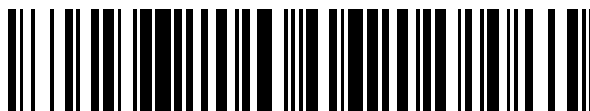


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 462**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/48** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2010 E 10788479 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2509963**

54 Título: **Formas cristalinas de 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-{6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metilurea y sus sales**

30 Prioridad:

**07.12.2009 US 267155 P**

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

**04.03.2016**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BERGHAUSEN, JOERG;  
KAPA, PRASAD KOTESWARA;  
MCKENNA, JOSEPH;  
SLADE, JOEL;  
WU, RAEANN;  
DU, ZHENGMING y  
STOWASSER, FRANK**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 562 462 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**

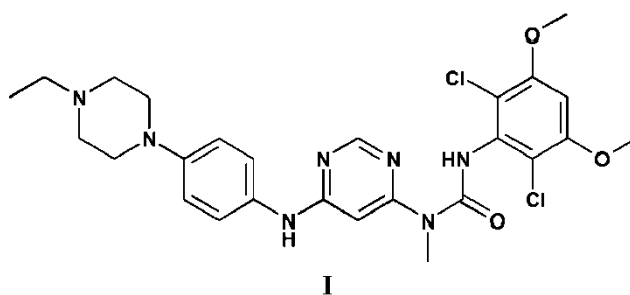
Formas cristalinas de 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-{6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metilurea y sus sales

**Campo de la invención**

- 5 La presente tecnología se refiere a polimorfos anhidros, polimorfos hidratados y formas amorfas de sales de 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-{6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metilurea, métodos para prepararlos, composiciones que los contienen y su uso para tratamiento. En las reivindicaciones se describen las realizaciones de la invención.

**Antecedentes**

- 10 La 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-{6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea (descrita en el documento USSN 11/570983, presentado el 23 de junio de 2005, correspondiente al documento WO2006/00420, y específicamente en el documento WO2007/071752) tiene la estructura de la Fórmula I:



- 15 El compuesto de Fórmula I es un inhibidor de proteína-cinasa y es útil en el tratamiento de enfermedades proliferativas en las que intervengan proteína-cinasas. En particular, el compuesto de Fórmula I inhibe cinasas FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, KDR, HER1, HER2, Bcr-Abl, Tie2 y Ret. Es útil, por tanto, en el tratamiento de cánceres, entre ellos LMA, neoplasia melanocítica, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón (en especial cáncer de pulmón microcítico), cáncer de próstata o sarcoma de Kaposi.

- 20 Es bien sabido que la forma cristalina del ingrediente activo farmacéutico (IAF, siglas inglesas API) de un fármaco particular es, frecuentemente, un factor importante en la facilidad de preparación, higroscopicidad, estabilidad, solubilidad, estabilidad durante el almacenamiento, facilidad de formulación, velocidad de disolución en fluidos gastrointestinales y biodisponibilidad *in vivo* del fármaco. Se presentan formas cristalinas cuando la misma composición material cristaliza en una disposición reticular diferente, originando distintas propiedades termodinámicas y estabildades, específicas de la forma cristalina particular. Las formas cristalinas pueden incluir también diferentes hidratos o solvatos del mismo compuesto. Para decidir cuál de las formas es preferible, se comparan las numerosas propiedades de las formas y se elige la forma preferida basándose en las muchas variables de propiedades físicas. Es totalmente posible que pueda ser preferible una forma en determinadas circunstancias en donde se consideren críticos ciertos aspectos tales como la facilidad de preparación, estabilidad, etc. En otras situaciones, se puede preferir una forma diferente con vistas a una mayor velocidad de disolución y/o biodisponibilidad más elevada. Aún no es posible predecir si un compuesto particular o una sal de un compuesto formarán polimorfos, si alguno de tales polimorfos será adecuado para uso comercial en una composición terapéutica, o cuál o cuales de los polimorfos presentará dichas propiedades deseables.

**Compendio**

- 35 Se describen en la presente memoria formas cristalinas y amorfas del compuesto de Fórmula I, composiciones que incluyen las formas cristalinas y amorfas y métodos para preparar las formas cristalinas y amorfas y las composiciones. La presente tecnología describe además métodos para usar las formas cristalinas y amorfas de compuestos de Fórmula I y sus composiciones, para tratar diversas enfermedades, entre ellas, pero sin limitación, las que pueden prevenirse, inhibirse o mejorarse por la inhibición de actividad de cinasa seleccionada de cinasas FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, KDR, HER1, HER2, Bcr-Abl, Tie2 y Ret.

**Breve descripción de los dibujos**

Figuras 1A-E. Difractogramas de DRXP (diffractometría de rayos X en polvo, siglas inglesas XRPD) de la base libre (Figura 1A) del compuesto de Fórmula I y sus sales de fosfato: forma A (Figura 1B); y forma B (Figura 1C), el monohidrato de base libre (Figura 1D) y el dihidrato de hidrocloreto (Figura 1E).

- 45 Figuras 2A y 2B. Termogramas de CDB (calorimetría diferencial de barrido, siglas inglesas DSC) del compuesto de Fórmula I como la base libre anhidra (Figura 2A) y como la sal de fosfato (forma A, Figura 2B).

Figuras 3A - 3C. Termogramas de ATG (análisis termogravimétrico, siglas inglesas TGA) del compuesto de Fórmula I como la base libre anhidra (Figura 3A), como la sal de fosfato (forma A, Figura 3B) y como la sal de hidrocloreuro (dihidrato, Figura 3C).

5 Figuras 4A-4C. Isotermas de sorción-desorción para el compuesto de Fórmula I como la base libre anhidra (Figura 4A), como la sal de fosfato (forma A, Figura 4B) y como la base libre monohidrato (Figura 4C) obtenidas mediante SDV (sorción dinámica de vapor, siglas inglesas DVS) a 25°C.

Figuras 5A y 5B. Micrografías de MEB (microscopía electrónica de barrido, siglas inglesas SEM) del compuesto de Fórmula I como la base libre cristalina (Figura 5A) y como la sal de fosfato (forma A, Figura 5B).

10 Figura 6. Espectro IR-TF (infrarrojo por transformada de Fourier, siglas inglesas FT-IR) de la sal de fosfato (forma A) del compuesto de Fórmula I.

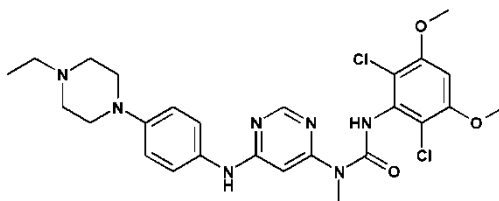
Figura 7. Termogramas CDB y ATG del monohidrato de base libre.

Figuras 8A y 8B. Espectros Raman del compuesto de Fórmula I como la base libre anhidra (Figura 8A) y como el monohidrato de la base libre (Figura 8B).

15 Figura 9. Estructura por rayos X en monocristal de la celda elemental de la forma de monohidrato de base libre del compuesto de Fórmula I.

### Descripción detallada

En un aspecto, la presente tecnología proporciona formas cristalinas anhidras e hidratadas del compuesto de Fórmula I (la base libre):



I

20 y, como realización de la invención según se define en las reivindicaciones, sales de fosfato del mismo.

En una realización descrita solo con fines de referencia, la presente tecnología proporciona una forma cristalina anhidra de la base libre que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico característico, en términos de  $2\theta$ , a aproximadamente  $12^\circ$ . En otra realización descrita solo con fines de referencia, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende además uno o varios picos característicos, en términos de  $2\theta$ , seleccionados de picos a aproximadamente  $10,5^\circ$ , aproximadamente  $15,2^\circ$ , aproximadamente  $19,5^\circ$  y aproximadamente  $21,0^\circ$ . Por tanto, el patrón de difracción de rayos X en polvo para una forma anhidra de la base libre puede comprender uno, dos, tres, cuatro o cinco picos característicos, en términos de  $2\theta$ , seleccionados de picos a aproximadamente  $10,5^\circ$ , aproximadamente  $12,0^\circ$ , aproximadamente  $15,2^\circ$ , aproximadamente  $19,5^\circ$  y aproximadamente  $21,0^\circ$ . El patrón de difracción de rayos X en polvo puede incluir además uno, dos o tres picos característicos adicionales, en términos de  $2\theta$ , seleccionados de picos a aproximadamente  $11,9^\circ$ , aproximadamente  $21,3^\circ$  y aproximadamente  $22,6^\circ$ . En otra realización descrita solo con fines de referencia, la forma anhidra cristalina de la base libre tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 1A. Tal como se utilizan en la presente memoria, los términos "aproximadamente" y "sustancialmente" indican, con respecto a valores de  $2\theta$ , que tales valores para picos individuales pueden variar en  $\pm 0,4^\circ$ . En algunas realizaciones, los valores de  $2\theta$  para picos individuales pueden variar en  $\pm 0,2^\circ$ .

Se puede caracterizar térmicamente la forma cristalina anhidra de la base libre. En una realización descrita solo con fines de referencia, la forma cristalina anhidra de la base libre tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que muestra un inicio de una endotermia a aproximadamente  $217^\circ\text{C}$ . En otra realización descrita solo con fines de referencia, la forma cristalina anhidra de la base libre tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como el mostrado en la Figura 2A. Tal como se utilizan en la presente memoria, los términos "aproximadamente" y "sustancialmente" indican, con respecto a rasgos tales como endotermias, exotermias, desplazamientos de línea de base, etc., que sus valores pueden variar en  $\pm 2^\circ\text{C}$ . Respecto a la CDB, la variación en las temperaturas observadas dependerá de la velocidad de cambio de temperatura, así como de la técnica de preparación de la muestra y del instrumento particular empleado. Por tanto, los valores indicados en la presente memoria que se refieren a termogramas de CDB pueden variar en  $\pm 4^\circ\text{C}$ .

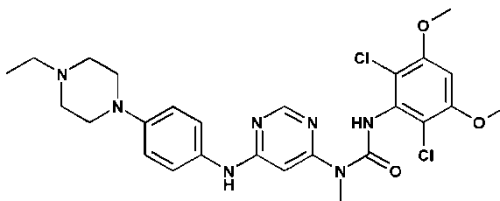
También se puede caracterizar mediante espectroscopía Raman la forma cristalina anhidra de la base libre. En una realización descrita solo con fines de referencia, la forma cristalina anhidra de la base libre presenta picos Raman característicos a aproximadamente 2.950, aproximadamente 1.619, aproximadamente 1.539, aproximadamente 1.297, aproximadamente 1.233, aproximadamente 1.191 y aproximadamente 998  $\text{cm}^{-1}$ . En algunas realizaciones descritas solo con fines de referencia, la forma cristalina anhidra de la base libre presenta uno o varios picos Raman característicos adicionales a aproximadamente 3.067, aproximadamente 2.927, aproximadamente 2.828, aproximadamente 1.690, aproximadamente 1.585, aproximadamente 1.458, aproximadamente 1.385, aproximadamente 1.358, aproximadamente 1.098, aproximadamente 1.062, aproximadamente 819, aproximadamente 778, aproximadamente 695, aproximadamente 668, aproximadamente 637, aproximadamente 498, aproximadamente 468 y aproximadamente 420  $\text{cm}^{-1}$ . En otra realización descrita solo con fines de referencia, la forma cristalina anhidra de la base libre tiene un espectro Raman sustancialmente como el mostrado en la Figura 8A. Tal como se utilizan en la presente memoria, los términos "aproximadamente" y "sustancialmente" indican, con respecto a valores de número de onda, que tales valores para picos individuales pueden variar en  $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

En un aspecto descrito solo con fines de referencia, la presente tecnología proporciona un monohidrato cristalino de la base libre que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico característico, en términos de  $2\theta$ , a aproximadamente  $20,3^\circ$ . En otra realización descrita solo con fines de referencia, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende además uno o varios picos característicos, en términos de  $2\theta$ , seleccionados de picos a aproximadamente  $21,2^\circ$  y  $19^\circ$ . En otra realización descrita solo con fines de referencia, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende además uno o varios picos característicos, en términos de  $2\theta$ , seleccionados de picos a aproximadamente  $4,7^\circ$ , aproximadamente  $9,4^\circ$  y aproximadamente  $11,0^\circ$ . Por tanto, el patrón de difracción de rayos X en polvo para una forma de monohidrato de la base libre puede comprender uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis picos característicos, en términos de  $2\theta$ , seleccionados de picos a aproximadamente  $4,7^\circ$ , aproximadamente  $9,4^\circ$ , aproximadamente  $11,0^\circ$ , aproximadamente  $18,8^\circ$ , aproximadamente  $20,3^\circ$  y aproximadamente  $21,2^\circ$ . El patrón de difracción de rayos X en polvo para una forma de monohidrato de la base libre puede incluir adicionalmente uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete picos característicos, en términos de  $2\theta$ , seleccionados de picos a aproximadamente  $11,8^\circ$ , aproximadamente  $15,3^\circ$ , aproximadamente  $16,2^\circ$ , aproximadamente  $19,1^\circ$ , aproximadamente  $22,3^\circ$ , aproximadamente  $22,8^\circ$  y aproximadamente  $25,3^\circ$ . En otra realización descrita solo con fines de referencia, la forma de monohidrato cristalino de la base libre tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 1D.

Se puede caracterizar térmicamente la forma de monohidrato cristalino de la base libre. En una realización descrita solo con fines de referencia, la forma de monohidrato cristalino de la base libre tiene un termograma de CDB que muestra un inicio de una endotermia a aproximadamente  $211^\circ\text{C}$ . En otra realización descrita solo con fines de referencia, la forma de monohidrato cristalino de la base libre tiene un termograma de CDB y/o un termograma de ATG sustancialmente como los mostrados en la Figura 7. El termograma de ATG de la Figura 7 demuestra que, basándose en la pérdida de aproximadamente 0,2 mg de una masa de muestra de 6,7 mg, es decir, una pérdida de peso de 3,1%, se pierde una molécula de agua (peso molecular 18) del monohidrato (peso molecular 578; y  $18/578 \times 100 = 3,1\%$ ).

También se puede caracterizar mediante espectroscopía Raman la forma de monohidrato cristalino de la base libre. En una realización descrita solo con fines de referencia, la forma cristalina anhidra de la base libre presenta picos Raman característicos a aproximadamente 2.957, aproximadamente 2.831, aproximadamente 1.618, aproximadamente 1.511, aproximadamente 1.465, aproximadamente 1.361, aproximadamente 1.229, aproximadamente 1.186 y aproximadamente 994  $\text{cm}^{-1}$ . En algunas realizaciones descritas solo con fines de referencia, la forma cristalina anhidra de la base libre presenta picos Raman característicos adicionales a aproximadamente 1.580, aproximadamente 1.415, aproximadamente 1.312, aproximadamente 1.284, aproximadamente 1.184, aproximadamente 1.057, aproximadamente 854, aproximadamente 721, aproximadamente 661 y aproximadamente 624  $\text{cm}^{-1}$ . En otra realización descrita solo con fines de referencia, la forma de monohidrato cristalino de la base libre tiene un espectro Raman sustancialmente como el mostrado en la Figura 8B.

En otro aspecto, y como realización de la invención, la presente tecnología proporciona una sal de ácido monofosfórico (o fosfato) cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I:



I

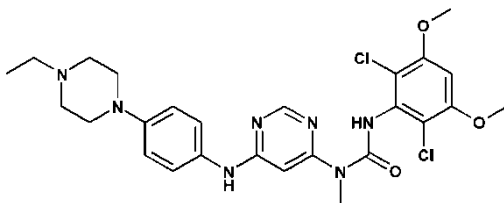
En otra realización según la invención, la sal de ácido monofosfórico cristalina anhidra es de forma A, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico característico, en términos de  $2\theta$ , a

aproximadamente 15°. En otra realización según la invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende además uno o varios picos característicos, en términos de 2θ, seleccionados de picos a aproximadamente 13,7°, aproximadamente 16,8°, aproximadamente 21,3° y aproximadamente 22,4°. En otra realización según la invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende además uno o varios picos característicos, en términos de 2θ, seleccionados de picos a aproximadamente 9,2°, aproximadamente 9,6°, aproximadamente 18,7°, aproximadamente 20,0°, aproximadamente 22,9° y aproximadamente 27,2°. En otra realización según la invención, la forma cristalina anhidra (forma A) de una sal de ácido monofosfórico (o sal de fosfato) del compuesto de Fórmula I tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos tres picos característicos, en términos de 2θ, seleccionados de picos a aproximadamente 13,7°, aproximadamente 15°, aproximadamente 16,8°, aproximadamente 21,3° y aproximadamente 22,4°. Por tanto, el patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma A de la sal de fosfato puede comprender uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez u once picos característicos, en términos de 2θ, seleccionados de picos a aproximadamente 9,2°, aproximadamente 9,6°, aproximadamente 13,7°, aproximadamente 15°, aproximadamente 16,8°, aproximadamente 18,7°, aproximadamente 20,0°, aproximadamente 21,3° y aproximadamente 22,4°, aproximadamente 22,9° y aproximadamente 27,2°. En otra realización según la invención, la forma cristalina anhidra (forma A) de la sal de fosfato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 1B.

