina particular de un compuesto cuando se utilizan los parámetros de la celdilla unitaria del compuesto en combinación con él, una posición cualquiera de pico o combinación de posiciones de picos puede utilizarse para identificar ulteriormente la forma cristalina particular.

A no ser que se indique otra cosa, los porcentajes indicados en esta memoria son porcentajes peso/peso (p/p).

35 El término "disolvente", como se utiliza en esta memoria, significa un líquido en el cual un compuesto es soluble o parcialmente soluble en grado suficiente a una concentración dada para disolver o disolver parcialmente el compuesto.

40 El término "anti-disolvente", como se utiliza en esta memoria, significa un líquido en el cual un compuesto es suficientemente insoluble a una concentración dada para ser eficaz para precipitar dicho compuesto de una solución.

Los disolventes y anti-disolventes pueden mezclarse con o sin separación de fases.

45 Debe entenderse que, dado que muchos disolventes y anti-disolventes contienen impurezas, el nivel de impurezas en los disolventes y anti-disolventes para la práctica de esta invención, si están presentes, se encuentran en una concentración suficientemente baja para que aquéllas no interfieran con el uso propuesto del disolvente en el que están presentes las mismas.

50 El término "ácido", como se utiliza en esta memoria, significa un compuesto que tiene al menos un protón de carácter ácido. Ejemplos de ácidos para la práctica de esta invención incluyen, pero sin carácter limitante, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y análogos.

55 El término "base", como se utiliza en esta memoria, significa un compuesto capaz de aceptar un protón. Ejemplos de bases para la práctica de esta invención incluyen, pero sin carácter limitante, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, trietilamina, diisopropilamina y análogas.

La inducción de que la Forma Cristalina 2 de ABT-888 exista en una mixtura que comprende ABT-888 y disolvente, en la que el ABT-888 se ha disuelto completamente, se conoce como formación de núcleos.

60 Para la práctica de esta invención, puede hacerse que la formación de núcleos ocurra por medios tales como eliminación de disolvente, cambio de temperatura, adición de antidisolvente miscible con el disolvente, adición de antidisolvente inmiscible con el disolvente, adición de cristales de siembra de ABT-888 Forma Cristalina 2, raspado o rascado del interior de la vasija, preferiblemente una vasija de vidrio, en la cual se entiende que tiene lugar la formación de núcleos con un utensilio tal como una varilla de vidrio o una o varias perlas de vidrio, o una combinación de los anteriores.

65

Para la práctica de esta invención, la formación de núcleos puede ir seguida por crecimiento de cristales, acompañada por crecimiento de cristales, o seguida y acompañada de crecimiento de cristales durante el cual, y como resultado de ello, aumenta el porcentaje de ABT-888, Forma Cristalina 2.

5 Debe entenderse que siembras transportadas por el aire (cristales de siembra) de ABT-888 cristalina Forma Cristalina 2 pueden causar también formación de núcleos en una mezcla de ABT-888 Forma Cristalina 2 y disolvente en la cual la ABT-888 está completamente disuelta.

10 El término "cristales de siembra", como se utiliza en esta memoria, significa una forma cristalina particular de una sustancia que tiene masa. Debe entenderse que un cristal de este tipo puede ser suficientemente pequeño para ser transportado por el aire o invisible al ojo humano desprovisto de medios de detección.

15 El término "aislamiento", como se utiliza en esta memoria, significa separación de ABT-888 Forma Cristalina 2 y disolvente, antidisolvente, o una mezcla disolvente-antidisolvente. Esto se realiza típicamente por medios tales como centrifugación, filtración con o sin vacío, filtración con presión positiva, destilación, evaporación o una combinación de los mismos.

20 Las cantidades terapéuticamente aceptables de ABT-888 Forma Cristalina 2 dependen del receptor del tratamiento, el trastorno de que se trate y la gravedad del mismo, la composición que lo contiene, el tiempo de administración, la ruta de administración, la duración del tratamiento, su potencia, su velocidad de aclaramiento y si se coadministra o no otro fármaco. La cantidad de ABT-888 Forma Cristalina 2 utilizada para fabricar una composición a administrar diariamente a un paciente en una sola dosis simple o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de una sola dosis contienen estas cantidades o
25 una combinación de submúltiplos de las mismas.

ABT-888 Forma Cristalina 2 puede administrarse con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, pero sin carácter limitante, por ejemplo, materiales encapsulantes y aditivos tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglomerantes, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes desintegrantes,
30 emulsionantes, extendedores, cargas, agentes saborizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes de desmoldeo, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes, mezclas de los mismos y análogos.

Excipientes para preparación de composiciones que comprenden o están fabricadas con ABT-888 Forma Cristalina 2 para ser administradas por vía oral en forma de dosificación sólida incluyen, por ejemplo, agar, ácido alginico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etil-celulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen de trigo, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetil-celulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa sódica, sales fosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, surfactantes, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, agua, mezclas de los mismos y análogos.
45

Excipientes para preparación de composiciones que comprenden o están fabricadas con ABT-888 Forma Cristalina 2 para ser administradas por vía oftálmica u oral en formas de dosificación líquidas incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen de trigo, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua, mezclas de los mismos y análogos.
50

Excipientes para preparación de composiciones que comprenden o están fabricadas con ABT-888 Forma Cristalina 2 para administrar por vía osmótica incluyen, por ejemplo, clorofluorohidrocarburos, etanol, agua, mezclas de los mismos y análogos.
55

Excipientes para preparación de composiciones que comprenden o están fabricadas con ABT-888 Forma Cristalina 2 para ser administradas por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, dextrosa, aceite de germen de trigo, aceite de cacahuete ("groundnut"), liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete ("peanut"), solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, U.S.P. o solución isotónica de cloruro de sodio, agua, mezclas de los mismos y análogos.
60

Excipientes para preparación de composiciones que comprenden o están fabricadas con ABT-888 Forma Cristalina 2 para ser administradas por vía rectal o vaginal incluyen, pero sin carácter limitante, manteca de cacao, polietilenglicol, cera, mezclas de los mismos y análogos.
65

La preparación de ABT-888 y su utilidad como inhibidor de PARP se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos cedida al mismo cesionario, No. 2006/0229289.

