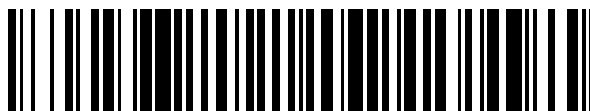


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 123**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**A61K 31/404** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2008 E 12172411 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2537843**

54 Título: **Preparación de sal de maleato de neratinib**

30 Prioridad:

**17.10.2007 US 124796 P**

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

**17.02.2017**

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)  
235 East 42nd Street  
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**LU, QINHONG;  
KU, MANNCHING SHERRY;  
CHEW, WARREN;  
CHEAL, GLORIA KAREN;  
HADFIELD, ANTHONY F. y  
MIRMEHRABI, MAHMOUD**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 602 123 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**

Preparación de sal de maleato de neratinib

**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere a un método para preparar sales de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida monohidrato. Las sales de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida son útiles en el tratamiento de cáncer.

**Antecedentes de la invención**

10 Se ha mostrado que los compuestos derivados de 3-cianoquinolina tienen actividad antitumoral, que los hace útiles como agentes quimioterapéuticos para tratar varios cánceres, que incluyen pero no están limitados a, cáncer pancreático, melanoma, cáncer linfático, tumores parotídeos, esófago de Barrett, carcinomas esofágicos, tumores de cabeza y cuello, cáncer de ovario, cáncer de mama, tumores epidermoides, cánceres de los principales órganos, tales como riñón, vejiga, laringe, estómago, y pulmones, pólipos colónicos y cáncer colorectal y cáncer de próstata. Se describen ejemplos de compuestos derivados de 3-cianoquinolina y se muestra que poseen actividad antitumoral en las patentes de EE.UU. Nos. 6.002.008; 6.432.979; y 6.288.082. Una limitación de ciertos compuestos de 3-cianoquinolina es que no son solubles en agua en una forma de base libre.

20 La forma cristalina de un fármaco particular en forma de una sal, un hidrato y/o cualquiera de sus polimorfos es a menudo un determinante importante de la facilidad de preparación, estabilidad, solubilidad en agua, estabilidad de almacenamiento, facilidad de formulación y farmacología in vivo del fármaco. Es posible que una forma cristalina sea preferible sobre otra en la que ciertos aspectos tales como facilidad de preparación, estabilidad, solubilidad en agua y/o superior farmacocinética se considera que son críticos. Las formas cristalinas de las sales de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida que poseen un mayor grado de solubilidad en agua que la base libre, pero son estables, satisfacen una necesidad no satisfecha de formas estables cristalinas solubles en agua de compuestos de 3-cianoquinolina substituida que inhiben selectivamente la actividad de la quinasa, que a su vez inhibe la proliferación celular y la tumorigénesis.

25 El documento US 2006/270668 A1 describe métodos para preparar compuestos de 3-cianoquinolina substituida que incluyen (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida. Además se describe un método, que incluye una etapa de enfriamiento, para preparar una sal cristalina de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida.

**Sumario de la invención**

30 La presente invención proporciona un método para preparar una forma cristalina de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida, que se ha aislado y caracterizado como forma monohidratada. La invención en particular se refiere a un método para preparar maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida cristalina monohidrato que comprende las etapas de:

35 i) calentar (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida, base libre, y ácido maleico a 50-60°C en una disolución de agua:n-propanol y mantener la mezcla a 50-60°C durante un mínimo de 15 min, hasta que se obtiene una disolución;

40 ii) enfriar dicha disolución durante por lo menos una hora a 40°C y mantener la disolución enfriada a 40°C durante 12 horas;

iii) enfriar adicionalmente la disolución enfriada a temperatura ambiente de 25°C, durante un mínimo de 4 horas y mantener la disolución enfriada adicionalmente a temperatura ambiente, 25°C, durante por lo menos 2 horas; y

iv) filtrar la mezcla obtenida en la etapa iii) para obtener el maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida monohidrato cristalino.

45 Se describe una forma cristalina aislada de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida anhidro (Forma I), caracterizada por calorimetría diferencial de barrido (DSC), que exhibe una temperatura de inicio en el intervalo de alrededor de 196-204°C, en el que ocurre la fusión y descomposición.