Se puede caracterizar térmicamente la forma cristalina anhidra de la sal de fosfato (forma A). En una realización según la invención, la forma cristalina anhidra de la sal de fosfato (forma A) tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que muestra un inicio de una endotermia a aproximadamente 184°C. En otra realización según la invención, la forma cristalina anhidra de la sal de fosfato (forma A) tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como el mostrado en la Figura 2B.

En otro aspecto según la invención, la presente tecnología proporciona una sal de ácido monofosfórico cristalina anhidra de forma B, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o varios picos característicos, en términos de 2θ, seleccionados de picos a aproximadamente 9,3°, aproximadamente 12,5°, aproximadamente 13,4°, aproximadamente 15,8° y aproximadamente 17°. En una realización según la invención, la forma B de la sal de fosfato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 1C.

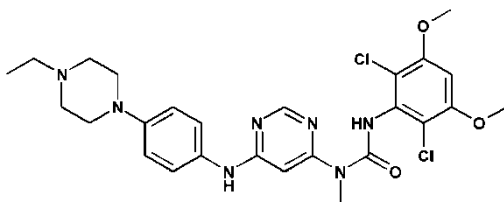
En un aspecto descrito solo con fines de referencia, la presente tecnología proporciona la forma amorfa de la sal de ácido monofosfórico del compuesto de Fórmula I:



I

El patrón de DRXP de la forma amorfa de la sal de ácido monofosfórico del compuesto de Fórmula I no manifiesta picos característicos. No se ha observado por CDB ninguna transición vítrea aparente para la forma amorfa, pero durante el ATG la muestra comenzó a descomponerse a aproximadamente 115°C, una temperatura muy inferior a la de la forma A de la sal de fosfato cristalina.

En otro aspecto más descrito solo con fines de referencia, la presente tecnología proporciona la sal de ácido clorhídrico (o hidrocloreuro) del compuesto de Fórmula I:



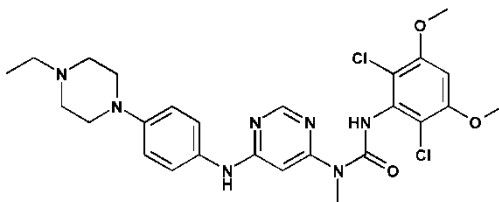
I

En una realización, la sal de hidrocloreuro es el dihidrato cristalino. El dihidrato puede tener un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprenda uno o varios picos característicos, en términos de 2θ, seleccionados de picos a aproximadamente 10,9°, aproximadamente 12,1°, aproximadamente 14,8°, aproximadamente 20,5°, aproximadamente 22° y aproximadamente 25,1°. En algunas realizaciones descritas solo con fines de referencia, la

sal de hidrocloreto tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 1E.

Además de las técnicas descritas en lo que antecede para caracterizar formas cristalinas de la presente tecnología, también la DRXP, difracción de rayos X en monocristal, CDB, sorción dinámica de vapor (SDV), morfología cristalina, resonancia magnética nuclear en estado sólido, dispersión Raman, espectroscopía infrarroja (IR), pueden ser útiles para la caracterización de otras formas cristalinas o amorfas de la presente tecnología.

En otro aspecto según la invención, la presente tecnología proporciona un método para preparar la forma cristalina anhidra de la sal de fosfato de forma A, que comprende poner en contacto una suspensión de un compuesto de Fórmula I (la base libre):



I

con ácido fosfórico para proporcionar la forma cristalina anhidra de la sal de fosfato de forma A. En una realización, la suspensión del compuesto de Fórmula I comprende isopropanol. En otra realización, el método comprende además cristalizar la forma cristalina anhidra de la sal de fosfato de forma A desde la suspensión. En otra realización de la invención, el método comprende además aislar la forma A cristalina anhidra cristalizada.

En algunas realizaciones de la invención del método, el ácido fosfórico puesto en contacto está presente en una cantidad de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 2 equivalentes a aproximadamente 9 equivalentes, de aproximadamente 3 equivalentes a aproximadamente 8 equivalentes o de aproximadamente 4 equivalentes a aproximadamente 7 equivalentes, con respecto a la cantidad molar de la base libre puesta en contacto. En otras realizaciones de la invención, el ácido fosfórico puesto en contacto está presente en una cantidad de aproximadamente 2 equivalentes a aproximadamente 4 equivalentes o a aproximadamente 3 equivalentes con respecto a la cantidad molar de la base libre puesta en contacto. En ciertas realizaciones, se hacen reaccionar o se ponen en contacto la suspensión de la base libre y el ácido fosfórico de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 40 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 20 horas o de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 10 horas. En ciertas realizaciones de la invención, se hacen reaccionar la base libre y el ácido fosfórico a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 100°C, de aproximadamente 40°C a aproximadamente 85°C o de aproximadamente 55°C a aproximadamente 70°C. En ciertas realizaciones de invención, se hacen reaccionar la base libre y el ácido fosfórico a una temperatura a la cual un disolvente empleado en la reacción refluxe. En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo empleando reaccionantes y uno o varios disolventes que están sustancialmente exentos de agua (es decir, casi completamente exentos de agua).

Se puede someter adicionalmente la forma cristalina anhidra de la sal de fosfato de forma A obtenida por los métodos de la presente tecnología a pasos tales como, por ejemplo, secado, purificación, etc. Se pueden someter los cristales aislados a secado a una temperatura adecuada. En una realización de la invención, se secan los cristales a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C. En algunas realizaciones de la invención, se secan los cristales a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 70°C. En algunas realizaciones de la invención, se secan los cristales a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C. En una realización de la invención, se secan los cristales bajo presión reducida en el intervalo, por ejemplo, de aproximadamente 10 mbar - aproximadamente 40 mbar. El paso de secado se puede llevar a cabo durante un período de tiempo adecuado. Por tanto, en una realización de la invención se secan los cristales durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 2 a aproximadamente 36 horas o de aproximadamente 4 a aproximadamente 18 horas. En algunas realizaciones de la invención, se secan los cristales durante aproximadamente 48 horas.

Se puede utilizar la sal de fosfato del compuesto de Fórmula I para preparar el monohidrato de la base libre. Por ejemplo, se puede disolver la sal de fosfato en una disolución acuosa de una base inorgánica, tal como hidróxido de amonio acuoso. Con el tiempo, la base libre se separa por precipitación como un monohidrato cristalino. Opcionalmente, se pueden emplear pasos adicionales tales como filtración, lavado y secado, para aislar el monohidrato de base libre cristalino, de la misma manera que como se aisló la sal de fosfato tal como se ha descrito más arriba.

Se pueden aislar formas cristalinas de la presente tecnología en forma sustancialmente pura. Con "sustancialmente pura" se quiere significar que más de 50% en peso de la 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-[6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-

fenilamino]-pirimidin-4-il)-1-metilurea está presente en una de las formas cristalinas descritas en la presente memoria. En algunas realizaciones descritas solo con fines de referencia de las formas cristalinas aisladas o sustancialmente puras de la presente tecnología, la 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-{6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-1-metilurea está presente al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98% o al menos aproximadamente 99% en peso de la forma indicada. Por ejemplo, en ciertas realizaciones de la invención, la presente tecnología proporciona sales de fosfato de la base libre en donde al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98% o al menos aproximadamente 99% en peso de la sal de fosfato total de la base libre está presente como forma A, forma B o (descrita solo con fines de referencia) la forma amorfa. En otras realizaciones descritas solo con fines de referencia, la presente tecnología proporciona la base libre tal que al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98% o al menos aproximadamente 99% en peso del total de la base libre está presente como la base libre anhidra cristalina, el monohidrato cristalino de la base libre o la forma amorfa de la base libre. En otras realizaciones más descritas solo con fines de referencia, la presente tecnología proporciona sales de hidrocloreuro de la base libre en donde al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98% o al menos aproximadamente 99% en peso del total es la forma amorfa o la forma de dihidrato cristalino de la sal de hidrocloreuro.

La presente tecnología proporciona también composiciones farmacéuticas y medicamentos que se pueden preparar mezclando una o varias formas cristalinas anhidras o hidratadas o amorfas (de, por ejemplo, descrita solo con fines de referencia la base libre, como realización de la invención las sales de fosfato o descritas solo con fines de referencia las sales de hidrocloreuro de la misma) de la presente tecnología, con vehículos, excipientes, aglutinantes, diluyentes o similares farmacéuticamente aceptables, para tratar ciertas enfermedades tal como se describe en la presente memoria.

Por tanto, en otro aspecto, la presente tecnología proporciona composiciones que comprenden una forma cristalina anhidra o hidratada o una forma amorfa de la presente tecnología y un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización descrita solo con fines de referencia, la forma cristalina anhidra es del compuesto de Fórmula I como la base libre. En una realización descrita solo con fines de referencia, la forma cristalina hidratada es el monohidrato del compuesto de Fórmula I como la base libre. En una realización de la invención, la forma cristalina anhidra es de la sal de ácido monofosfórico del compuesto de Fórmula I. En otra realización de la invención, la forma cristalina anhidra de la sal de ácido monofosfórico es de forma A. En otra realización de la invención, la forma cristalina anhidra de la sal de ácido monofosfórico es de forma B. En una realización descrita solo con fines de referencia, la sal de ácido monofosfórico del compuesto de Fórmula I es amorfa. En otra realización descrita solo con fines de referencia, la forma es de la sal de hidrocloreuro del compuesto de Fórmula I. En una realización ilustrativa descrita solo con fines de referencia, la sal de hidrocloreuro es la forma de dihidrato cristalino o la forma amorfa.

Tales composiciones pueden estar en forma de, por ejemplo, gránulos, polvos, comprimidos, cápsulas, jarabe, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o disoluciones. En una realización, la composición está sustancialmente exenta de agua. Las composiciones en cuestión pueden estar formuladas para diversas vías de administración, por ejemplo administración por vía oral y parenteral. La administración parenteral o sistémica incluye, pero sin limitación, inyecciones subcutáneas, intravenosas, intraperitoneales e intramusculares. Las siguientes formas farmacéuticas se indican a modo de ejemplo y no deben considerarse limitantes de la presente tecnología.

Las formas farmacéuticas inyectables incluyen generalmente suspensiones oleosas o suspensiones acuosas que se pueden preparar utilizando un agente dispersante o humectante adecuado y un agente suspensionante. Las formas inyectables pueden estar en fase de disolución o en forma de una suspensión, que se prepara con un disolvente o diluyente. Los disolventes o vehículos aceptables incluyen agua esterilizada, disolución de Ringer o una disolución salina acuosa isotónica. En ciertas realizaciones, ya sea descritas solo con fines de referencia o bien como parte de la invención con respecto a las sales de ácido monofosfórico, tales formas inyectables acuosas se preparan (o se reconstituyen) inmediatamente antes de su administración al sujeto. Como alternativa, se pueden emplear como disolventes o agentes suspensionantes aceites estériles. Típicamente, el aceite o ácido graso es no volátil, con inclusión de aceites naturales o sintéticos, ácidos grasos y mono-, di- o tri-glicéridos.

Para inyección, las composiciones farmacéuticas y/o medicamentos pueden ser un polvo adecuado para ser reconstituido con una disolución adecuada tal como se ha descrito más arriba. Los ejemplos de ello incluyen, pero sin limitación, polvos liofilizados, secados en secadero rotativo o secados por pulverización, polvos amorfos, gránulos, precipitados o material en forma de partículas. Para inyección, las composiciones farmacéuticas pueden contener opcionalmente estabilizantes, modificadores del pH, tensioactivos, modificadores de la biodisponibilidad y sus combinaciones.

Para administración oral, bucal y sublingual, son aceptables como formas farmacéuticas sólidas polvos, suspensiones, gránulos, comprimidos, píldoras, cápsulas, cápsulas de gelatina (en inglés, "gelcap") y comprimidos oblongos (en inglés, "caplet"). Se pueden preparar, por ejemplo, mezclando una o varias formas cristalinas anhidras de la presente tecnología con al menos un aditivo tal como un almidón u otro aditivo. Son aditivos adecuados sacarosa, lactosa, azúcar de celulosa, manitol, maltitol, dextrano, almidón, agar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma tragacanto, goma arábiga, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, polímeros sintéticos o semisintéticos o glicéridos. Opcionalmente, las formas farmacéuticas orales pueden contener otros ingredientes para ayudar a la administración, tales como un diluyente inactivo o lubricantes tales como estearato de magnesio, o conservantes tales como parabeno o ácido sórbico o antioxidantes tales como ácido ascórbico, tocoferol o cisteína, un agente desintegrante, aglutinantes, espesantes, tampones, edulcorantes, agentes saborizantes o agentes perfumantes. También se pueden tratar adicionalmente comprimidos y píldoras con materiales de revestimiento adecuados conocidos en la técnica.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral pueden estar en forma de emulsiones, jarabes, elixires, suspensiones y disoluciones farmacéuticamente aceptables, que pueden contener un diluyente inactivo, tal como agua. Se pueden preparar composiciones farmacéuticas y medicamentos en forma de suspensiones o disoluciones líquidas utilizando un líquido estéril tal como, pero sin limitación, un aceite, agua, un alcohol y sus combinaciones. Para la administración oral o parenteral se pueden agregar tensioactivos, agentes suspensionantes o agentes emulsionantes, farmacéuticamente adecuados. En ciertas realizaciones, las formas farmacéuticas líquidas, en particular las formas cristalinas de la sal de monofosfato de base libre, están sustancialmente exentas de agua.

Como se ha señalado más arriba, las suspensiones pueden incluir aceites. Tales aceites incluyen, pero sin limitación, aceite de cacahuete, aceite de ajonjolí, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva. La preparación en suspensión puede contener también ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácido graso y glicéridos de ácido graso acetilados. Las suspensiones de composiciones farmacéuticas pueden incluir alcoholes tales como, pero sin limitación, etanol, alcohol isopropílico, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol. En las composiciones farmacéuticas en suspensión también se pueden emplear éteres tales como, pero sin limitación, poli(etilenglicol), hidrocarburos de petróleo tales como aceite mineral y petrolato; y agua.

Además de estas formas farmacéuticas representativas descritas en lo que antecede, los excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables son generalmente conocidos para los especialistas en la técnica y, por tanto, se incluyen en la presente tecnología. Tales excipientes y vehículos están descritos, por ejemplo, en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991), que se incorpora en la presente memoria por referencia.

Se pueden diseñar las composiciones farmacéuticas de la presente tecnología para que sean de acción breve, de liberación rápida, de acción prolongada y de liberación sostenida, como se describe a continuación. Por tanto, también se pueden preparar las composiciones farmacéuticas para liberación controlada o para liberación lenta.

Se pueden administrar las presentes composiciones en una forma de liberación prolongada, con el fin proporcionar un efecto de almacenamiento y/o liberación prolongados. Así pues, se pueden comprimir en gránulos o cilindros las composiciones farmacéuticas y medicamentos, e implantarlos intramuscularmente o subcutáneamente como inyecciones de depósito o en forma de implantes tales como estents. Tales implantes pueden utilizar materiales inertes conocidos tales como siliconas y polímeros biodegradables.

Se pueden ajustar las dosis específicas en función de la existencia de enfermedades, de la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del sujeto, intervalos de administración, vías de administración, velocidad de excreción y combinaciones de fármacos. Cualquiera de las formas farmacéuticas antes indicadas que contienen cantidades terapéuticamente eficaces están muy dentro de los límites de la experimentación rutinaria y, por tanto, muy dentro del alcance de la presente tecnología.

En algunas otras realizaciones descritas solo con fines de referencia, la presente tecnología proporciona composiciones que comprenden la base libre del compuesto de Fórmula I en donde al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98% o al menos aproximadamente 99% en peso de la base libre total de la composición está presente como la forma anhidra o como la forma de monohidrato. En realizaciones adicionales descritas solo con fines de referencia, las composiciones de la presente tecnología consisten esencialmente en la base libre, donde al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98% o al menos aproximadamente 99% de la base libre está presente en la composición como la forma anhidra, o como la forma de monohidrato.

En algunas otras realizaciones que son realizaciones de la invención, la presente tecnología proporciona composiciones que comprenden la sal de fosfato de la base libre en donde al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98% o al menos



aproximadamente 99% en peso de la sal de fosfato total de la base libre de la composición está presente como forma A, como forma B o, descrita solo con fines de referencia, como la forma amorfa. En realizaciones adicionales, las composiciones de la presente tecnología consisten esencialmente en una sal de fosfato de la base libre, donde al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98% o al menos aproximadamente 99% de la sal de fosfato de la base libre está presente en la composición como forma A, como forma B o, descrita solo con fines de referencia, como la forma amorfa.