5 La sal hidrocloreto de ABT-888 se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos cedida al mismo cesionario, No. 2006/0229289.

10 ABT-888 Forma Cristalina 2 es útil cuando se administra con fármacos anticáncer tales como agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimetabólicos, antiproliferativos, inhibidores de la quinasa aurora, inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de las quinazinas dependientes de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, inhibidores del receptor homólogo del oncogén viral de la leucemia (ErbB2), inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de la proteína del choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la histona-desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, agentes inmunológicos, antibióticos de intercalación, inhibidores de quinazinas, inhibidores de la diana de rapamicina de mamífero, inhibidores de las quinazinas activadas por mitógenos reguladas por señales extracelulares, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID's), agentes quimioterapéuticos de platino, inhibidores de las quinazinas tipo polo, inhibidores de proteasomas, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de las tirosina-quinazinas receptoras, alcaloides vegetales retinoides/deltoides, inhibidores de topoisomerasas y análogos.

20 Agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostacilina, busulfán, carboquona, carmustina (BCNU), clorambucil, Cloretazina™ (VNP-40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, trofosfamida y análogos.

25 Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores de la tirosina-quinasa receptora específica del endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor-2 de crecimiento de insulina (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteínasa-2 de la matriz (MMP-2), inhibidores de la metaloproteínasa-9 de la matriz (MMP-9), inhibidores del receptor de factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR), inhibidores de la tirosina-quinasa receptora de factores de crecimiento endotelial vascular análogos de trombospondina (VEGFR), y análogos.

Los inhibidores de la quinasa aurora incluyen AZD-1152, MLN-8054, VX-680 y análogos.

35 Los inhibidores de la quinasa Bcr-Abl incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y análogos.

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

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

45 Inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, anti-EGFr inmunoliposomas, vacuna EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB® (lapatinib) y análogos.

50 Inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), Herceptin® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, pertuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna HER2), APC-8024 (vacuna HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2lgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y análogos.

55 Inhibidores de la histona-desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido suberoilánilidá-hidroxiámico (SAHA), TSA, ácido valproico y análogos.

Inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB®, NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y análogos.

60 Inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y análogos.

Inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus y análogos.

65 Fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam) crema ibuprofina, ALEVE®

y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozina) y análogos.

Inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y análogos.

5 Agentes quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino y análogos.

Inhibidores de las quinasas tipo polo incluyen BI-2536 y análogos.

10 Análogos de trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y análogos.

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

Antimetabolitos incluyen ALIMTA® (premetrexed-disodio, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTADT® (cladribina), clofarabina, citarabina, citarabina-ocfosfato, citosina-arabinosido, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR, encitabina, enilcitidina, fludarabina, hidroxiaurea, 5-fluorouracilo (5-FU), solo o en combinación con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiaurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptopurina, 6-mercaptopurina-ribosido, metotrexato, ácido micofenólico, netarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitresed, Ribavirina, triapina, trimetresato, S-1, tiazofurina, terafur, TS-1, vidarabina, UFT y análogos.

25 Antibióticos incluyen antibióticos de intercalación aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, annamicina, adriamicina, BLENOXANO® (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina), elsamitrucina, epirubicina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, estimalamer, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina, y análogos.

30 Inhibidores de las topoisomerasas incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatearina, belotecán, BN-80915, CAMPTOSAR® (hidrocloruro de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecán, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORRUBICINA® (epirubicina), etoposido, exatecán, 10-hidroxycamptotecina, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, tafluposido, topotecán y análogos.

40 Anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuxibab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastucimab, y análogos.

45 Terapias hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL®, (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), fadrozol, FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA®, (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® o RENAGEL® (doxercalciferol), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrate de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), vantas, VETORIL®, (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y análogos.

50 Deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoína), ATRAGEN® (tretinoína liposomal), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y análogos.

Alcaloides de plantas incluyen, pero sin carácter limitante, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorrelbina y análogos.

55 Inhibidores de proteasomas incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y análogos.

Ejemplos de agentes inmunológicos incluyen interferones y otros agentes inmunointensificadores. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b), o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y análogos. Otros agentes incluyen ALFAFERONE®, BAM-002, BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CamPath® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 de los linfocitos citotóxicos), decarbazina, denileuquina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenogras-tim), lentinán, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010, vacuna del melanoma, mitumomab, molgramostim, MILOTARG™ (gemtuzumab-ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OvaRex® (oregovomab), pem-tumomab (Y-muHMF61), PROVENCE®, sargaramostim, sizofilán, teceleuquina, TheraCys®, ubenimex, VIRULIZIN®,

Z-100, WF-10, PROLEUKIN® (aldesleuquina), ZADAXIN® (timalfasina), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab-tiuxetano) y análogos.

5 Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o respuestas biológicas, tales como supervivencia, crecimiento, o diferenciación de células tisulares para dirigir las mismas de modo que tengan actividad anti-tumoral, e incluyen creстина, lentinán, sizofirán, bicibanil, PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y análogos.

10 Análogos de pirimidina incluyen citarabina (araC o Arabinosido C), citosina-arabinosido, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitresed), TROXATYL® (triacetiluridina-troxacitabina), y análogos.

Análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptopurina).

15 Agentes antimitóticos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881, vinflunina, ZK-EPO y análogos.

20 Los compuestos de la presente invención están destinados también a ser utilizados como radiosensibilizador que mejora la eficacia de la radioterapia. Ejemplos de radioterapia incluyen, pero sin carácter limitante, radioterapia de haces externos, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada y no sellada.