50 Se describe también una forma cristalina aislada de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida anhidro (Forma I), en el que la sal de maleato está caracterizada por picos de difracción de rayos X (XRD) a los siguientes ángulos ( $\pm 0,20^\circ$ ) de  $2\theta$  en su diagrama de difracción de rayos X: 6,16, 7,38, 8,75, 10,20, 12,24, 12,61, 14,65, 15,75, 17,33, 18,64, 19,99, 20,66, 21,32, 22,30, 23,18, 24,10, 24,69, 25,49, 26,09, 26,54, 27,52, 28,62, y 29,43. En un aspecto separado, la forma cristalina aislada del maleato de

(E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida anhídrido exhibe un diagrama de difracción de rayos X en el que todos los picos de difracción de rayos X están a alrededor de los ángulos  $2\theta$  descritos anteriormente.

5 El método según la invención proporciona una forma cristalina aislada de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida monohidrato (Forma II), que exhibe pérdida de agua a alrededor de 50°C y está caracterizada por un contenido de agua de alrededor de 2,5 a 2,7% en peso, basado en el peso del compuesto en forma de monohidrato.

10 El método según la invención también proporciona una forma cristalina aislada de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida monohidrato (Forma II), en la que la sal de maleato está caracterizada por picos de XRD a los siguientes ángulos ( $\pm 0,20^\circ$ ) de  $2\theta$  en su diagrama de difracción de rayos X: 6,53, 8,43, 10,16, 12,19, 12,47, 13,01, 15,17, 16,76, 17,95, 19,86, 21,11, 21,88, 23,22, 23,78, 25,69, 26,17, 27,06, 27,58, 28,26, 28,73, y 29,77. En una realización separada, la forma cristalina aislada de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida monohidrato exhibe un diagrama de difracción de rayos X en el que todos los picos de difracción de rayos X están a alrededor de los ángulos  $2\theta$  descritos anteriormente.

15 El método según la invención también proporciona una forma cristalina aislada de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida monohidrato (Forma II), caracterizada por DSC, que exhibe una temperatura de inicio en el intervalo de 196-204°C, a la que ocurre la fusión y descomposición, especialmente a una temperatura de transición de alrededor de 203,8°C.

20 También se describe una forma cristalina aislada de un maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida parcialmente hidratado (Forma III), caracterizada por un contenido de agua de alrededor de 0,8 a alrededor de 2,4% en peso, que incluye de alrededor de 1,5% a alrededor de 2,3% en peso, basado en el peso del compuesto.

25 También se describe un método para preparar la sal de maleato mezclando (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida (la base libre) con ácido maleico y disolviendo la mezcla en una disolución de agua-alcohol a una elevada temperatura. La disolución resultante se enfría y la disolución enfriada contiene maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida.

30 También se describe un método para preparar maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida en la forma de un monohidrato cristalino (Forma II) que comprende las etapas de: mezclar maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida anhídrido (Forma I) con un disolvente orgánico y una cantidad de agua y filtrar el monohidrato cristalino que precipita en la mezcla.

35 También se describe un método para preparar maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida en la forma de un monohidrato cristalino (Forma II) que comprende las etapas de: mezclar maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida anhídrido (Forma I) con un disolvente orgánico, añadir una disolución que comprende una cantidad de agua en un disolvente orgánico; y filtrar el monohidrato cristalino que precipita en la mezcla.

40 También se describe un método para preparar maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida en la forma de un monohidrato cristalino (Forma II) que comprende las etapas de: mezclar maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida anhídrido (Forma I) con un disolvente orgánico y una cantidad de agua y filtrar el monohidrato cristalino que precipita en la mezcla.

45 También se describe un método para preparar maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida en la forma de un monohidrato cristalino (Forma II) que comprende las etapas de: mezclar maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida anhídrido (Forma I) con un disolvente orgánico que comprende una cantidad de agua y filtrar el monohidrato cristalino que precipita en la mezcla.