En algunas realizaciones descritas solo con fines de referencia, la presente tecnología proporciona composiciones que comprenden la sal de hidrocloreuro de la base libre en donde al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98% o al menos aproximadamente 99% en peso de la sal de hidrocloreuro total de la base libre en la composición está presente como el dihidrato o como la forma amorfa. En realizaciones adicionales descritas solo con fines de referencia, las composiciones de la presente tecnología consisten esencialmente en una sal de hidrocloreuro de la base libre, donde al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98% o al menos aproximadamente 99% de la sal de fosfato de la base libre está presente en la composición como el dihidrato o como la forma amorfa.

En otro aspecto descrito solo con fines de referencia, la presente tecnología proporciona un método de tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina anhidra o hidratada o una forma amorfa o una composición que comprende una forma cristalina anhidra o hidratada o forma amorfa de la presente tecnología a un sujeto que padece una enfermedad, cuya patología y/o síntomas de dicha enfermedad puedan prevenirse, inhibirse o mejorarse por la inhibición de una actividad de cinasa en donde la cinasa se selecciona del grupo consistente en FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, KDR, HER1, HER2, Bcr-Abl, Tie2 y Ret. En otra realización descrita solo con fines de referencia, la presente tecnología proporciona el uso de las formas cristalinas anhidras o hidratadas, las formas amorfas o las composiciones que incluyen las formas cristalinas anhidras o hidratadas o formas amorfas de la presente tecnología en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un sujeto en donde la actividad de cinasa de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, KDR, HER1, HER2, Bcr-Abl, Tie2 y Ret contribuye a la patología y/o síntomas de la enfermedad. En algunas realizaciones de la presente tecnología, la cinasa se selecciona del grupo consistente en FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4.

Dentro del contexto de la presente tecnología, "tratamiento" significa un alivio, en todo o en parte, de síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o retardar o detener el avance adicional o el empeoramiento de los síntomas, o procurar prevenir o preservar de la enfermedad o trastorno a un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno. Tales enfermedades o trastornos incluyen, pero sin limitación, carcinoma de los riñones, hígado, glándulas adrenales, vejiga, mama, estómago, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmones, vagina o tiroides; sarcoma; glioblastoma; leucemia; tumores del cuello o cabeza; psoriasis; hiperplasia prostática; o neoplasia.

Por ejemplo, dentro del contexto de tratar enfermedades que incluyen un trastorno donde intervienen cinasas, como se ha descrito más arriba, un tratamiento satisfactorio puede incluir un alivio de síntomas o el retardo o detención del avance de la enfermedad, medidos por una disminución de los niveles o la actividad de una o varias cinasas correspondientes. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de la forma cristalina anhidra o hidratada o forma amorfa del compuesto de Fórmula I (con inclusión de la base libre), o la forma cristalina anhidra o forma amorfa de la sal de fosfato del compuesto de Fórmula I, la sal de hidrocloreuro del compuesto de Fórmula I (con inclusión del dihidrato o la forma amorfa) o composiciones que las incluyan, que alivie, en todo o en parte, síntomas asociados con el trastorno o enfermedad tratados, o retarde o detenga el avance adicional o empeoramiento de sus síntomas, o prevenga o proporcione profilaxis contra la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno. Un sujeto es cualquier animal que pueda beneficiarse de la administración de cualquiera de las formas del compuesto de Fórmula I o una composición que lo incluya, como se ha descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones descritas solo con fines de referencia, el sujeto es un mamífero, por ejemplo un ser humano, un primate, un perro, un gato, un caballo, una vaca, un cerdo, un roedor, como por ejemplo una rata o un ratón. Típicamente, el mamífero es un ser humano.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina anhidra o hidratada, o una forma amorfa, o una composición que comprenda cualquiera de tales formas de la presente tecnología descritas solo con fines de referencia o en el caso de las sales de ácido monofosfórico para uso en los métodos de tratamiento descritos y reivindicados según la invención puede variar dependiendo de la vía de administración y la forma farmacéutica. Las cantidades eficaces de las formas cristalinas anhidras o hidratadas o formas amorfas de los compuestos de Fórmula I se encuentran típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg/día, y más típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,05 a 25 mg/kg/día. Típicamente, la forma cristalina anhidra o hidratada, la forma amorfa y la composición que comprende tales formas de la presente tecnología descritas solo con fines de referencia o reivindicadas según la invención, se seleccionan a fin de proporcionar composiciones farmacéuticas que presenten índices terapéuticos elevados. El índice terapéutico es la relación en dosis entre los efectos tóxico y terapéutico, que puede expresarse como la relación entre la DL<sub>50</sub> y la DE<sub>50</sub>. La DL<sub>50</sub> es la dosis letal para 50% de la población, y la DE<sub>50</sub> es la dosis terapéuticamente eficaz en 50% de la población. La DL<sub>50</sub> y la DE<sub>50</sub> se determinan mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos de células animales o animales experimentales.

La presente tecnología, descrita así de manera general, se entenderá con más facilidad por referencia a los ejemplos siguientes de referencia y de la invención, que se ofrecen a modo de ilustración y no se pretende que sean limitantes de la presente tecnología.

## EJEMPLOS

5 A lo largo de la presente descripción se emplean las siguientes abreviaturas con respecto a la terminología química y biológica:

|    |         |  |
|----|---------|--|
|    | DCM:    | Diclorometano  |
|    | DMSO:   | Dimetilsulfóxido   |
|    | CDB:    | Calorimetría diferencial de barrido                                  |
| 10 | SDV:    | Sorción dinámica de vapor  |
|    | EM-IES: | Espectrometría de masas con ionización por electrospray              |
|    | IR-TF:  | Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier                |
|    | CLAR:   | Cromatografía líquida de alta resolución (siglas inglesas HPLC)      |
|    | IPA:    | Isopropanol  |
| 15 | M:      | Molar  |
|    | MeOH:   | Metanol  |
|    | HCl N:  | HCl normal   |
|    | RMN:    | Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (siglas inglesas NMR) |
|    | H. R.:  | Humedad relativa   |
| 20 | t. a.:  | Temperatura ambiente   |
|    | MEB:    | Microscopía electrónica de barrido                                   |
|    | ATG:    | Análisis termogravimétrico   |
|    | UV:     | Ultravioleta   |
|    | DRXP:   | Difracción de rayos X en polvo                                       |

## 25 **Métodos generales, instrumentos y estándares empleados**

### **Valor de pH**

30 Se determinó el pH de una disolución de la manera que se ilustra: se transfirieron a un vial de 20 ml aproximadamente 10 mg de la base libre o su sal, y se añadieron a ello 10 ml del tampón correspondiente o agua. Se agitó continuamente la disolución mientras se medía el pH. La medida del pH se puede realizar por diversos métodos, por ejemplo utilizando microelectrodos de pH.

### **Determinación de la solubilidad**

Se equilibró un exceso de base libre (base libre de Fórmula I), su sal de fosfato (la sal de ácido monofosfórico de la base libre) u otra sal de ácido, en disolventes durante 1 día a  $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Se filtró la suspensión resultante, y se utilizó el filtrado para determinar la solubilidad mediante CLAR.

## 35 **Disolución intrínseca**

40 Las medidas de velocidad intrínseca de disolución se llevaron a cabo en conjuntos de punzón y matriz VanKel de  $0,5 \text{ cm}^2$ , con una presión de compresión de 0,9 toneladas (2.000 libras). Se midió la disolución utilizando un sistema de disolución con óptica de fibra (C Technologies, Inc.) y un espectrofotómetro UV/visible Cary, con una velocidad de agitación de 200 r. p. m. Se mantuvo el medio de disolución a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  y se realizaron las medidas de concentración a 260 nm.

**Higroscopicidad**

Se midió la higroscopicidad a partir de isoterias de sorción/desorción utilizando el instrumento Surface Measurement Systems DVS-1 a  $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Se evaluaron muestras a diversas humedades, entre ellas 75%, 85% y 95%.

**5 Comportamiento de polimorfismo**

Se agitaron suspensiones de muestras a alta velocidad durante 24 horas a  $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , se filtraron y se analizó mediante DRXP el sólido recogido.

**Método de CLAR**

10 Instrumento: Waters; columna: Symmetry C18, diámetro de partícula 3,5 micrómetros, 4,6 x 75 mm; temperatura de columna:  $35^\circ\text{C}$ ; caudal: 1 mL/minuto; fase móvil: A = TFA al 0,1% en agua y B = acetonitrilo; detección: UV 254 nm; cantidad inyectada: aproximadamente 2 microgramos; diluyente: acetonitrilo/ácido fosfórico acuoso al 0,2% 60:40 (v/v); y gradiente: de 10 a 70% de B en el transcurso de 10 minutos.

**Método de ATG**

15 Instrumento: TA Instruments Q500; intervalo de temperaturas: de temperatura ambiente a  $300^\circ\text{C}$ ; velocidad de barrido:  $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$ ; flujo de nitrógeno: 60 ml/minuto. Mettler TGA 850; intervalo de temperaturas: de temperatura ambiente a  $300^\circ\text{C}$ ; velocidad de barrido:  $20^\circ\text{C}/\text{minuto}$ ; flujo de nitrógeno: 40 mL/minuto;

**Método de MEB**

Instrumento: Jeol JSM 6300.

**Método de CDB**

20 Instrumento: TA Instruments Q1000; intervalo de temperaturas: de temperatura ambiente a  $210^\circ\text{C}$ ; velocidad de barrido:  $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$ ; flujo de nitrógeno: 60 mL/minuto;

**Método de cristalografía de rayos X**

25 Difractómetro de tres círculos Bruker AXS con radiación  $\text{Cu}(K_\alpha)$  monocromada en grafito procedente de un generador de tubo sellado y foco fino y un detector CCD Smart 6000 que utiliza el software SMART. El tratamiento de datos y el afinamiento global de la celda se realizaron con Saint. Se aplicó una corrección semiempírica de absorción, basándose en las intensidades de reflexiones relacionadas con la simetría, medidas con distintas disposiciones angulares. Se resolvieron las estructuras mediante métodos dobles de reciclado de espacio y posteriores síntesis DF, y se afinaron sobre la base de mínimos cuadrados de matriz entera en  $F^2$  utilizando el paquete de programas SHELXTL.

**30 Método de DRXP**

35 Instrumento: Bruker D8 Advance; irradiación:  $\text{Cu } K_\alpha$  (30 kV, 40 mA); ranura variable V12 mm; amplitud de barrido  $2 - 40^\circ$  (valor de 2 zeta); velocidad de barrido 0,3 s por paso. Como alternativa, se utilizó el instrumento XDS2000 de Scintag, Inc.; irradiación:  $\text{Cu } K_\alpha$ , (45 kV, 40 mA); rendija de divergencia: 3 mm y 2 mm; rendija de medición: 0,3 mm y 0,2 mm; cortador 0,02 grados; tiempo de barrido: 6 minutos (3 minutos por cuadro); amplitud de barrido:  $2^\circ - 35^\circ$  o  $40^\circ$  (valor de 2 zeta); velocidad de barrido  $0,5^\circ/\text{minuto}$  (valor de 2 zeta).

**Método de IR**

Instrumento: Thermo Magna 560; modo: transmisión; amplitud de barrido:  $4.000 \text{ cm}^{-1} - 600 \text{ cm}^{-1}$ .

**Método de Raman**

Instrumento: Bruker Vertex 70 FTIR; APT: 3,5 mm; 64 barridos; RES 2.

**40 Discriminación de sales****Ejemplo 1: Discriminación de sales de ácido de la base libre de Fórmula I.**

45 Se realizó un experimento de discriminación de sales con la base libre de Fórmula I (preparada como se describe en el Ejemplo 2 a continuación) y una diversidad de ácidos distintos: ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido láctico (D,L), ácido maleico, ácido málico (L), ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico (D) y ácido tartárico (L). Se disolvió la base libre (30 mg) en 12 mL de THF. Se distribuyeron partes alcuotas de 0,1 ml de esta disolución en un bloque de cristalización con formato de 96 pocillos (bloque Zinsser Crissy). Se añadieron a cada pocillo aproximadamente 0,25 mg de la base libre y también

se añadieron a cada pocillo 0,044 ml de una disolución 0,01 M en acetona de los correspondientes ácidos. Se cubrió el bloque con una tapa precortada y después se dejó que la mezcla de disolventes se evaporase durante aproximadamente 10 horas a temperatura ambiente.

5 Los intentos con ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido hipúrico, ácido láctico, ácido maleico y ácido málico proporcionaron sólidos con el mismo patrón de DRXP que la base libre o sólidos amorfos. Se obtuvieron sólidos de baja cristalinidad con ácido fumárico, ácido bromhídrico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido sulfúrico o ácido tartárico. Para el ácido fosfórico, en etanol de 95% se obtuvo una forma salina cristalina como realización de la invención. Por su cristalinidad o eventual facilidad de síntesis, se evaluaron adicionalmente en cuanto a cristalinidad e higroscopicidad sólidos formados con ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido malónico, ácido metanosulfónico y 10 ácido succínico.

Se halló que la sal de fosfato (una realización de la invención) era sumamente cristalina. Su higroscopicidad, evaluada mediante isoterma de sorción/desorción de SDV, indicó que, incluso a H. R. 95%, se observó un incremento de peso debido a la absorción de agua inferior a 2%. A H. R. 75% y 85%, se observó un incremento de peso inferior a 1%.

15 Para la sal de hidrócloruro descrita solo con fines de referencia, se observaron varios patrones de DRXP, lo que indica la presencia de más de un polimorfo. La mayoría de estas sales tenía baja cristalinidad. Se identificó el dihidrato como la más cristalina. La sal de hidrócloruro era más higroscópica que la sal de fosfato. En una forma de la sal de hidrócloruro, se observó mediante SDV un incremento de peso de aproximadamente 4,1% (H. R. 75%) a aproximadamente 16,9% (H. R. 95%).

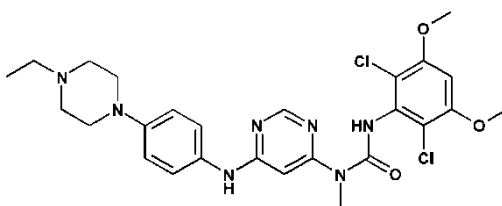
20 En cuanto a las sales de malonato descritas solo con fines de referencia, se identificaron cuatro formas basándose en sus patrones de DRXP observados. La única ulteriormente evaluada mostró un cristal frágil, se preparó solo una vez, tenía un aspecto mojado y era higroscópica (incremento de peso de aproximadamente 10% en todas las humedades probadas).

25 En cuanto a la sal de ácido metanosulfónico (o mesilato) descrita solo con fines de referencia, se observaron varios patrones de DRXP, de los cuales solo uno pudo prepararse de manera consistente, pero era higroscópico (presentaba un incremento de peso de aproximadamente 2,6% a 10% por SDV). De manera análoga, la sal de succinato también era higroscópica (presentaba un incremento de peso de aproximadamente 4,1% a 10% por SDV).

30 En la Tabla 1 a continuación se muestran resultados de un ensayo inicial de solubilidad en tampón de pH 3 y en agua. La sal de fosfato era más soluble que las sales de metanosulfonato, malonato y succinato en tampón de pH 3 y en agua. La sal de fosfato era también más soluble en agua que la base libre.

Tabla 1

| Tipo de sal/base libre                | Medio/disolvente | Solubilidad (mg/ml) |
|---------------------------------------|------------------|---------------------|
| Metanosulfonato                       | Tampón de pH 3   | 0,003               |
| Malonato                              | Tampón de pH 3   | 0,003               |
| Succinato                             | Tampón de pH 3   | 0,002               |
| Fosfato (realización de la invención) | Tampón de pH 3   | 0,039               |
| Metanosulfonato                       | Agua             | 0,87                |
| Malonato                              | Agua             | 0,92                |
| Succinato                             | Agua             | 0,27                |
| Fosfato (realización de la invención) | Agua             | 1,7                 |
| Base libre                            | Tampón de pH 3   | 0,20                |
| Base libre                            | Agua             | 0,001               |

**Síntesis química****Ejemplo de referencia 2: Preparación de la base libre del compuesto de Fórmula I.**

I

**A. N-[4-(4-Etilpiperazin-1-il)-fenil]-N'-metilpirimidin-4,6-diamina**

- 5 Se calienta en un tubo cerrado, a 150°C y durante 5 horas, una mezcla de 4-(4-etilpiperazin-1-il)-anilina (1 g, 4,88 mmol), (6-cloropirimidin-4-il)-metilamina (1,81 g, 12,68 mmol, 1,3 eq.), y HCl 4N en dioxano (15 ml). Se concentra la mezcla de reacción y se diluye con DCM y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se separa la capa acuosa y se extrae con DCM. Se lava con salmuera la fase orgánica, se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 93:7), seguida de trituración en dietiléter, proporciona el compuesto del título en forma de un sólido blanco: EM-IES: 313,2 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1,10 minutos (gradiente J); CCF: R<sub>f</sub> = 0,21 (DCM/MeOH, 93:7).