Adicionalmente, ABT-888 Forma Cristalina 2 puede combinarse con otros agentes quimioterapéuticos tales como
 25 ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil-transferasa), ADVEXIN®, ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un RNA sintético), APTOSYN™ (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazarotano), AVE-8062, BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CeaVac™ (vacuna del cáncer), CELEUK® (celmoleuquina), CEPLENE® (dihidrocloruro de histamina), CERVARIX™ (vacuna del virus del papiloma humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMICINA® (hidroxidoxorrubicina);
 30 O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CyPat™, combrestatina A4P, DAB(389)EGF o TransMID-107R™ (toxinas de la difteria), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracil, EVIZON™ (lactato de esqualamina), DIMERICINE® (loción de liposomas T4N5), discodermolida, DX-8951 f (mesilato de exatecán), enzastaurina, EPO906, GARDASIL® (vacuna recombinante del papilomavirus humano cuadrivalente (Tipos 6, 11, 16, 18)), Gastrimmune, Genasense, GMK (vacuna de conjugado de gangliósidos), GVAX® (vacuna del cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxicarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina, besudotox), exotoxina de IL-13-pseudomonas, interferón-α, interferón-γ, JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilenotetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexato-glucuronato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima de ribonucleasas),
 40 ONCOPHAGE® (tratamiento de la vacuna del melanoma), OncoVAX (Vacuna de IL-2), ORATHECIN™ (rubitecán), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), OvaRex® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas de aglicona de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna de investigación del cáncer), pegaspargasa, Interferón PEG-A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estauosporina (Streptomyces stauosporis), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), Taxoprexin® (DHA-paclitaxel), TELCYTA™ (TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), timitaq (dihidrocloruro de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFerade™ (adenovector: portador de DNA que contiene el gen del factor de necrosis tumoral-α), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentano), tretinoína (Retina-A), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido de arsénico), VIRULIZIN®, ukraina (derivado de alcaloides de la planta celandrina mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfabeta-3), XCYTRIN® (motexafin-gadolinio), XINLAY™ (atrasentano), XYOTAX™ (paclitaxel-poliglumex), YONDELIS™ (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), zometa (ácido zolendrónico), zorubicina y análogos.

Es de esperar también que ABT-888 Forma Cristalina 2 podría inhibir el crecimiento de células derivadas de un
 55 cáncer o neoplasma pediátrico con inclusión de rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica pediátrica aguda, leucemia mielógena pediátrica aguda, rhabdomyosarcoma pediátrico alveolar, ependimoma pediátrico anaplástico, linfoma pediátrico anaplástico de células grandes, meduloblastoma pediátrico anaplástico, tumor teratoide/rabdoide pediátrico anaplástico del sistema nervioso central, leucemia aguda pediátrica bifenotípica, linfoma pediátrico de Burkitts, cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como tumores nuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilms anaplástico pediátrico difuso, tumor de Wilms, de histología pediátrica favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis derivada de neuroblastoma pediátrico, cánceres pediátricos de células pre-B (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor renal rabdoide pediátrico, rhabdomyosarcoma pediátrico, y cánceres pediátricos de células T tales como linfoma y cáncer de piel y análogos.

65

Los ejemplos que siguen se presentan para proporcionar lo que se cree es de máxima utilidad y de comprensión fácil de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención.

EJEMPLO 1 [Comparativo]

5

Preparación de ABT-888 Forma Cristalina 1

Una mezcla de ABT-888 dihidrocloruro (10 g) se agitó en bicarbonato de potasio saturado (50 ml) y n-butanol (50 ml) hasta que se disolvió completamente el dihidrocloruro de ABT-888. La capa acuosa se extrajo con una segunda porción de n-butanol y se desechó luego. Se combinaron los extractos, se lavaron con solución de cloruro de sodio al 15% (50 ml) y se concentraron. El concentrado se destiló 3 veces por caza con heptano (50 ml), se disolvió en 2-propanol a reflujo (45 ml) y se filtró en caliente. El filtrado se enfrió a la temperatura ambiente con agitación durante 18 horas, se enfrió a 0-5°C, se agitó durante 1 hora, y se filtró. El medio de filtración se lavó con 2-propanol y se secó en un horno de vacío a 45-50°C con una purga ligera de nitrógeno.

15

EJEMPLO 2

Preparación de ABT-888 Forma Cristalina 2

20 Una mezcla de ABT-888 en metanol, en la cual el ABT-888 estaba completamente disuelto, se concentró a aproximadamente 35°C, y el concentrado se secó hasta peso constante.

Se realizó la difracción de rayos X en polvo utilizando un difractómetro XDS-2000 de rayos X equipado con un tubo de rayos X de foco normal de 2 kW y un detector de estado sólido de germanio Peltier refrigerado (Scintag Inc., Sunnyvale, CA). Los datos se procesaron utilizando software DMSNT (versión 1.37). La fuente de rayos X era un filamento de cobre (Cu-K α a 1,54178 Å) operado a 45 kilovoltios y 40 miliamperios. La alineación del goniómetro se comprobó diariamente utilizando un estándar de corindón. La muestra se dispuso en capa fina (sin trituración previa alguna) sobre una placa de fondo cero y se escaneó continuamente a una tasa de 2° 2 θ por minuto a lo largo de un intervalo de 2°-40° 2 θ .

30

Debe entenderse que las intensidades relativas de las alturas de pico en un patrón PXRD pueden variar y dependerán de variables tales como la temperatura, el tamaño o la morfología de los cristales, la preparación de la muestra, o la altura de muestra en el pocillo de análisis del difractómetro de rayos X.

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

40 El término "aproximadamente", que precede a una serie de posiciones de los picos significa que la totalidad de los picos del grupo al que precede se designan en términos de posiciones angulares (2-theta) con una variabilidad permisible de $\pm 0,1^\circ$ como se especifica por la Farmacopea de los Estados Unidos, páginas 1843-1884 (1995). La variabilidad de $\pm 0,1^\circ$ debe entenderse que se utiliza cuando se comparan dos patrones de difracción de rayos X en polvo. En la práctica, si se asigna a un pico patrón de difracción de un patrón se le asigna una gama de posiciones angulares (2 theta) que es la porción medida del pico $\pm 0,1^\circ$ y si dichos intervalos de posiciones de pico coinciden, se considera entonces que los dos picos tienen la misma posición angular. Por ejemplo, si se determina que un pico de un patrón se determina que tiene una posición de 11,0°, la variabilidad permisible para propósitos de comparación permite asignar al pico una posición dentro del intervalo de 10,9°-11,1°.