**B. 4-(4-Etilpiperazin-1-il)-anilina**

- 15 Se agita durante 7 horas a t. a. una suspensión de 1-etil-4-(4-nitrofenil)-piperazina (6,2 g, 26,35 mmol) y níquel Raney (2 g) en MeOH (120 mL), bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtra la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentra para proporcionar 5,3 g del compuesto del título en forma de un sólido violeta: EM-IES: 206,1 [MH]<sup>+</sup>; CCF: R<sub>f</sub> = 0,15 (DCM/MeOH + NH<sub>3</sub><sup>aq</sup> al 1%, 9:1).

**C. 1-Etil-4-(4-nitrofenil)-piperazina**

- 20 Se calienta a 80°C durante 15 horas una mezcla de 1-bromo-4-nitrobenzoceno (6 g, 29,7 mmol) y 1-etilpiperazina (7,6 ml, 59,4 mmol, 2 eq.). Tras enfriar a t. a., se diluye la mezcla de reacción con agua y DCM/MeOH, 9:1. Se separa la capa acuosa y se extrae con DCM/MeOH, 9:1. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH + NH<sub>3</sub><sup>aq</sup> al 1%, 9:1) proporciona 6,2 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo: EM-IES: 236,0 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2,35 minutos (pureza: 100%, gradiente J); CCF: R<sub>f</sub> = 0,50 (DCM/MeOH + NH<sub>3</sub><sup>aq</sup> al 1%, 9:1).

**D. (6-Cloropirimidin-4-il)-metilamina**

- 30 Se preparó este material mediante un procedimiento publicado en la bibliografía (J. Appl. Chem. 1955, 5, 358) modificado: a una suspensión de 4,6-dicloropirimidina comercialmente disponible (20 g, 131,6 mmol, 1,0 eq.) en isopropanol (60 ml) se añade metilamina al 33% en etanol (40,1 ml, 328,9 mmol, 2,5 eq.) a un ritmo tal que la temperatura interna no sube por encima de 50°C. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se añade agua (50 ml) y se enfría a 5°C en un baño de hielo la suspensión formada. Se separa por filtración el producto precipitado y se lava con isopropanol/agua 2:1 frío (45 ml) y agua. Se seca bajo vacío, a 45°C y durante una noche el material recogido, para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo incoloro: t<sub>R</sub> = 3,57 minutos (pureza: >99%, gradiente A), EM-IES: 144,3/146,2 [MH]<sup>+</sup>.

**E. 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-{6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metilurea**

- 35 Se preparó el compuesto del título añadiendo isocianato de 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilo (1,25 eq.) a una disolución de N-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenil]-N'-metilpirimidin-4,6-diamina (2,39 g, 7,7 mmol, 1 eq.) en tolueno y agitando la mezcla de reacción durante 1,5 horas a reflujo. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH + NH<sub>3</sub><sup>aq</sup> al 1%, 95:5) proporciona el compuesto del título en forma de un sólido blanco: EM-IES: 560,0/561,9 [MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 3,54 minutos (pureza: 100%, gradiente J); CCF: R<sub>f</sub> = 0,28 (DCM/MeOH + NH<sub>3</sub><sup>aq</sup> al 1%, 95:1). Análisis: C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>, calc. C 55,72% H 5,57% N 17,49% O 8,56% Cl 12,65%; hallado C 55,96% H 5,84% N 17,17% O 8,46% Cl 12,57%. Se caracterizó el compuesto del título mediante DRXP, métodos térmicos y otros, como se describe más adelante.

**Ejemplo 3: Preparación de la forma A de sal de ácido monofosfórico del compuesto de Fórmula I.**

A un matraz de fondo redondo se agregaron 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-[6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-1-metilurea (134 g, 240 mmol) e IPA (2.000 ml). Se agitó y se calentó a 50°C la suspensión y se añadió a la misma, en porciones, una disolución de ácido fosfórico (73,5 g, 750 mmol) en agua (2.000 ml). Se agitó la mezcla a 60°C durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de polipropileno. Se lavó el lecho con IPA/agua caliente (1:1, 200 ml) y se combinaron los filtrados. A esta disolución transparente se añadió IPA (6.000 ml) y se agitó la mezcla a reflujo durante 20 minutos, se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente (25° C) y se agitó durante 24 horas. Se recogió por filtración el producto salino blanco, se lavó con IPA (2 x 500 ml) y se secó en una estufa a 60° C bajo presión reducida durante dos días, para proporcionar la sal de fosfato (forma A), 110 g. Rendimiento 70%. Pureza >98% por CLAR. Análisis: C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>P, calc. C 47,42% H 5,20% N 14,89% O 17,01% Cl 10,77% P 4,70%; hallado C 47,40% H 5,11% N 14,71% O 17,18% Cl 10,73% P 4,87%. Se caracterizó el compuesto del título mediante DRXP, métodos térmicos y otros, como se describe más adelante.

**Ejemplo de referencia 4: Preparación de la forma monohidrato de base libre del compuesto de Fórmula I.**

A un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 22 L, se agregó, a 18° C y bajo una atmósfera de nitrógeno, hidróxido de amonio 15 M (10 L, 15 mol). A la disolución se añadió en porciones, a 18°C y en el transcurso de 1 hora, la sal de fosfato de 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-[6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-1-metilurea (660 g, 1.002 mol; preparada mediante el método del Ejemplo 3) en forma de sólido. Se agitó a 18°C durante 16 horas la suspensión blanca resultante. Se tomó una muestra y se analizó mediante <sup>1</sup>H-RMN para confirmar la conversión completa de la sal de fosfato a base libre. El análisis mediante RMN mostró una conversión completa a la base libre. Se filtró la mezcla a través de un embudo de vidrio sinterizado de 3 L, con una frita gruesa (40-60 ASTM). La filtración fue lenta, requiriendo ~3 horas a causa del fino tamaño de partícula de la base libre sólida. Se lavó el sólido con agua desionizada (1 L). Este lavado también fue muy lento (requirió 1,5 horas). Se secó a 60°C bajo vacío (5 Torr) el sólido, durante 16 horas, para proporcionar 642 g de base libre (114% del teórico, teórico = 561,1 g). Se resuspendió el sólido seco en agua desionizada (10,5 L) a 18°C durante 3 horas. Se filtró el sólido a través de un embudo de vidrio sinterizado de 3 L, con una frita gruesa (40-60 ASTM). Se enjuagó la torta del filtro con agua desionizada (2 L). Se secó a 60° C bajo vacío (5 Torr) el sólido, durante 16 horas, para proporcionar la base libre en forma de un monohidrato (559 g, 96,7% del teórico para un monohidrato).

**Caracterización de las formas cristalinas**

**Ejemplo 5: Propiedades fisicoquímicas de la base libre** descrita solo con fines de referencia, **de la sal de fosfato (forma A) como realización de la invención y del hidrocloreuro** descrito solo con fines de referencia.

**A. Base libre (Ejemplo de referencia)**

La base libre anhidra mostró buena cristalinidad (respecto al espectro de DRXP, véase la Figura 1A). Era ligeramente higroscópica y, cuando se calentó a un ritmo de 10°C/minuto, fundió a 217°C (inicio) con posterior descomposición (respecto al termograma de CDB, véase la Figura 2A). El ATG de la base anhidra se muestra en la Figura 3A, y la pérdida de peso observada es consistente con la forma anhidra. No era soluble en medios acuosos a pH elevado (aprox. 0,00004 mg/mL en tampón de pH 6,8 y aprox. 0,00009 mg/mL, con pH 6,67, en agua), y de escasamente a ligeramente soluble en disolventes orgánicos comunes. En HCl 0,1 N, la base libre anhidra cambia a otra forma (probablemente una forma de hidrocloreuro). La forma de monohidrato de la base libre también mostró buena cristalinidad (respecto al espectro de DRXP, véase la Figura 1D). En la Figura 5A se muestra una micrografía de MEB de la base libre anhidra.

**B. Sal de fosfato (forma A)**

La sal de fosfato mostró buena cristalinidad (respecto al espectro de DRXP, véase la Figura 1B (sal de fosfato (forma A))). Era ligeramente higroscópica y, cuando se calentó a un ritmo de 10°C/minuto, fundió a 184,0°C (inicio) con posterior descomposición (véase la Figura 2B (sal de fosfato (forma B))). En la Figura 3B se muestra el termograma de ATG de la sal de fosfato, y la pérdida de peso observada es consistente con la forma anhidra. No era soluble en tampón de pH 6,8 (aprox. 0,00009 mg/mL) pero, a diferencia de la base libre, era soluble en agua (1,3 mg/mL). Era escasamente soluble en disolventes orgánicos comunes. A continuación se presentan estudios adicionales de solubilidad. En la Figura 6 se muestra el espectro IR-TF de la sal de fosfato (forma A). En la sal de fosfato se detectó hasta 0,6% de disolvente residual (isopropanol). En la Figura 5B se muestra una micrografía de MEB de la sal de fosfato, forma A.

**C. Sal de hidrocloreuro de la base libre (Ejemplo de referencia)**

La sal de hidrocloreuro mostró cristalinidad moderada (respecto al espectro de DRXP, véase la Figura 1E) en la forma de dihidrato. En la Figura 3C se muestra el termograma de ATG, y la pérdida de peso observada es consistente con la forma de dihidrato. El hidrocloreuro es higroscópico, y la forma presente es un dihidrato. En el Ejemplo 8, Tabla 3D, se presentan estudios de solubilidad.

**Ejemplo 6: Forma amorfa de la sal de fosfato de la base libre (Ejemplo de referencia).**

5 Se mezclaron aproximadamente 40 mg de sal de fosfato (forma A) con 4 ml de tetrahidrofurano/agua (1:1) a 25°C. Tras agitar durante una noche, se filtró la disolución. Sin agitar, se puso el filtrado transparente bajo flujo de nitrógeno, para secarlo. Se evaluó adicionalmente, mediante CDB y ATG, el sólido obtenido tras la evaporación del disolvente. No se observó ninguna transición vítrea aparente en el termograma de CDB cuando se sometió a calentamiento desde -40°C a 140°C. En el termograma de ATG, se observó que la muestra comenzó a descomponerse a ~115°C, una temperatura mucho más baja que la de la forma A de la sal de fosfato cristalina. Véase también el Ejemplo 15 más adelante.

**Ejemplo 7: Determinación de las velocidades intrínsecas de disolución.**

10 Se determinó la velocidad intrínseca de disolución para la sal de fosfato en agua, pH=6,8 y HCl 0,1 N, como realización de la invención, y para el monohidrato de base libre, descrito solo con fines de referencia, a pH=6,8, 4,5 y HCl 0,1 N. Las mediciones se realizaron en un instrumento VanKel utilizando un espectrofotómetro UV/visible Cary (Tabla 2). La sal de fosfato demostró mayores velocidades intrínsecas de disolución en agua y HCl 0,1 N que la base libre.

15 Tabla 2

| Velocidades intrínsecas de disolución |  |  |
|---------------------------------------|--|--|
| Muestra                               | Sal de fosfato (forma A)   | Base libre (monohidrato) (Ejemplo de referencia) |
| Masa de muestra                       | aproximadamente 100 mg   | aproximadamente 100 mg                           |
| Longitud de onda para detección       | 290 nm   | 290,2 nm   |
| Rotación de disco                     | 200 r. p. m.   | 50 r. p. m.                                      |
| Temperatura                           | 37°C   | 37°C   |
| Tiempo de medida                      | 20-60 minutos  | 400 minutos                                      |
| Medio de disolución                   | Valor de velocidad intrínseca de disolución, mg/minuto/cm <sup>2</sup> |  |
| HCl 0,1 N                             | 1,0661 (base libre anhidra: 0,28)                                      | 0,3132   |
| pH = 6,8                              | 0,0056   | 0,0026   |
| pH = 4,5                              | n. d.  | 0,0001   |
| Agua                                  | 0,3279 (base libre anhidra: 0,01)                                      | n. d.  |
| n. d. - no determinado                |  |  |

**Ejemplo de referencia 8: Solubilidad en medios acuosos**

20 Se midió la solubilidad de la base libre anhidra y de la base libre monohidrato en diversos medios acuosos (por ejemplo, tampón de pH 6,8, tampón de pH 4,5 y tampón de pH 1), incluidos fluidos humanos simulados y reales. En las Tablas 3A-3C a continuación se muestran las composiciones de los fluidos simulados.

Tabla 3A

| <b>FGS (Fluido gástrico simulado), pH 2,0</b> |   |
|---|---|
| <b>Excipiente</b>                             | <b>Cantidad/volumen objetivo para 1 litro</b> |
| NaCl  | 2 g   |
| Triton X-100                                  | 1 g   |
| HCl 0,1 M                                     | 100 ml  |
| Agua purificada                               | c. s.   |

Tabla 3B

| <b>Fluido intestinal simulado (FIS) en estado de ayuno (siglas inglesas FaSSIF), pH 6,5</b> |                            |                                  |
|---|----------------------------|----------------------------------|
| <b>Excipiente</b>   | <b>Cantidad molar [mM]</b> | <b>Cantidad objetivo [g/1 l]</b> |
| Ácido fosfórico (del 85%)   | 28,6 (como del 100%)       | 3,30 (como del 85%)              |
| Taurocolato de sodio  | 3                          | 1,65                             |
| Lecitina  | 0,75                       | 0,59                             |
| NaCl  | 105,8                      | 6,186                            |
| NaOH  |                            | c. s                             |
| Agua purificada   |                            | c. s                             |

5 Tabla 3C

| <b>Fluido intestinal simulado (FIS) en estado alimentado (siglas inglesas FeSSIF), pH 6,5</b> |                            |                                  |
|---|----------------------------|----------------------------------|
| <b>Excipiente</b>   | <b>Cantidad molar [mM]</b> | <b>Cantidad objetivo [g/1 l]</b> |
| Ácido acético glac.   | 144                        | 8,65                             |
| Taurocolato de sodio  | 15                         | 8,25                             |
| Lecitina  | 3,75                       | 2,954                            |
| NaCl  | 202                        | 11,87                            |
| NaOH  |                            | c. s                             |



(continuación)

| <b>Fluido intestinal simulado (FIS) en estado alimentado (siglas inglesas FeSSIF), pH 6,5</b> |                            |                                  |
|---|----------------------------|----------------------------------|
| <b>Excipiente</b>   | <b>Cantidad molar [mM]</b> | <b>Cantidad objetivo [g/1 l]</b> |
| Agua purificada   |                            | c. s                             |

5 Los fluidos humanos se obtuvieron de 12 sujetos humanos. Se evaluó la solubilidad de la manera antes descrita, al cabo de 24 horas. En las Tablas 4A y 4B a continuación están tabulados los resultados.

Tabla 4A

| <b>Solubilidad de base libre anhidra</b>              |   |
|---|---|
| <b>Medio</b>  | <b>Solubilidad en mg/ml tras 24 horas</b> |
| Fluido gástrico simulado (FGS)                        | 0,0497                                    |
| Fluido intestinal simulado (FIS) en estado de ayuno   | 0,001                                     |
| Fluido intestinal simulado (FIS) en estado alimentado | 0,148                                     |
| HCl a pH 1  | 0,052                                     |
| Acetato a pH 4,5                                      | 0,008                                     |
| Fosfato a pH 6,8                                      | <L. d. c.*                                |
| Fluido gástrico humano (FGH)                          | 0,001                                     |
| Fluido intestinal humano (FIH) en estado de ayuno     | 0,002                                     |
| FIH en estado alimentado                              | 0,004                                     |
| *<L. d. c.: por debajo del límite de cuantificación   |   |

Tabla 4B

| Solubilidad de base libre monohidrato               |                                    |
|---|------------------------------------|
| Medio   | Solubilidad en mg/ml tras 24 horas |
| FGS   | 0,020                              |
| FIS en estado de ayuno                              | 0,003                              |
| FIS en estado alimentado                            | 0,459                              |
| HCl a pH 1  | 0,103                              |
| Acetato a pH 4,5                                    | 0,054                              |
| Fosfato a pH 6,8                                    | <L. d. c.*                         |
| FGH   | 0,002                              |
| FIH en estado de ayuno                              | 0,019                              |
| FIH en estado alimentado                            | 0,040                              |
| *<L. d. c.: por debajo del límite de cuantificación |                                    |

5 Se llevaron a cabo estudios de solubilidad a 24 horas de la sal de fosfato en medios acuosos y en fluidos humanos. Resultados para la sal de fosfato sin equilibración previa (Tabla 4C) y con equilibración durante 24 horas en HCl a pH 1 (Tabla 4D). Estas últimas condiciones mostraron que la sal de fosfato se convertía en la sal de HCl durante este tiempo.