50 De acuerdo con ello, por ejemplo, la frase "aproximadamente 13,4°, 17,1°, 21,6°, 21,9°, 24,1°, 24,7°, 26,9°, 27,3°, 27,8°, 30,3°, 32,4° y 34,2° y esencialmente sin picos por debajo de aproximadamente 11,5°" significa aproximadamente 13,4°, aproximadamente 17,1°, aproximadamente 21,6°, aproximadamente 21,9°, aproximadamente 24,1°, aproximadamente 24,7°, aproximadamente 26,9°, aproximadamente 27,3°, aproximadamente 27,8°, aproximadamente 30,3°, aproximadamente 32,4° y aproximadamente 34,2° y esencialmente sin picos por debajo de aproximadamente 11,5° y significa también 13,4° $\pm 0,1^\circ$, 17,1° $\pm 0,1^\circ$, 21,6° $\pm 0,1^\circ$, 21,9° $\pm 0,1^\circ$, 24,1° $\pm 0,1^\circ$, 24,7° $\pm 0,1^\circ$, 26,9° $\pm 0,1^\circ$, 27,3° $\pm 0,1^\circ$, 27,8° $\pm 0,1^\circ$, 30,3° $\pm 0,1^\circ$, 32,4° $\pm 0,1^\circ$ y 34,2° $\pm 0,1^\circ$ y esencialmente sin picos por debajo de aproximadamente 11,5° $\pm 0,1^\circ$.

60 El término "aproximadamente" procediendo a una temperatura significa la temperatura dada $\pm 2^\circ\text{C}$. Por ejemplo, aproximadamente 25°C significa 25°C $\pm 2^\circ\text{C}$ o 23°C-27°C.

Los espectros Raman se midieron utilizando un espectrómetro láser Raman (Raman Rxn1 HTS-785 785 nm NIR láser y microsonda modelo HLS-L, con software Holograms™ versión 4.004.0.0230 y Holomap™ versión 2.3.4, Kaiser Optical Systems, Inc., Ann Arbor, MI).

65

5 Los espectros de transmisión infrarrojos de los sólidos se obtuvieron utilizando un espectrómetro infrarrojo de transformada de Fourier (Nicolet Magna 750 FT-IR SpectroMeter, Nicolet Instrument Corporation, Madison, WI) equipado con un Microscopio NIC-PLANT Nicolet y detector enfriado con nitrógeno líquido MCT-A. La muestra se dispuso en un recipiente de muestras de disco de 13 mm x 1 mm BaF₂, y se recogieron 64 escaneos a resolución de 4 cm⁻¹.

Lo que antecede debe considerarse ilustrativo de la invención y no debe entenderse que limita la misma a las realizaciones descritas.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para preparación de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida en forma cristalina sólida, en el que la forma cristalina es la Forma 2, que, cuando se mide a 25°C con radiación a 1,54178 Å, se **caracteriza por** un patrón de difracción en polvo que tiene valores 2θ respectivos de 13,4°, 17,1°, 21,6°, 21,9°, 24,1°, 24,7°, 26,9°, 27,3°, 27,8°, 30,3°, 32,4° y 34,2° y está esencialmente exenta de picos por debajo de 11,5°, que comprende:
- 10 a) proporcionar una mezcla que comprende 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida y metanol, en la cual la 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida está disuelta completamente en el metanol; y
- b) concentrar la mezcla a 35°C hasta que la 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida se seca a peso constante.