Tabla 4C

| Solubilidad de sal de fosfato                       |                                    |
|---|------------------------------------|
| Medio   | Solubilidad en mg/ml tras 24 horas |
| FGS   | 0,088                              |
| FIS en estado de ayuno                              | 0,003                              |
| FIS en estado alimentado                            | 1,067                              |
| HCl a pH 1  | 0,089                              |
| Acetato a pH 4,5                                    | 0,731                              |
| Fosfato a pH 6,8                                    | <L. d. c.*                         |
| FGH   | 0,0115                             |
| FIH en estado de ayuno                              | 0,00223                            |
| FIH en estado alimentado                            | 0,00141                            |
| *<L. d. c.: por debajo del límite de cuantificación |                                    |

Tabla 4D

| Solubilidad de sal de hidrocloreuro resultante de equilibración de sal de fosfato a pH 1, con HCl |                                    |
|---|------------------------------------|
| Medio   | Solubilidad en mg/ml tras 24 horas |
| FGS   | 0,073                              |
| FIS en estado de ayuno  | 0,003                              |
| FIS en estado alimentado  | 0,248                              |
| HCl a pH 1  | 0,075                              |
| Acetato a pH 4,5  | 0,822                              |
| Fosfato a pH 6,8  | <L. d. c.*                         |
| FGH   | 0,0348                             |
| FIH en estado de ayuno  | 0,0154                             |
| FIH en estado alimentado  | 0,0109                             |
| *<L. d. c.: por debajo del límite de cuantificación   |                                    |

#### Ejemplo de referencia 9: Espectroscopía Raman-TF de la base libre del compuesto de Fórmula I.

5 Se realizó la espectroscopía Raman-TF de las formas de base libre monohidrato y cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I como se ha descrito más arriba. En la Figura 8A se muestra el espectro Raman de la forma de base libre anhidra del compuesto de Fórmula I. Los picos de la Figura 8A incluyen 3.067, 2.950, 2.927, 2.854, 2.828, 1.690, 1.619, 1.585, 1.539, 1.458, 1.409, 1.385, 1.358, 1.297, 1.233, 1.191, 1.098, 1.062, 998, 819, 778, 742, 695, 668, 637, 498, 468 y 420  $\text{cm}^{-1}$ . En la Figura 8B se muestra el espectro Raman de la base libre monohidrato. Los picos de la Figura 8B incluyen 2.957, 2.831, 1.618, 1.580, 1.511, 1.465, 1.415, 1.361, 1.312, 1.284, 1.229, 1.186, 1.148, 1.057, 994, 854, 721, 661 y 624  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Ejemplo de referencia 10: Análisis cristalográfico por rayos X en monocristal de la forma de monohidrato cristalino de la base libre del compuesto de Fórmula I

15 Se realizó el análisis cristalográfico por rayos X en monocristal de la forma de monohidrato cristalino de la base libre del compuesto de Fórmula I como se ha descrito más arriba. En la Tabla 5 a continuación y en la Figura 9 se muestran los resultados del análisis.

Tabla 5

|  |  |
|--|--|
| Tamaño del cristal (mm)                            | 0,16 × 0,08 × 0,06   |
| Dimensiones de celda en angstroms (Å) y grados (°) | a = 7,7615(2) Å<br>b = 9,3168(2) Å<br>c = 37,8111(8) Å<br>α = 90°<br>β = 91,439(2)°<br>γ = 90°<br>V = 2733,35(11) Å <sup>3</sup> |
| Grupo espacial                                     | P21/c  |
| Moléculas/celda unitaria                           | 4  |
| Densidad   | 1,362  |

### Demostración de la estabilidad de las formas cristalinas

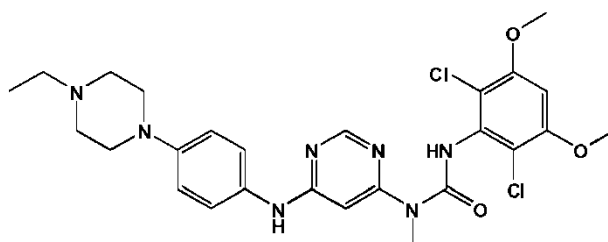
#### Ejemplo 11: Estabilidad en disolución.

5 Se ensayó la estabilidad de la base libre en disolución, en tampones que abarcaban de pH 1 a pH 9, durante 1 semana a 50°C. A pH 5 y superiores, la base libre (Ejemplo de referencia) era estable y, tras descontar impurezas menores iniciales, la degradación fue menor que 2%. A pH 3, la degradación fue aproximadamente 4% y a pH 1 la degradación fue aproximadamente 15%. También se ensayó la estabilidad en agua y varios disolventes orgánicos (1 semana a 50°C). La base libre era estable en isopropanol, y mostró una degradación de aproximadamente 6 a 7% en acetonitrilo y metanol.

10 La sal de fosfato, forma A, como realización de la invención, era estable en isopropanol y acetonitrilo, y mostró una degradación de aproximadamente 8% en metanol. En agua, la base libre era estable, pero la sal de fosfato mostró una degradación de aproximadamente 45%. Esto no afecta a la administración de la sal de fosfato por vía oral; de hecho, como se demuestra más adelante, la sal de fosfato tiene aproximadamente una biodisponibilidad doble que la base libre. Sin quedar vinculados por el mecanismo, la diferencia en estabilidad entre la base libre y la sal de fosfato puede deberse a la mayor solubilidad acuosa de la sal de fosfato en comparación con la base libre, así como la tendencia de la sal de fosfato a provocar el descenso del pH del agua, que pueden aumentar la velocidad de degradación. Tanto la base libre como la sal de fosfato mostraron la mayor degradación en acetonitrilo/agua 1:1 (alrededor de 8% y 70%, respectivamente).

20 Basándose en el análisis por CLAR-EM, parece que se hidroliza la funcionalidad de urea de la base libre, como se muestra a continuación, originando dos productos de hidrólisis principales. Los dos picos de degradación principales según CLAR-EM mostraban los iones moleculares esperados ( $MH^+ = 313$  para el pico de CLAR a 2,1 minutos, y  $MH^+ = 222$  para el pico de CLAR a 8,6 minutos). Como confirmación adicional, se inyectó en el aparato de CLAR una muestra auténtica de 2,6-dicloro-3,5-dimetoxianilina, y el tiempo de retención y el espectro UV mostraron concordancia satisfactoria con el pico de degradación que eluía más tarde en CLAR.

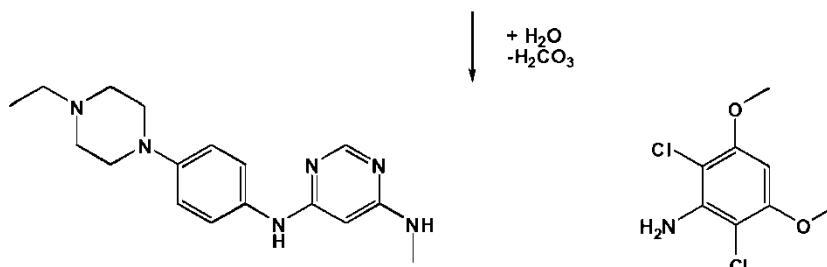
Esquema 1: Ruta de degradación en agua propuesta



**Fórmula empírica:** C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>

Masa exacta: 559,1865

Peso molecular: 560,4754



5

**Fórmula empírica:** C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>

Masa exacta: 312,2062

Peso molecular: 312,4127

**Fórmula empírica:** C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>

Masa exacta: 221,0010

Peso molecular: 222,0686

**Ejemplo 12: Estabilidad en estado sólido**

- 10 Se sometieron a estrés las muestras, en estado sólido, durante una semana a 80°C, en recipientes herméticamente cerrados y bajo humedad relativa de 75%. Se demostró que las formas cristalinas de la base libre anhidra descrita solo con fines de referencia y la sal de fosfato (forma A) (realización de la invención) eran estables en estado sólido, solas y en presencia de excipientes en forma de una mezcla al 1%. La cantidad de productos de degradación de la base libre anhidra, evaluada mediante CLAR, era 1% o inferior (basada en las áreas de pico), mientras que la degradación de la sal de fosfato ascendía a 1,4% o inferior. El análisis por DRXP de cada polimorfo no mostró cambio de forma.
- 15

**Ejemplo 13: Efecto de equilibración con disolventes**

**A. Temperatura ambiente**

- 20 Se equilibraron aproximadamente 20 mg de la sal de fosfato (forma A) (realización de la invención) con 2 ml de diversos disolventes durante al menos 24 horas a temperatura ambiente. Después se filtró la disolución y se secó el residuo durante una noche a 50°C bajo vacío general. Se investigó mediante DRXP el sólido obtenido. No se observó ningún patrón de DRXP nuevo para los disolventes enumerados en la Tabla 6. Estos resultados demuestran la estabilidad polimórfica de la sal de fosfato (forma A).
- 25 Se equilibró la base libre, descrita solo con fines de referencia, en agua, etanol, isopropanol, acetato de etilo y acetona y, como antes, se analizó mediante DRXP. No se observó ningún patrón de DRXP nuevo.

Tabla 6

|  |
|--|
| Disolventes utilizados para experimentos de equilibración a 25°C |
| Disolventes  |
| Metanol  |
| Etanol abs   |
| Etanol de 95%  |
| 2-Propanol   |
| Acetonitrilo   |

(continuación)

|  |
|--|
| Disolventes utilizados para experimentos de equilibración a 25°C |
| Acetona  |
| Tetrahidrofurano   |
| Tolueno  |
| Cloruro de metileno  |
| Dioxano  |
| DMF  |
| DMSO   |
| Agua   |
| Metanol/Agua 9:1   |
| Metanol/Agua 1:1   |
| Metanol/Agua 1:9   |
| Etanol/Agua 50:50  |
| Etanol/Agua 10:90  |
| 2-Propanol/Agua 90:10  |
| 2-Propanol/Agua 50:50  |
| Disolventes  |
| 2-Propanol/Agua 10:90  |
| Acetona/Agua 50:50   |
| Acetona/Agua 10:90   |
| Acetonitrilo/Agua 90:10  |
| Acetonitrilo/Agua 50:50  |
| Acetonitrilo/Agua 10:90  |
| Tetrahidrofurano/Agua 1:1  |
| Tetrahidrofurano/Agua 1:9  |

**B. 50°C**

5 También se equilibraron aproximadamente 20 mg de la sal de fosfato (forma A) (realización de la invención), a aproximadamente 50°C, con 2 ml de disolvente durante al menos 24 horas. Después se filtró la disolución y se secó el residuo durante una noche a 50°C bajo vacío general. Se investigó mediante DRXP el sólido obtenido. No se observó ningún patrón de DRXP nuevo para ninguno de los disolventes enumerados en la Tabla 7. Estos resultados demuestran la estabilidad polimórfica de la sal de fosfato (forma A).

Tabla 7

| Disolventes utilizados para experimentos de equilibración a 50°C |
|--|
| Disolventes  |
| Metanol  |
| Etanol abs   |
| Etanol de 95%  |
| 2-Propanol   |
| Acetonitrilo   |
| Acetona  |
| Acetato de etilo   |
| Acetato de propilo   |
| Tetrahidrofurano   |
| Tolueno  |
| Dioxano  |
| Metil-t-butiléter  |
| DMSO   |
| Agua   |
| Metanol/Agua 90:10   |
| Metanol/Agua 50:50   |
| Metanol/Agua 10:90   |
| Etanol/Agua 50:50  |
| Etanol/Agua 10:90  |
| 2-Propanol/Agua 90:10  |
| 2-Propanol/Agua 50:50  |

(continuación)

|  |
|--|
| Disolventes utilizados para experimentos de equilibración a 50°C |
| 2-Propanol/Agua 10:90  |
| Acetona/Agua 90:10   |
| Acetona/Agua 50:50   |
| Acetona/Agua 10:90   |
| Acetonitrilo/Agua 90:10  |
| Acetonitrilo/Agua 50:50  |
| Acetonitrilo/Agua 10:90  |
| Tetrahidrofurano/Agua 90:10                                      |
| Tetrahidrofurano/Agua 50:50                                      |
| Tetrahidrofurano/Agua 10:90                                      |

**Ejemplo 14: Efecto de cristalización desde disoluciones saturadas calientes**

5 Se disolvieron aproximadamente 20 mg de la sal de fosfato (forma A) en 2 ml de disolvente a 60°C. Se filtró la disolución. Se enfrió en un baño de hielo el filtrado transparente obtenido, y se agitó. Se recogió el precipitado en un filtro, se secó y se investigó mediante DRXP. No se observó cambio en la forma polimórfica tras cristalización desde disoluciones 1:1 de agua con metanol, etanol, 2-propanol, acetona y tetrahidrofurano. Sólo con el uso de DMSO se apreció mediante DRXP un cambio de forma. Estos resultados demuestran la estabilidad polimórfica de la sal de fosfato (forma A).

**Ejemplo 15: Efecto de cristalización por evaporación****10 A. 25°C**

15 Se mezclaron aproximadamente 20 mg de la sal de fosfato (forma A) con 2 ml de disolvente a 25°C. Tras agitar durante una noche, se filtró la disolución. Se dispuso el filtrado bajo flujo de nitrógeno para evaporar el disolvente. Se recogió el sólido residual y se investigó. La susodicha evaporación se realizó sin agitación. Tras evaporación desde THF/agua (1:1) sin agitación, se obtuvo una vez un sólido con patrón de DRXP similar al de la forma B (véase la Figura 1C). Con posterioridad, en estas condiciones se obtuvo material amorfo, en lugar de forma B. Análogamente, se obtuvo material amorfo (descrito solo con fines de referencia) de la cristalización evaporativa de disoluciones 1:1 de agua con etanol, 2-propanol, acetona y tetrahidrofurano. Cuando se agitó la disolución durante la evaporación, se obtuvo consistentemente forma A; lo que demuestra la estabilidad polimórfica de la forma cristalina de la sal de fosfato (forma A).

**20 B. 50°C**

25 Se realizaron los mismos experimentos (como se ha descrito más arriba para la evaporación a 25°C) a 50°C. En estas condiciones se obtuvo material amorfo, descrito solo con fines de referencia, de solo algunas de las soluciones no agitadas. Tal como se muestra en la Tabla 8, otras disoluciones no agitadas proporcionaron forma A. También se obtuvo forma A cuando se agitó la disolución, lo que demuestra la estabilidad polimórfica de la forma cristalina de la sal de fosfato (forma A).



Tabla 8

| Efecto de cristalización por evaporación a 50°C |                   |
|---|-------------------|
| Disolvente                                      | Resultado de DRXP |
| Metanol/Agua 1:1                                | -                 |
| Etanol/Agua 1:1                                 | Amorfo            |
| 2-Propanol/Agua 1:1                             | -                 |
| Acetona/Agua 1:1                                | -                 |
| Acetonitrilo/Agua 1:1                           | Amorfo            |
| Tetrahidrofurano/Agua 1:1                       | -                 |
| "-": sin cambio detectado                       |                   |

**Ejemplo 16: Efecto de precipitación por adición de disolvente**

5 Se ensayaron dos combinaciones distintas de disolventes. Se disolvió la sal de fosfato (forma A) en DMSO, en el cual su solubilidad era elevada. Se añadió a la disolución un disolvente (el antisolvente) en el cual la forma A era sumamente insoluble. Se recogió el precipitado en un filtro, se secó y se investigó mediante DRXP. No se observó cambio de forma para ninguno de los siguientes disolventes: metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, THF, acetato de etilo, acetato de propilo, tolueno, metil-t-butiléter, 1,4-dioxano, cloruro de metileno. Estos resultados demuestran la estabilidad polimórfica de la forma cristalina de la sal de fosfato (forma A).

**10 Ejemplo 17: Estabilidad bajo compresión**

Se comprimió la sal de fosfato (forma A, 300 mg) durante 5 minutos a 1,8 toneladas (4.000 libras) con una prensa hidráulica (diámetro de los comprimidos 8 mm). No se observó mediante DRXP cambio de la modificación cristalina. Estos resultados demostraron la estabilidad de la forma cristalina de la sal de fosfato (forma A).

**Ejemplo 18: Estabilidad bajo granulación**

15 A la sal de fosfato (forma A) dispuesta en un mortero se añadió gota a gota un disolvente (agua o etanol) hasta que el sólido del mortero estuvo suficientemente húmedo, y se molió utilizando una mano de mortero hasta obtener una consistencia pastosa. Se secó la pasta en torno a 40°C y bajo presión reducida durante > 8 horas. Se evaluaron mediante DRXP los sólidos, y no se observaron cambios en los espectros de DRXP. Estos resultados demostraron la estabilidad de la forma cristalina de la sal de fosfato (forma A).

**20 Ejemplo 19: Estabilidad bajo calentamiento y enfriamiento**

Esta se observó realizando un segundo experimento de DSC tras enfriar la masa fundida. El inicio de la fusión se apreció a 183,2°C. La muestra comenzó a descomponerse a 185,9°C, justo después del inicio de la fusión. No se llevaron a cabo pruebas ulteriores.

**Ejemplo 20: Experimentos de sorción y desorción de agua**

25 Se sometieron la base libre (anhidra y monohidrato) descrita solo con fines de referencia y su sal de fosfato (forma A) (realización de la invención) a ciclo de sorción y desorción utilizando un instrumento de la marca VTI. Se recogieron los sólidos después del experimento y se analizaron. Las Figuras 3A (base libre) y 3B (sal de fosfato (forma A)) muestran la isoterma de sorción-desorción de agua registrada en un instrumento de ATG. En las Figuras 4A (base libre, anhidro), 4B (sal de fosfato (forma A)) y 4C (base libre, monohidrato) se ofrecen las gráficas de SDV. 30 La máxima absorción de agua para la sal de fosfato (forma A) fue inferior a 2% (es decir, 0,7%) a 25°C hasta una humedad relativa (H. R.) de 95% (véase la Tabla 9). La máxima absorción de agua para el monohidrato fue inferior a 1,4% a 25°C hasta una H. R. de 95%. El monohidrato, con un contenido aproximado de agua de 3%, no se pudo secar completamente durante el experimento, pero el agua que se pudo extraer se reabsorbía reversiblemente. Se encontró que la meseta de existencia de la forma de monohidrato estaba entre 10% y 95% de H. R., con una ligera 35 histéresis en el segundo ciclo de desorción.

Tabla 9

| Ensayo de SDV para sal de fosfato |                                     |                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Humedad relativa (%)              | Aumento de peso en la desorción (%) | Aumento de peso en la adsorción (%) |
| 0                                 | 0,000                               | 0,000                               |
| 5                                 | 0,091                               | 0,016                               |
| 25                                | 0,507                               | 0,165                               |
| 50                                | 0,738                               | 0,309                               |
| 75                                | 1,022                               | 0,437                               |
| 85                                | 1,245                               | 0,495                               |
| 95                                | 1,547                               | 0,653                               |
| 85                                | 1,421                               | 0,520                               |
| 75                                | 1,275                               | 0,467                               |
| 50                                | 0,705                               | 0,334                               |
| 25                                | 0,447                               | 0,177                               |
| 5                                 | 0,048                               | 0,000                               |

### Propiedades terapéuticas superiores de la sal de fosfato

#### Ejemplo 21: Propiedad farmacocinética de la sal de fosfato

- 5 La mayor solubilidad en agua de la sal de fosfato (realización de la invención) en comparación con la base libre (y otras sales de ácido, como se ha descrito en lo que antecede; descrita solo con fines de referencia) condujo al desarrollo de una formulación (o composición) en disolución, lo que no hubiera sido factible con la base libre a causa de las restricciones de solubilidad. Para este experimento, se preparó la sal de fosfato de la manera siguiente. En un vial de vidrio se disolvieron 10,7 mg de la base libre en 4 ml de THF. Se añadió ácido fosfórico (1,76 ml) en acetona
- 10 (0,01 M). Se calentó la mezcla a 50°C durante aproximadamente 2 minutos. Se dejó abierto el vial para que se evaporase parcialmente a temperatura ambiente. Durante la noche se formó una suspensión, que se filtró proporcionando aproximadamente 5,5 mg de un polvo casi blanco. A continuación (Tabla 10) se encuentran tabuladas las biodisponibilidades, en ratas, de los agentes activos (la base libre y su sal de fosfato), formulados de diversas maneras.

15

Tabla 10

| Parámetros farmacocinéticos                         | Base libre i.v.<br>[5 mg/kg] | Base libre p.o., disolución coloidal*<br>[10 mg/kg] | Base libre p.o., suspensión**<br>[8,57 mg/kg] | Sal de fosfato p.o., disolución***<br>[10 mg/kg] | Sal de fosfato p.o., suspensión**<br>[8,57 mg/kg] |
|---|------------------------------|---|---|--|---|
| C <sub>5 min</sub> [μmol/L ± E.E.]                  | 0,972 ± 0,404                | --  | --  | --   | --  |
| C <sub>max</sub> [μmol/L ± E.E.]                    | --                           | 0,154 ± 0,026                                       | 0,202 ± 0,021                                 | 0,263 ± 0,083                                    | 0,150 ± 0,031                                     |
| C <sub>última</sub> [μmol/L ± E.E.]                 | 0,003 ± 0,003                | 0,010 ± 0,005                                       | 0,077 ± 0,038                                 | 0,148 ± 0,018                                    | 0,062 ± 0,006                                     |
| t <sub>max</sub> [h]                                | --                           | 3,0   | 2,0   | 4,0  | 3,0   |
| t <sub>último</sub> [h]                             | 24                           | 24  | 8   | 8  | 8   |
| t <sub>1/2</sub> de eliminación terminal [h]        | 4,5                          | 5,2   | 4,3   | 4,8  | 4,4   |
| Cl [L/h/kg]   | 3,6                          | --  | --  | --   | --  |
| V <sub>ss</sub> [L/kg]                              | 9,6                          | --  | --  | --   | --  |
| ABC (área bajo la curva) (0 - ∞) [h·μmol/L]         | 2,47                         | 1,44  | 1,55  | 2,52   | 1,23  |
| ABC (0 - ∞) dosis <sup>A</sup> [(h·μmol/L)/(mg/kg)] | 0,49                         | 0,14  | 0,18  | 0,25   | 0,14  |
| Biodisponibilidad f [%]                             |                              | 29  | 37 ± 11                                       | 51   | 29 ± 3  |

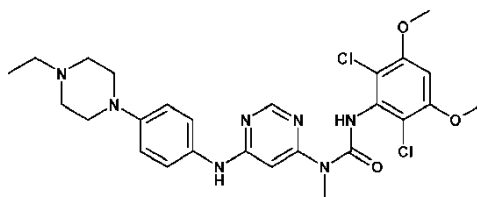
\* La disolución de base libre está basada en agua, etanol y Cremophor EL.

\*\* Las suspensiones se prepararon en agua que contenía 0,5% de HPMC.

\*\*\* La disolución de sal de fosfato se preparó en PEG300/tampón de acetato de pH 4,7 (1:1 en volumen).

## REIVINDICACIONES

1. Una sal de ácido monofosfórico del compuesto de Fórmula I:



I

2. La sal de ácido monofosfórico según la reivindicación 1 que es la sal de ácido monofosfórico cristalina anhidra.

5 3. La sal de ácido monofosfórico cristalina anhidra según la reivindicación 2 que tiene la forma A en donde la forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) que comprende un pico característico, en términos de  $2\theta$ , a  $15 \pm 0,4^\circ$ ;

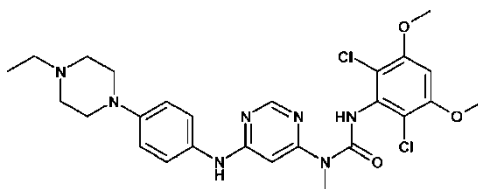
donde, o bien utilizando el instrumento Bruker D8 Advance, irradiación: Cu K $\alpha$  a 30 kV, 40 mA, ranura variable V12 mm, amplitud de barrido 2 - 40° (valor de 2 zeta), velocidad de barrido 0,3 s por paso, o bien

10 utilizando el instrumento XDS2000 de Scintag, irradiación: Cu K $\alpha$  a 45 kV, 40 mA, rendija de divergencia 3 mm y 2 mm, rendija de medición: 0,3 mm y 0,2 mm, cortador 0,02 grados, tiempo de barrido: 6 minutos con 3 minutos por cuadro, amplitud de barrido: 2° - 35° o 40° (valor de 2 zeta) y velocidad de barrido 0,5°/minuto (valor de 2 zeta), se puede utilizar para la DRXP.

15 4. La sal de ácido monofosfórico cristalina anhidra de forma A según la reivindicación 3, en donde el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende además uno o varios picos característicos, en términos de  $2\theta$ , seleccionados de picos a  $13,7 \pm 0,4^\circ$ ,  $16,8 \pm 0,4^\circ$ ,  $21,3 \pm 0,4^\circ$  y  $22,4 \pm 0,4^\circ$ .

5. La sal de ácido monofosfórico cristalina anhidra de forma A según la reivindicación 4, en donde el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende además uno o varios picos característicos, en términos de  $2\theta$ , seleccionados de picos a  $9,2 \pm 0,4^\circ$ ,  $9,6 \pm 0,4^\circ$ ,  $18,7 \pm 0,4^\circ$ ,  $20,0 \pm 0,4^\circ$ ,  $22,9 \pm 0,4^\circ$  y  $27,2 \pm 0,4^\circ$ .

20 6. Una forma cristalina anhidra denominada forma A según la reivindicación 4 de una sal de ácido monofosfórico del compuesto de Fórmula I:



I

25 en donde la forma cristalina anhidra A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) que comprende al menos 3 picos característicos, en términos de  $2\theta$ , seleccionados de picos a  $13,7^\circ$ ,  $15^\circ$ ,  $16,8^\circ$ ,  $21,3^\circ$  y  $22,4^\circ$ ; en donde, con respecto a valores de  $2\theta$ , tales valores para picos individuales pueden variar en  $\pm 0,4^\circ$ ,

donde, o bien el empleo del instrumento Bruker D8 Advance, irradiación: Cu K $\alpha$  a 30 kV, 40 mA, ranura variable V12 mm, amplitud de barrido 2 - 40° (valor de 2 zeta), velocidad de barrido 0,3 s por paso, o bien

30 el empleo el instrumento XDS2000 de Scintag, irradiación: Cu K $\alpha$  a 45 kV, 40 mA, rendija de divergencia 3 mm y 2 mm, rendija de medición: 0,3 mm y 0,2 mm, cortador 0,02 grados, tiempo de barrido: 6 minutos con 3 minutos por cuadro, amplitud de barrido: 2° - 35° o 40° (valor de 2 zeta) y velocidad de barrido 0,5°/minuto (valor de 2 zeta), se pueden utilizar para la DRXP.

7. La forma cristalina anhidra según una cualquiera las reivindicaciones 3-6 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como el mostrado en la Figura 1B.

35 8. La forma cristalina anhidra según una cualquiera las reivindicaciones 3-6 que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que muestra un inicio de una endotermia a  $184 \pm 2^\circ\text{C}$ ;

donde para el CDB se puede utilizar el instrumento TA Q1000, intervalo de temperaturas: de temperatura ambiente a 210°C, velocidad de barrido: 10°C/minuto y flujo de nitrógeno: 60 mL/minuto.

**9.** La forma cristalina anhidra según una cualquiera las reivindicaciones 3-6 que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (CDB) como el mostrado en la Figura 2B;

5 donde para el CDB se puede utilizar el instrumento TA Q1000, intervalo de temperaturas: de temperatura ambiente a 210°C, velocidad de barrido: 10°C/minuto y flujo de nitrógeno: 60 mL/minuto.

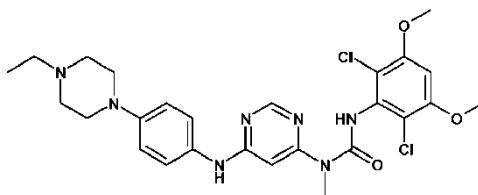
**10.** La sal de ácido monofosfórico cristalina anhidra según la reivindicación 2 que tiene forma B en donde la forma B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o varios picos característicos, en términos de  $2\theta$ , seleccionados de picos a  $9,3 \pm 0,4^\circ$ ,  $12,5 \pm 0,4^\circ$ ,  $13,4 \pm 0,4^\circ$ ,  $15,8 \pm 0,4^\circ$  y  $17 \pm 0,4^\circ$ ;

10 en donde, o bien utilizando el instrumento Bruker D8 Advance, irradiación: Cu K $\alpha$  a 30 kV, 40 mA, ranura variable V12 mm, amplitud de barrido 2 - 40° (valor de 2 zeta), velocidad de barrido 0,3 s por paso, o bien

utilizando el instrumento XDS2000 de Scintag, irradiación: Cu K $\alpha$  a 45 kV, 40 mA, rendija de divergencia 3 mm y 2 mm, rendija de medición: 0,3 mm y 0,2 mm, cortador 0,02 grados, tiempo de barrido: 6 minutos con 3 minutos por cuadro, amplitud de barrido: 2° - 35° o 40° (valor de 2 zeta) y velocidad de barrido 0,5°/minuto (valor de 2 zeta), se puede utilizar para la DRXP.

15 **11.** La forma cristalina anhidra según la reivindicación 10 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como el mostrado en la Figura 1C.

**12.** Un método para preparar la forma cristalina anhidra A según una cualquiera de las reivindicaciones 2-6, que comprende poner en contacto una suspensión de un compuesto de Fórmula I:



I

20 con ácido fosfórico para proporcionar la forma cristalina anhidra A.

**13.** El método según la reivindicación 12, que comprende además cristalizar la forma cristalina anhidra A desde la suspensión.

25 **14.** El método según la reivindicación 13, en donde la suspensión del compuesto de Fórmula I comprende isopropanol.

**15.** El método según la reivindicación 12, que comprende además aislar la forma cristalina anhidra A cristalizada.

**16.** Una composición que comprende la forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 **17.** Una forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición según la reivindicación 16 para uso en un método de tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina o amorfa según una cualquiera de las reivindicaciones 1-30 o la composición según la reivindicación 35 a un sujeto que padece una enfermedad cuya patología y/o síntomas de dicha enfermedad puedan prevenirse, inhibirse o mejorarse por la inhibición de una actividad de cinasa en donde la cinasa se selecciona del grupo consistente en FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, KDR, HER1, HER2, Bcr-Ab1, Tie2 y Ret, en donde la enfermedad se selecciona de carcinoma de los riñones, hígado, glándulas adrenales, vejiga, mama, estómago, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmones, vagina o tiroides; sarcoma; glioblastoma; leucemia; tumores del

35 cuello o cabeza; psoriasis; hiperplasia prostática; o neoplasia.