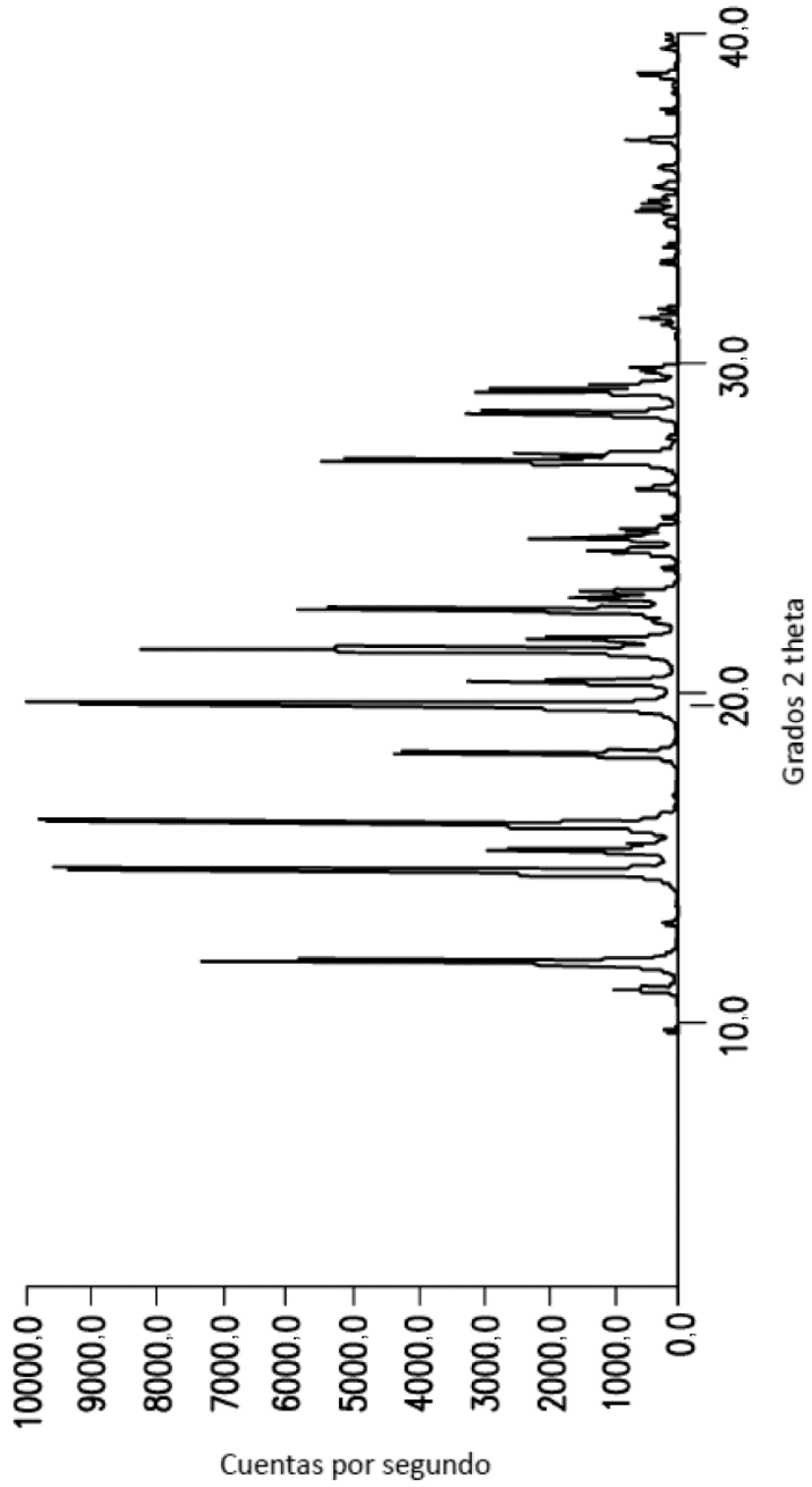


FIG.1

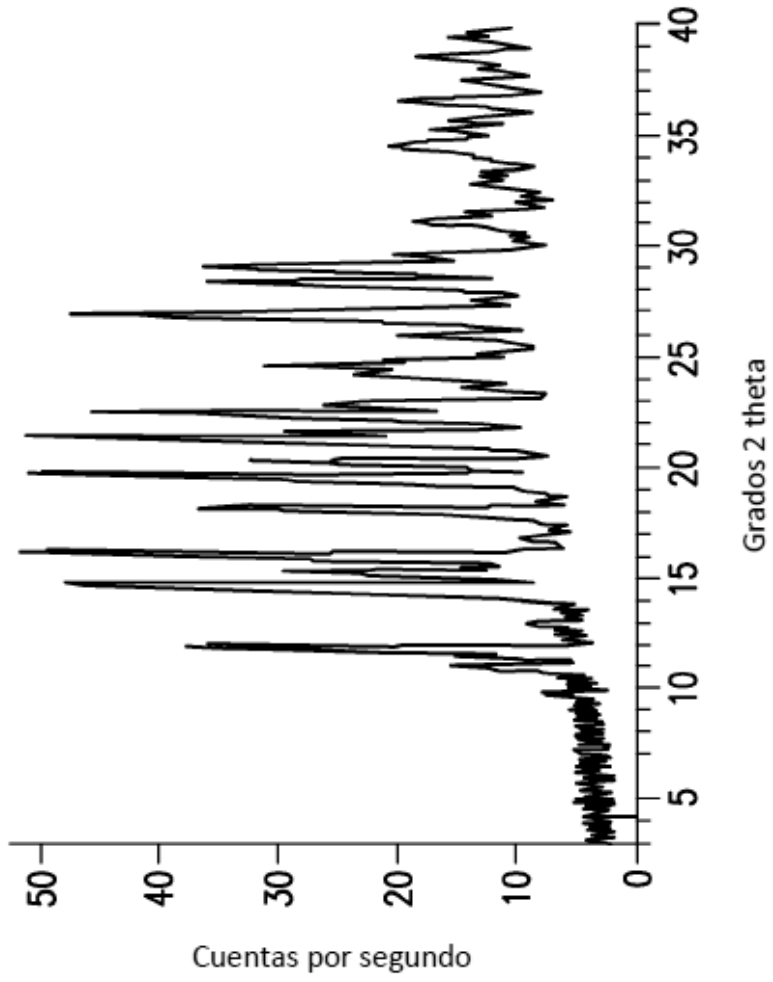


FIG.2

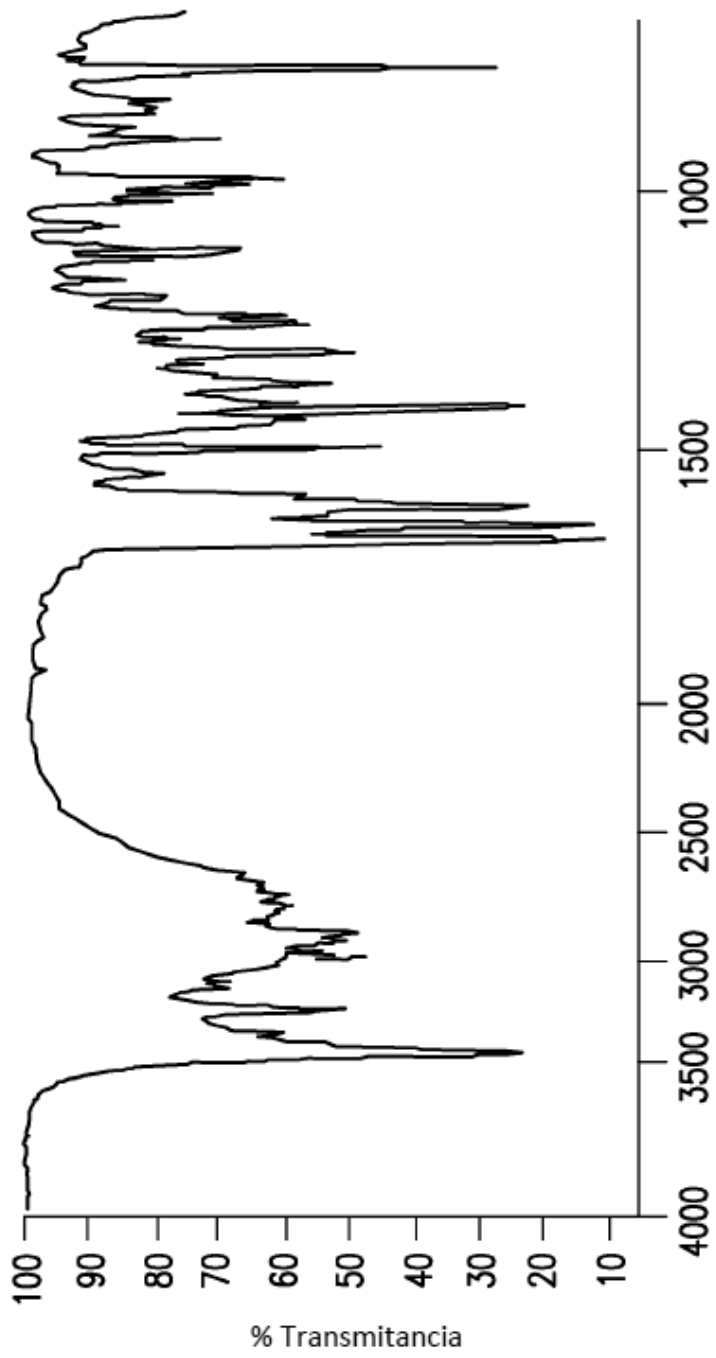


FIG.3

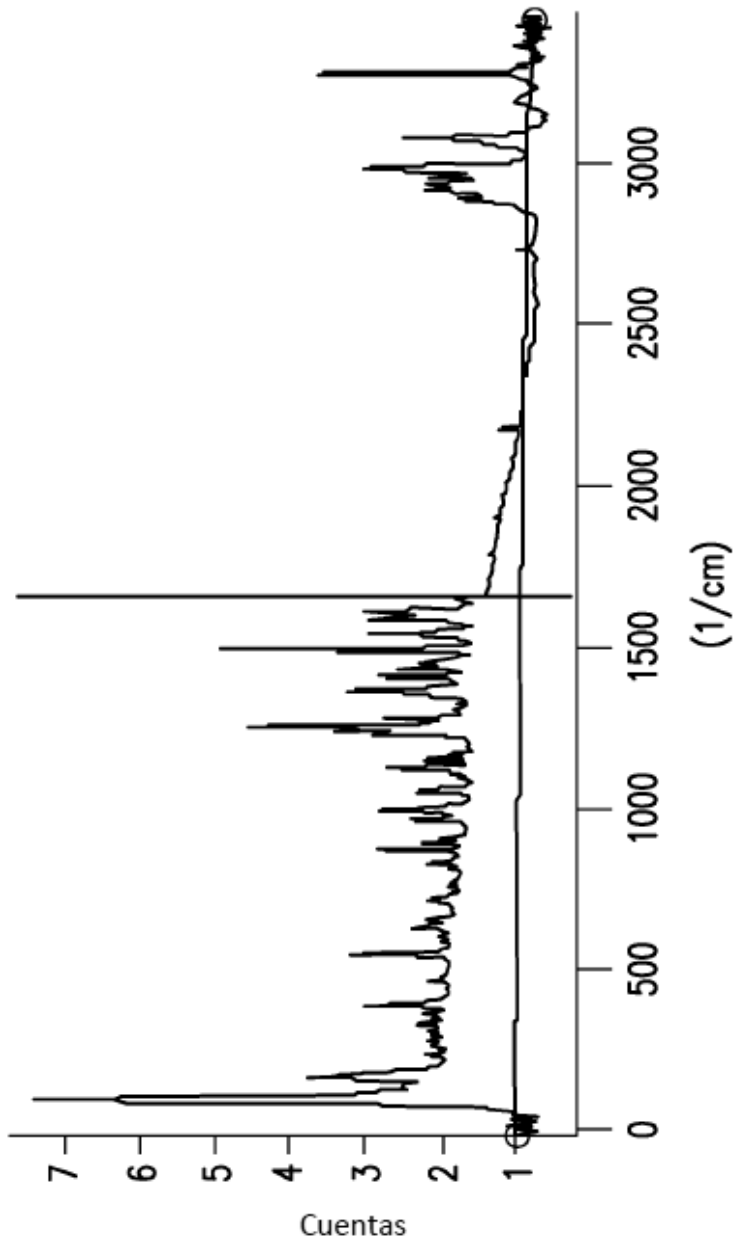


FIG.4