Figura 1A

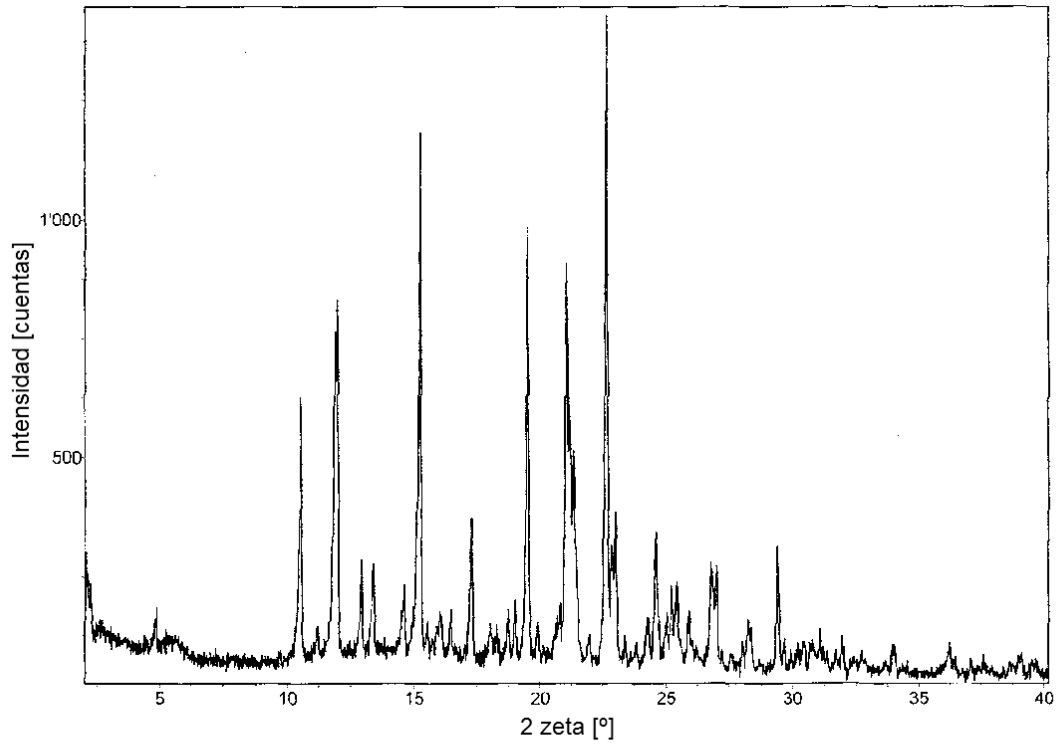


Figura 1B

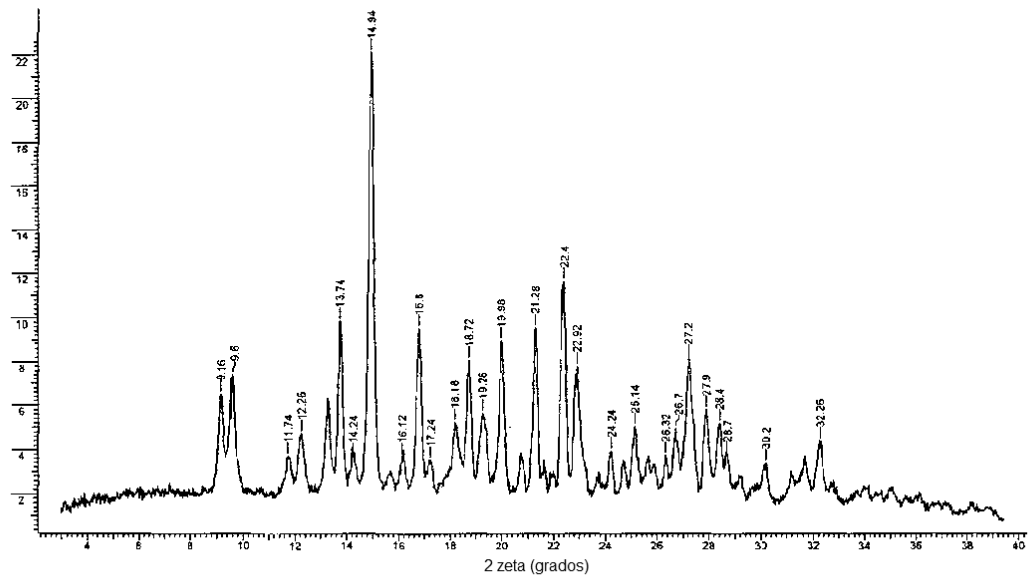


Figura 1C

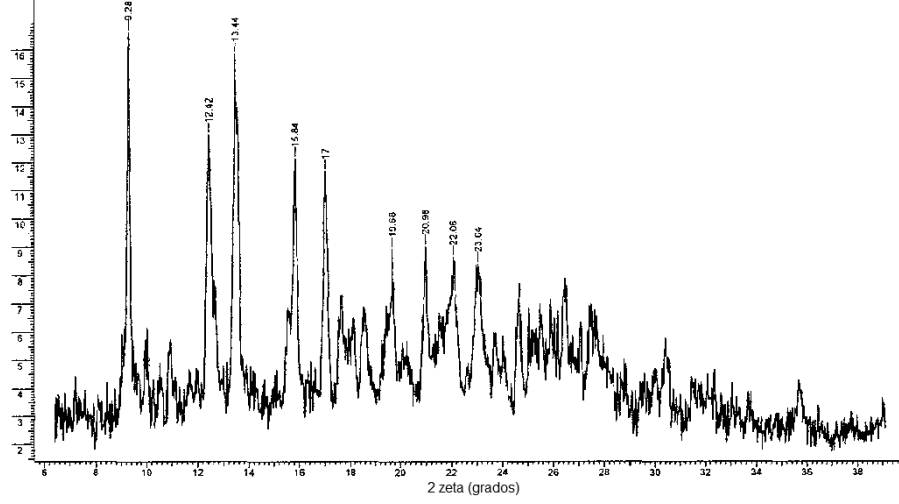


Figura 1D

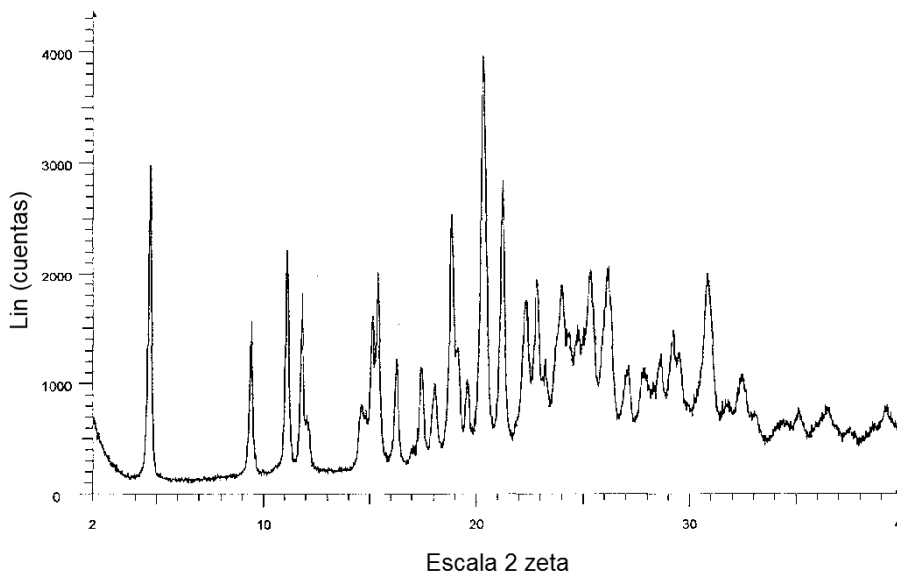


Figura 1E

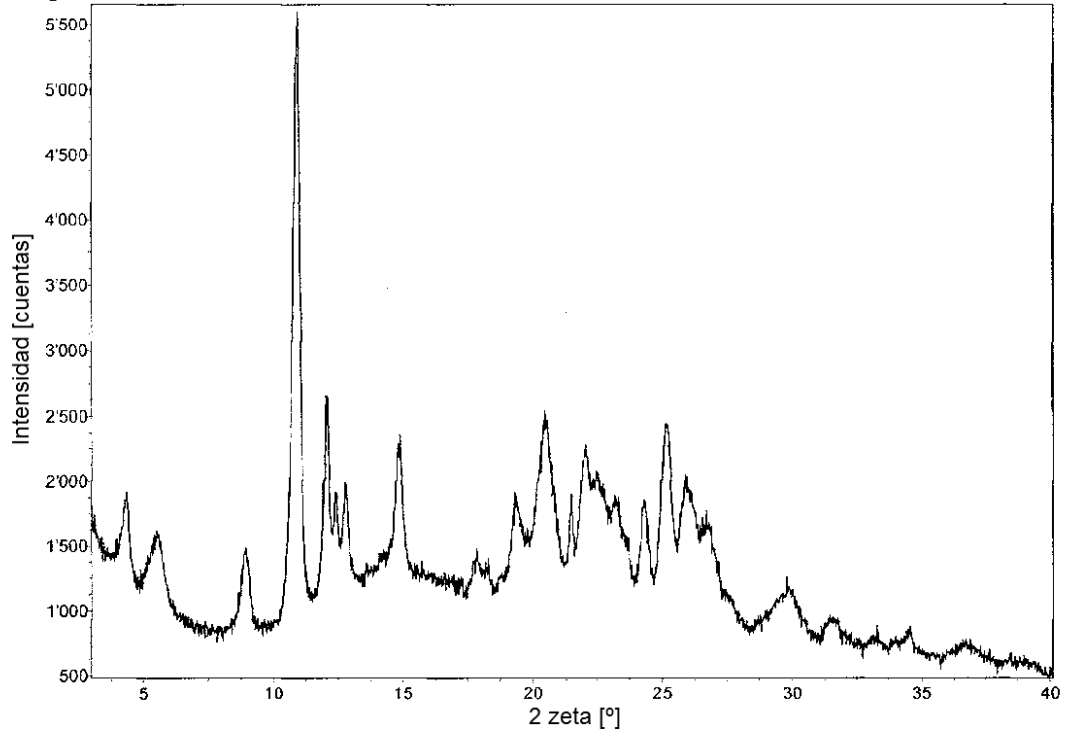


Figura 2A

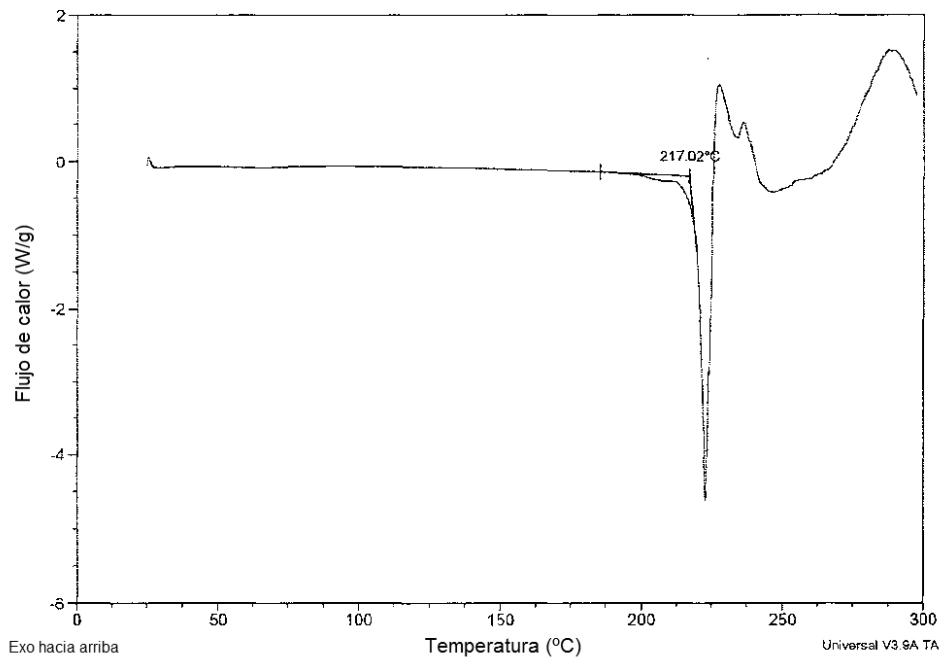




Figura 2B

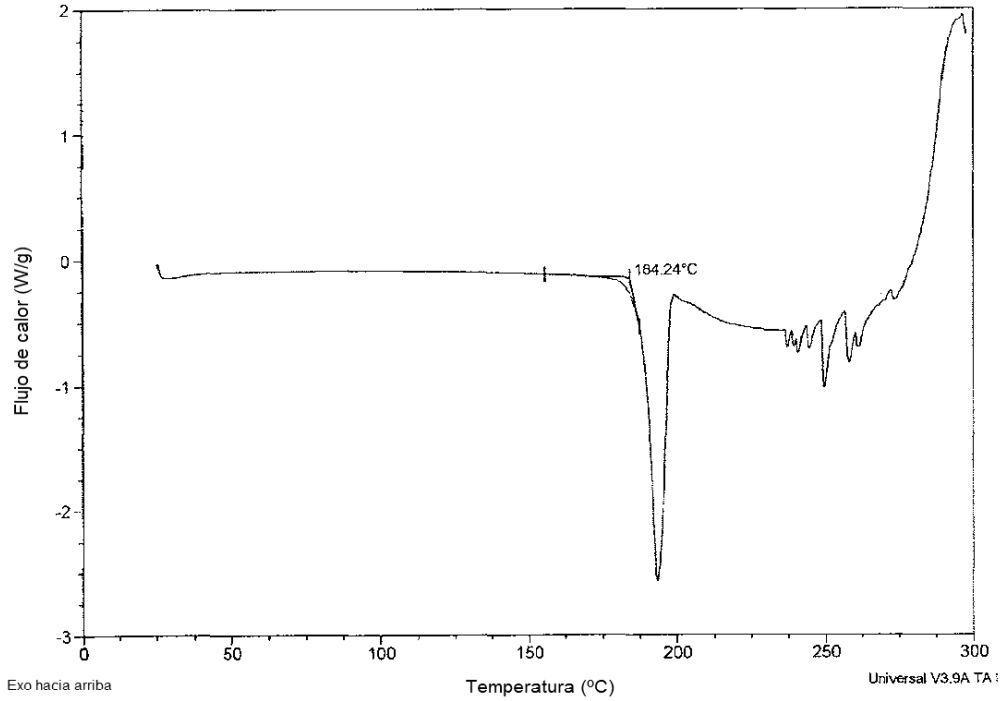


Figura 3A

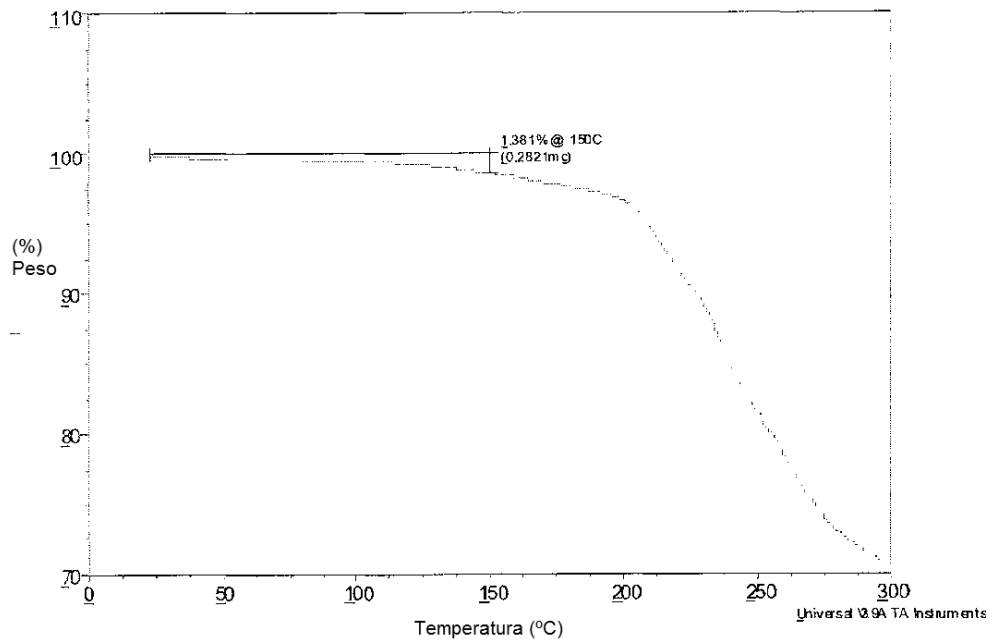


Figura 3B

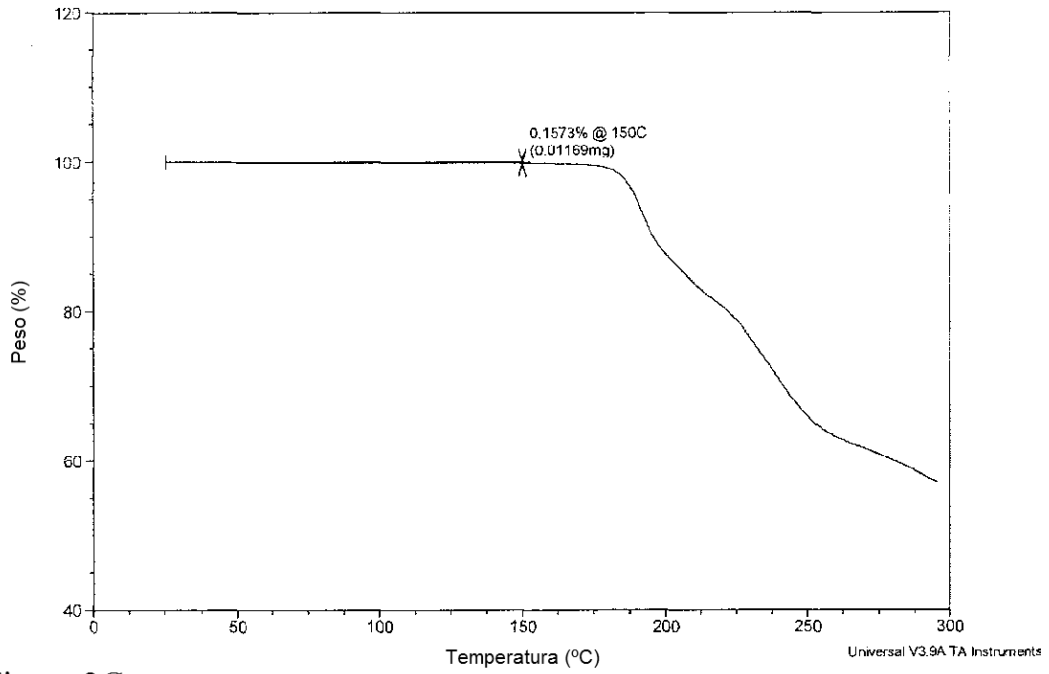