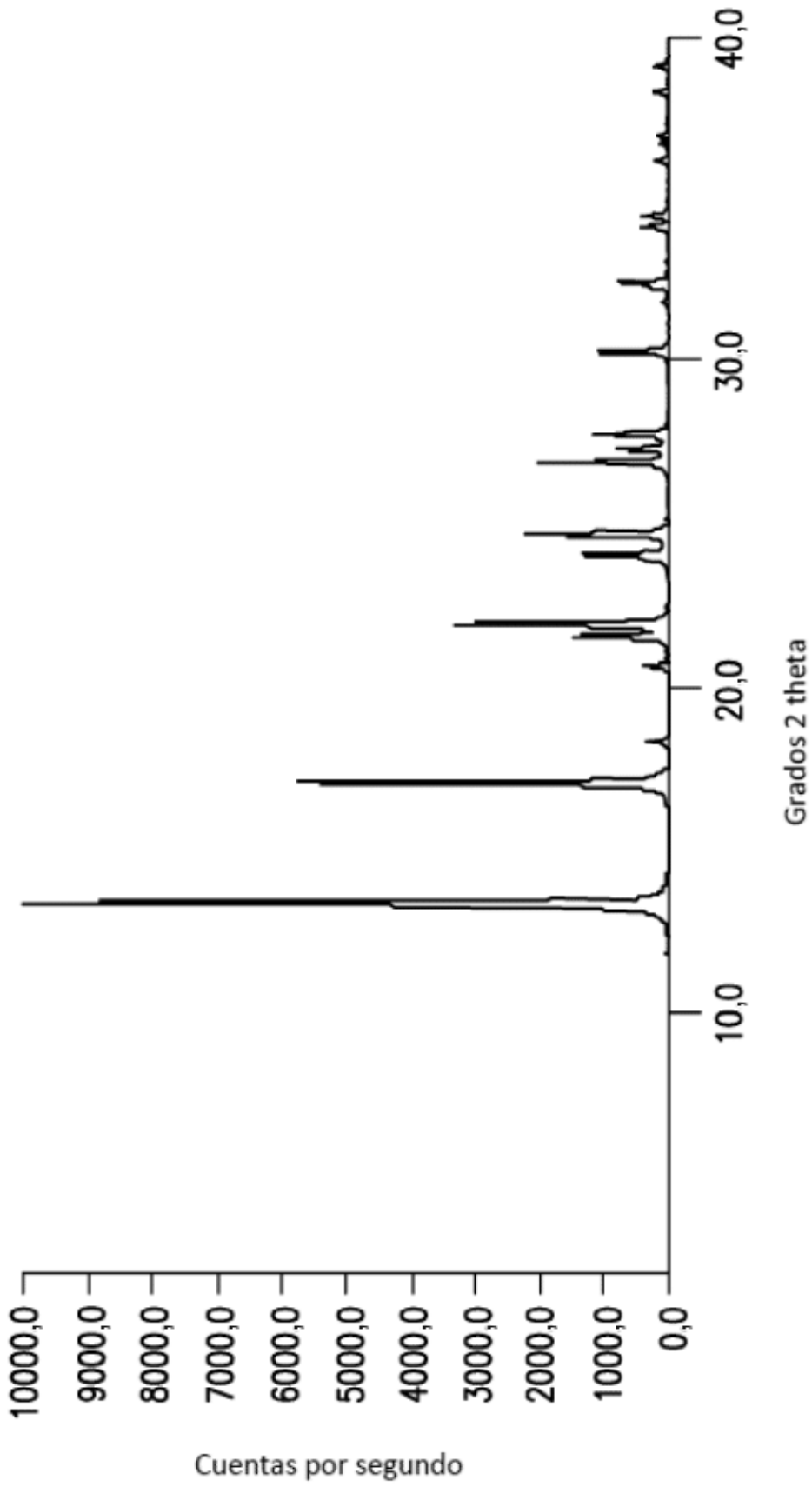


FIG.5

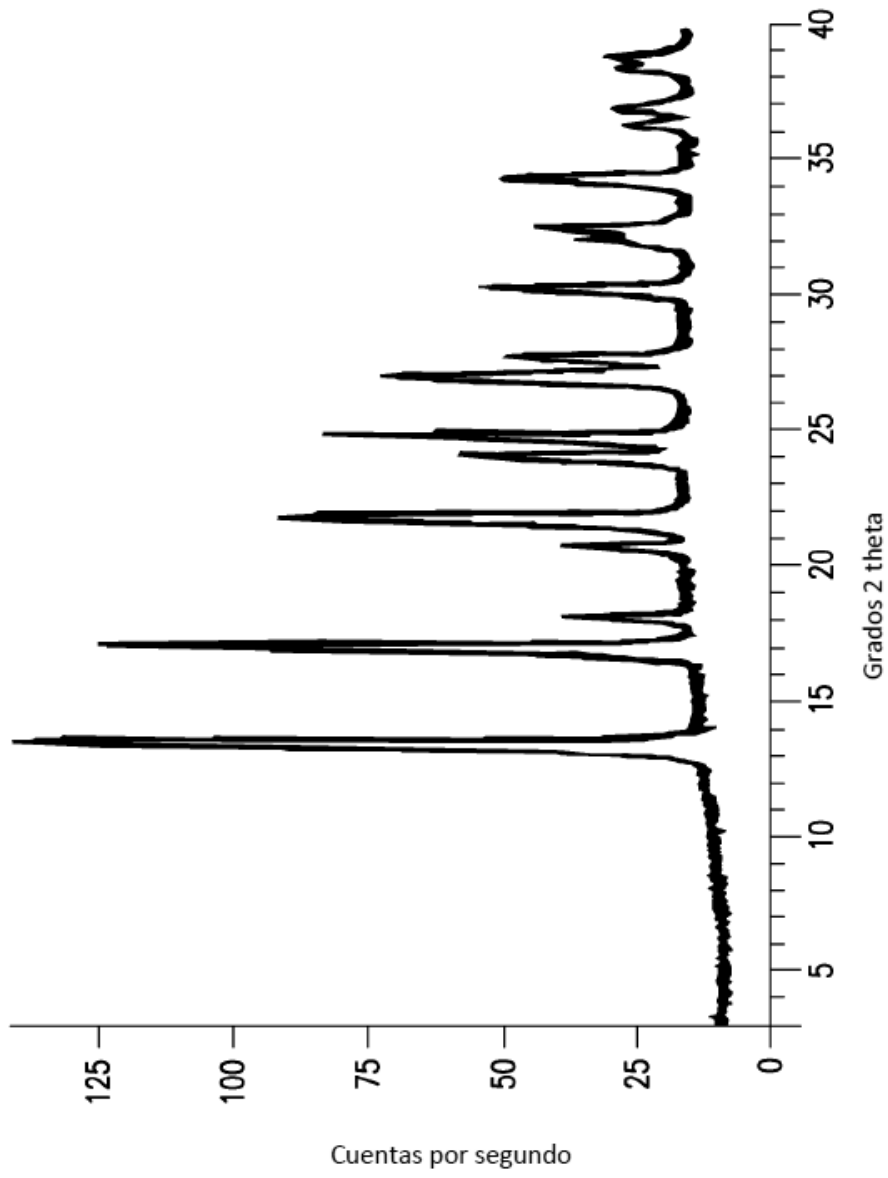


FIG.6

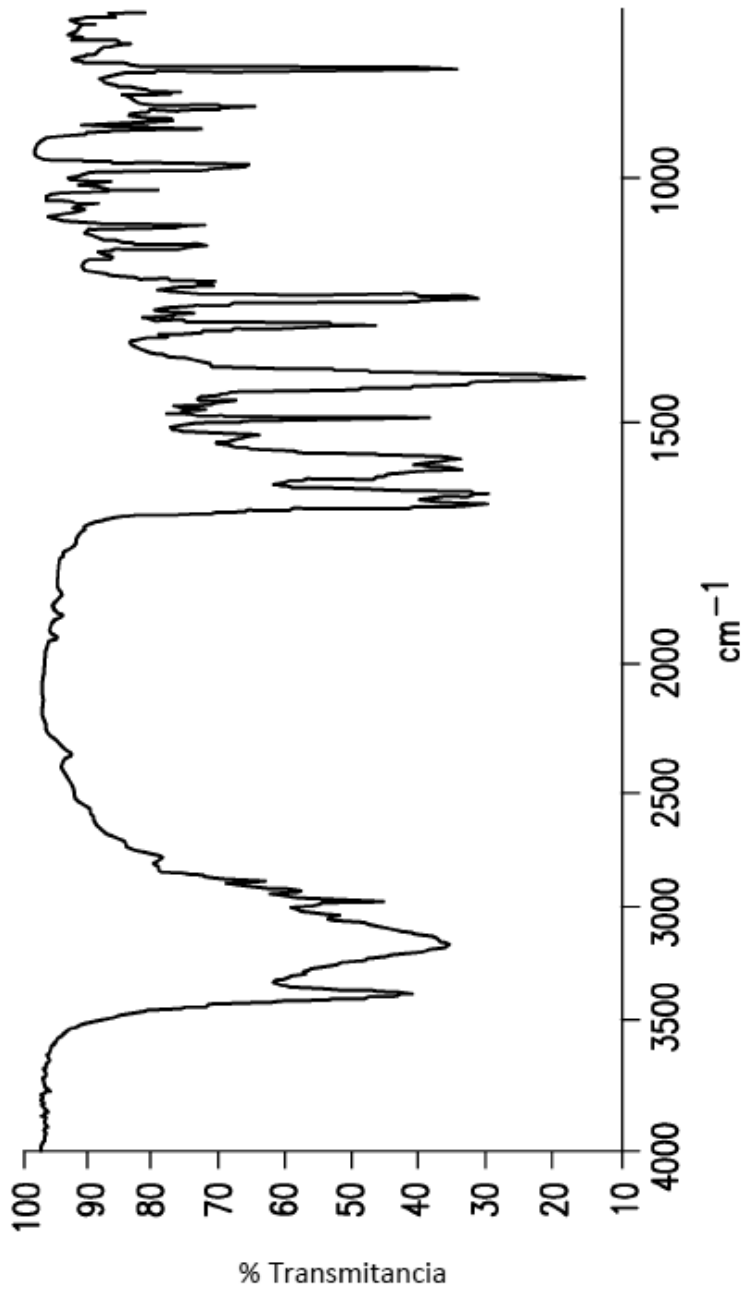


FIG.7

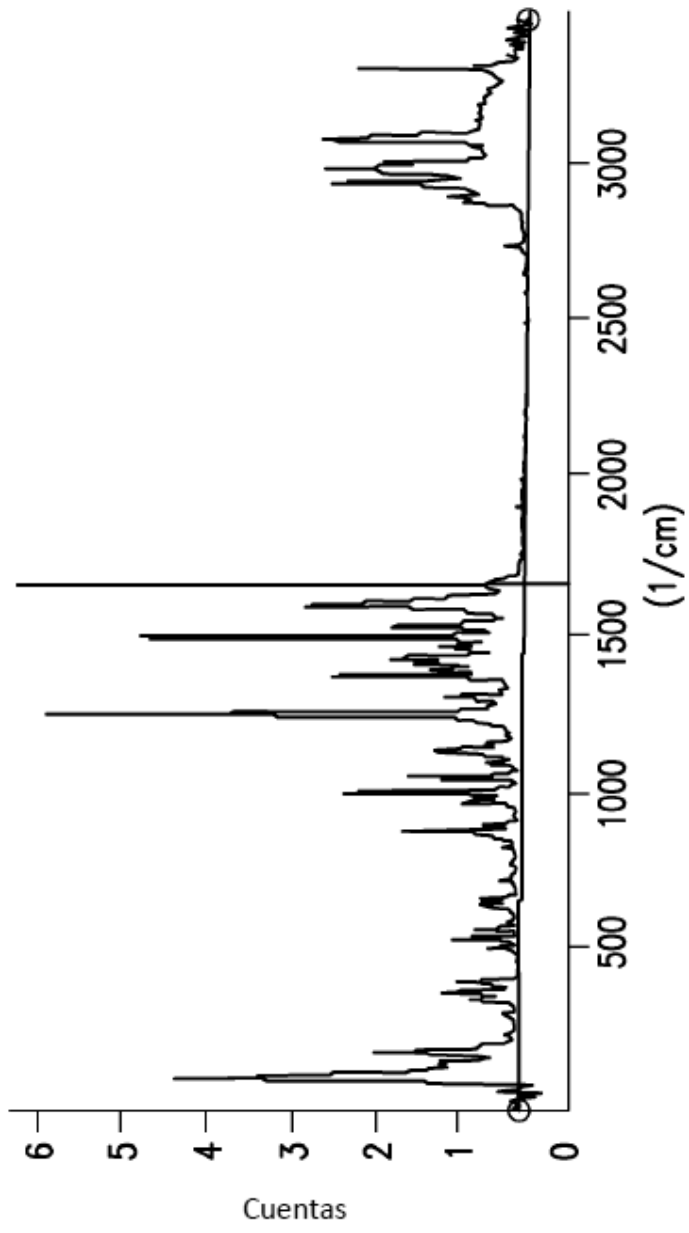


FIG.8