Figura 3C

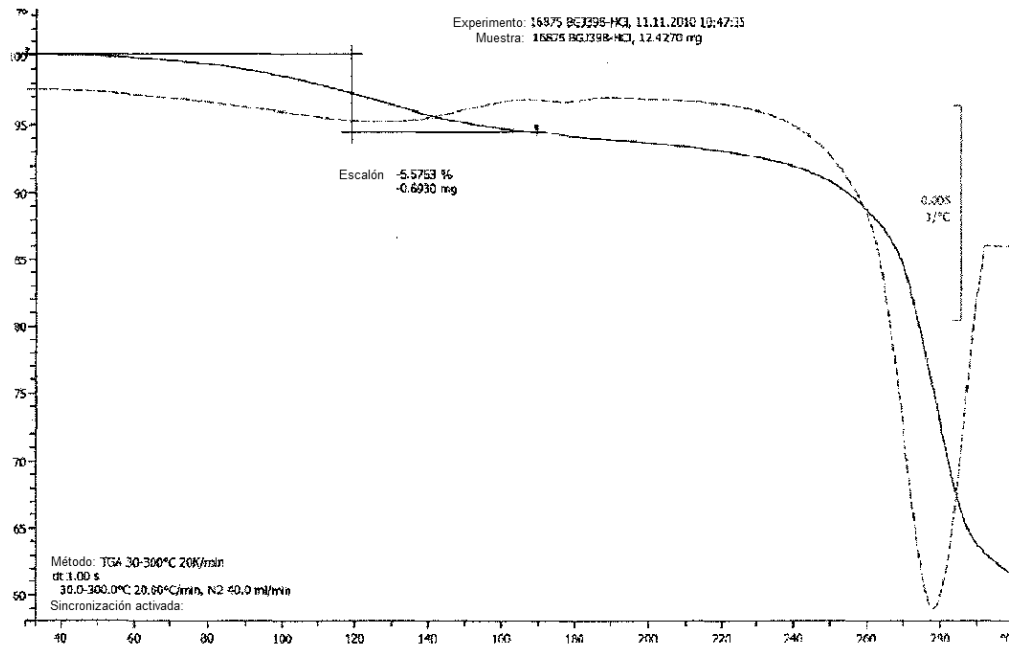


Figura 4A

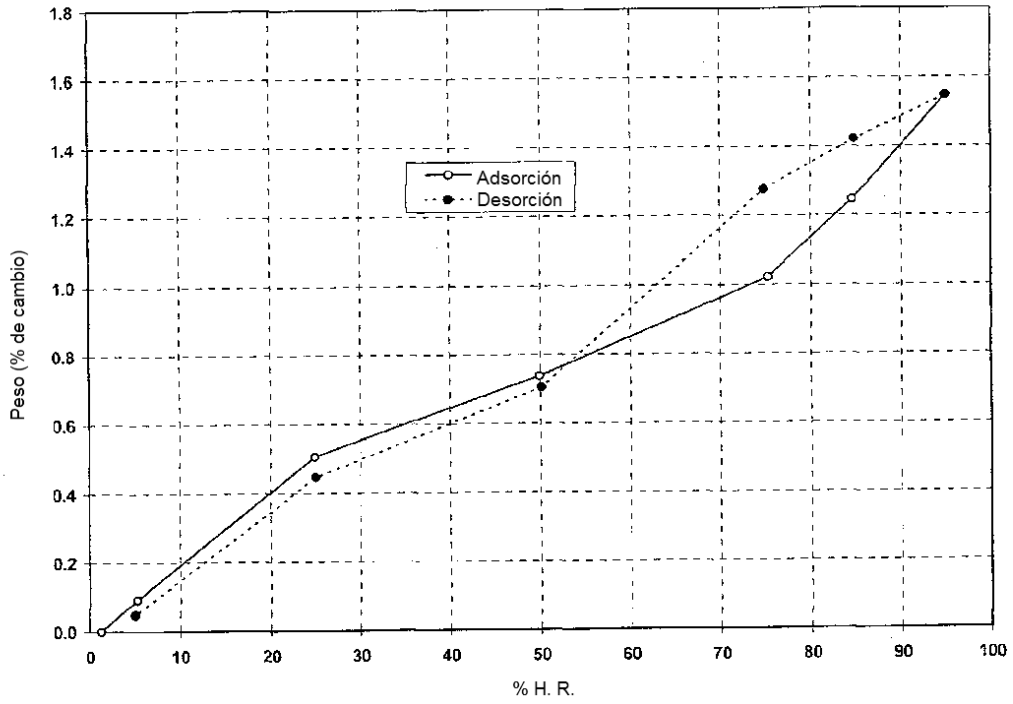


Figura 4B

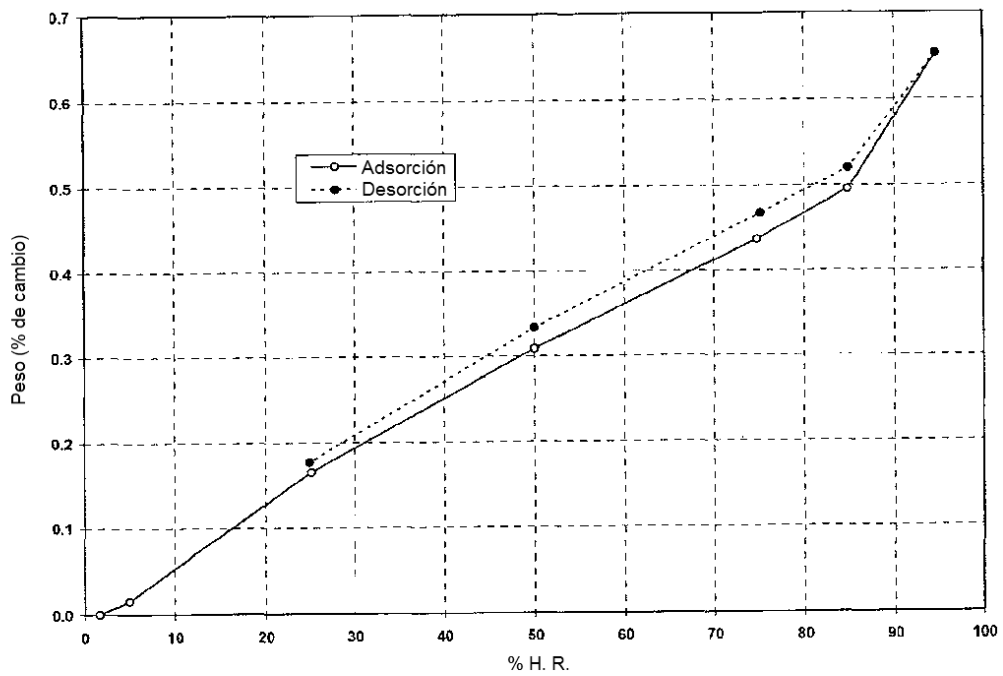


Figura 4C

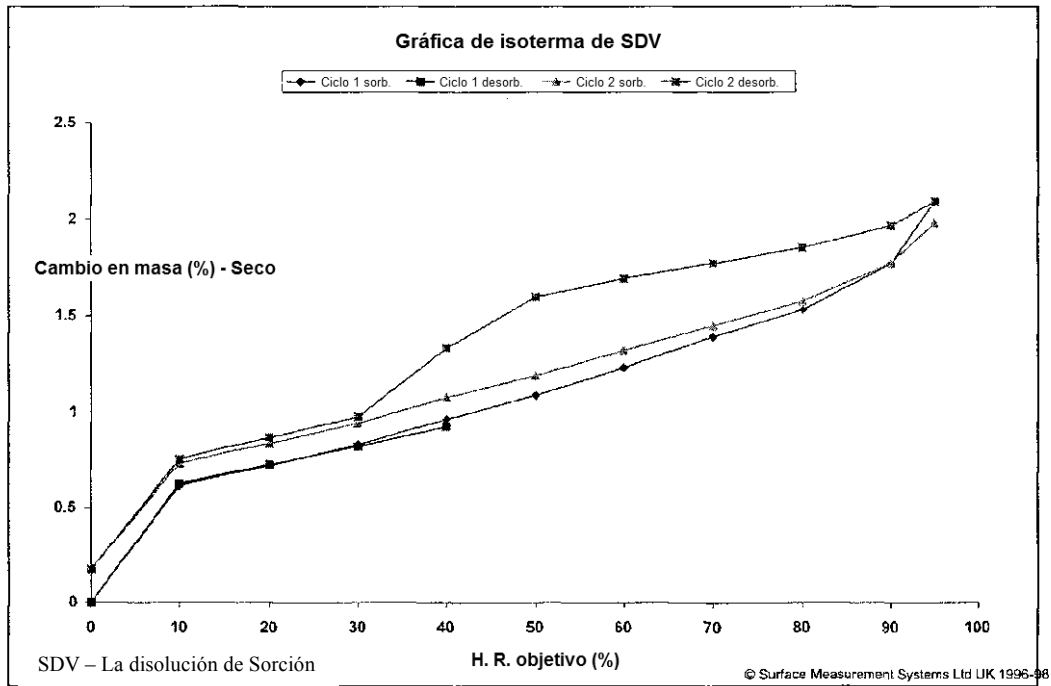


Figura 5A



Figura 5B



Figura 6

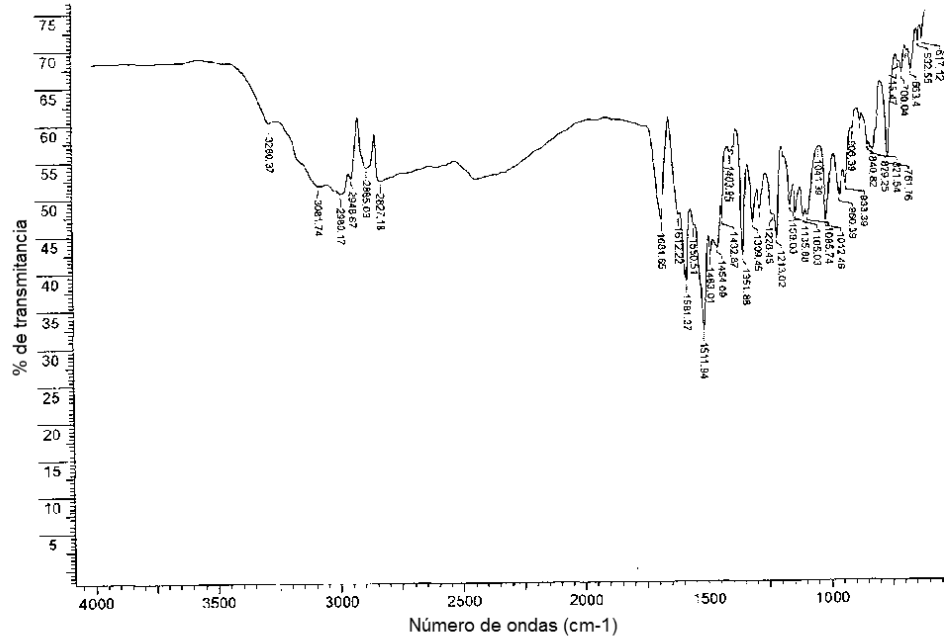


Figura 7

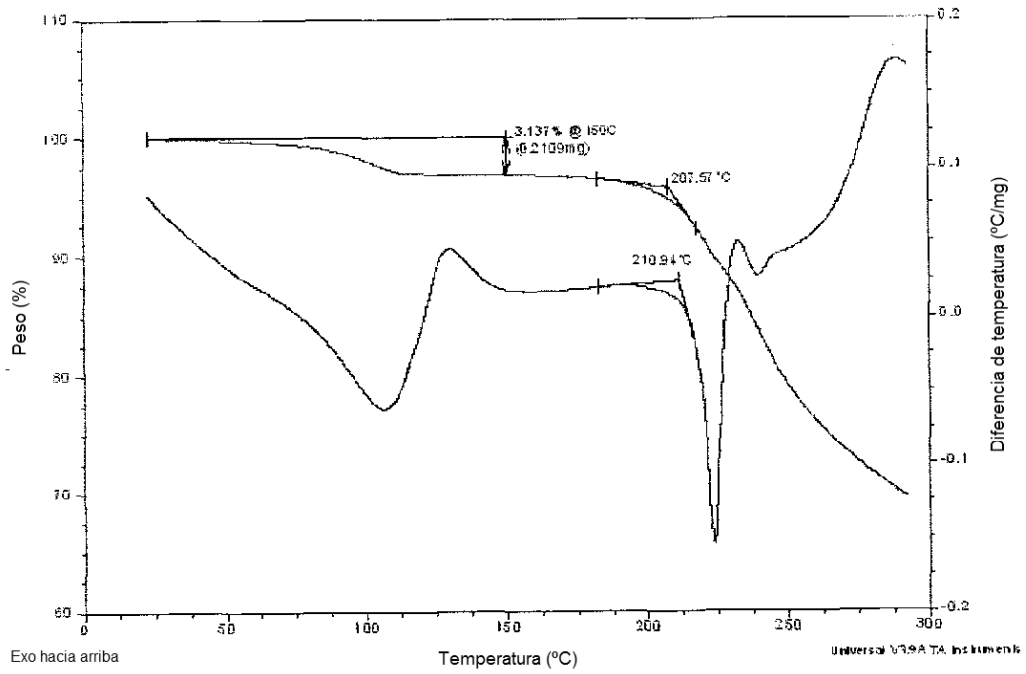


Figura 8A

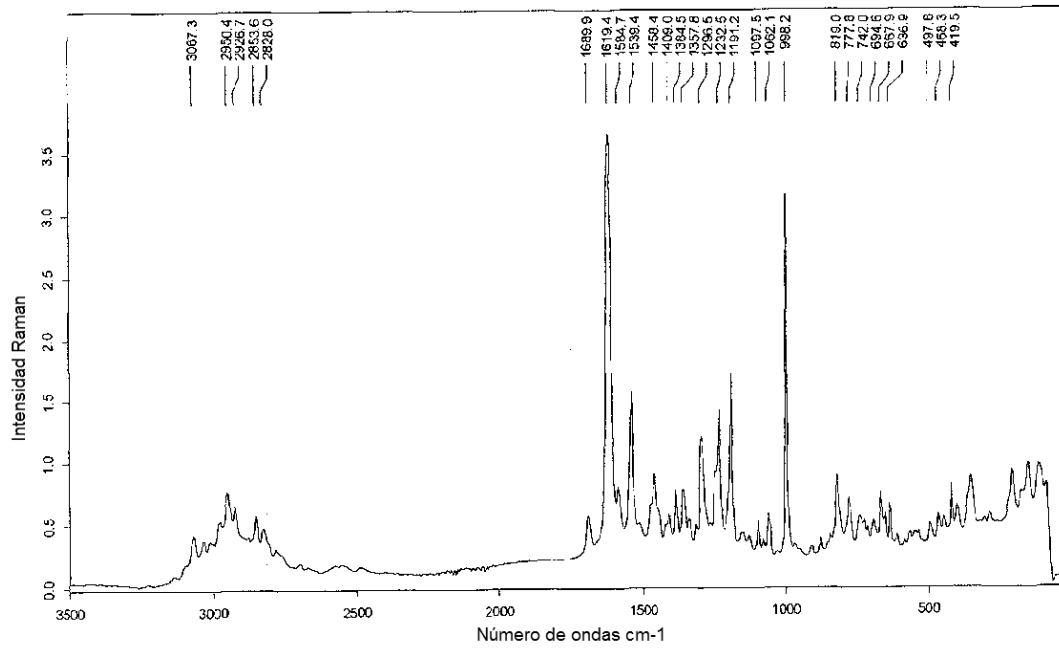


Figura 8B

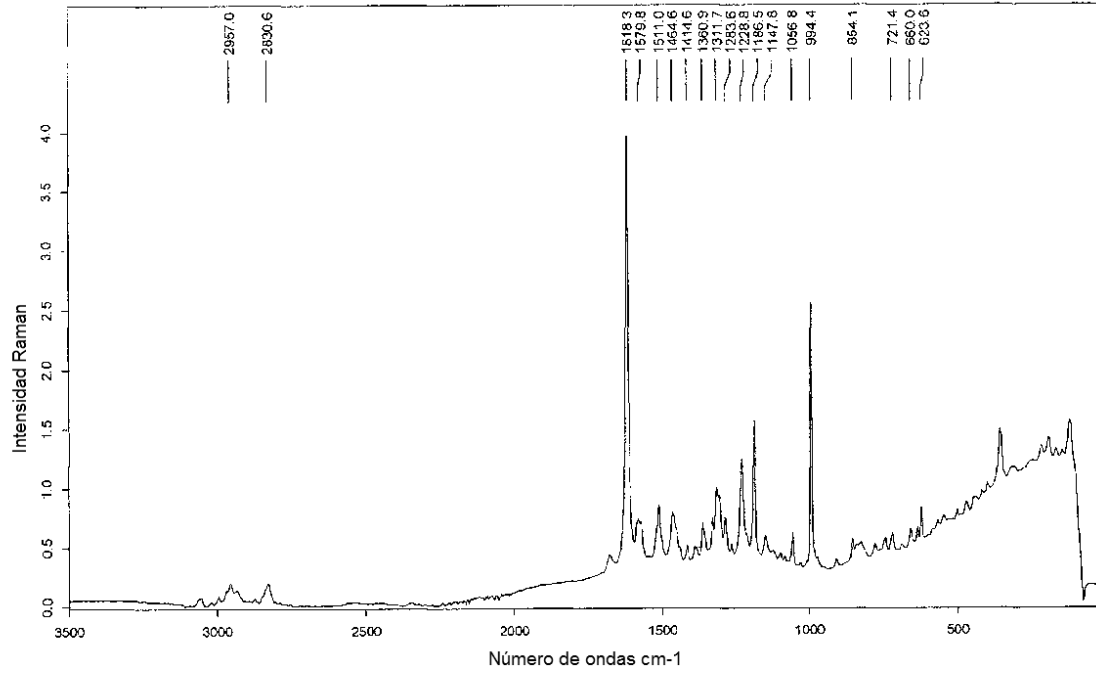


Figura 9