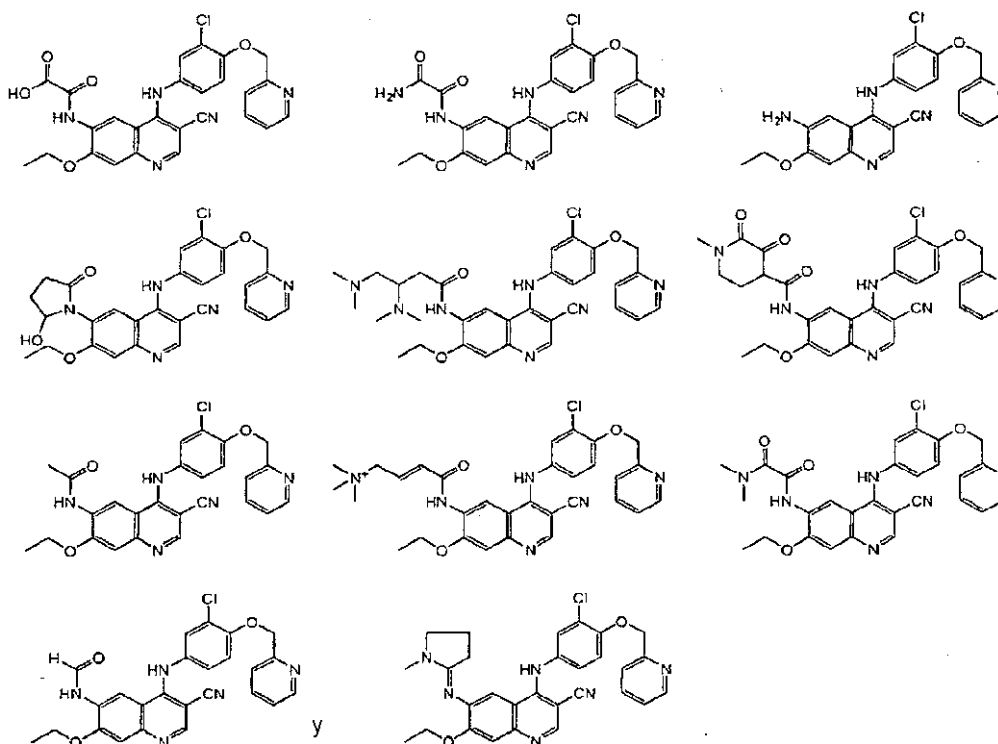
50 También se describe un método para preparar maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida en la forma de un monohidrato cristalino (Forma II) que comprende las etapas de: mezclar maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida anhídrido (Forma I) con un disolvente orgánico que comprende una cantidad de agua durante un periodo de días y filtrar el monohidrato cristalino que precipita en la mezcla.

55 También se describe un método para preparar maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida en forma anhídrido (Forma I) que comprende la etapa de: secar a vacío maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-

butenamida en forma de monohidrato (Forma II) a una temperatura mayor de 30°C durante alrededor de 12 a alrededor de 48 horas.

También se describe una formulación farmacéutica que comprende: maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida y uno o más compuestos asociados que tienen las siguientes estructuras:

5



También se describe una composición farmacéutica para la inhibición de la actividad de HER-2 quinasa que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener también uno o más de los compuestos asociados discutidos anteriormente. La sal de maleato puede estar en una forma anhidra, una forma monohidrato, y combinaciones de estas formas.

10

También se describe un método para prevenir, tratar, o inhibir el cáncer administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida a un sujeto. El sujeto puede ser un mamífero, y más específicamente, un ser humano. La sal de maleato se puede administrar en su forma anhidra, forma monohidrato, o forma parcialmente hidratada. Uno o más de los compuestos asociados discutidos anteriormente se puede administrar también durante este método.

15

#### Breve descripción de los dibujos

FIG. 1. Los barridos de XRD de dos formas cristalinas de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida, Forma I anhidra y Forma II monohidrato.

20

FIG. 2. Un gráfico de la isoterma de sorción de vapor dinámica (DVS) de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida, Formas I y II.

FIG. 3. Un gráfico de calorímetro diferencial de barrido (DSC) de Formas I y II.

FIG. 4. Un gráfico de análisis termogravimétrico (TGA) de Formas I y II.

25

FIG. 5. Barridos de XRD de Formas I, II y III (forma hidratada parcial) después de la exposición de la Forma I a humedad relativa del 75% a una temperatura ambiente durante 22 días.

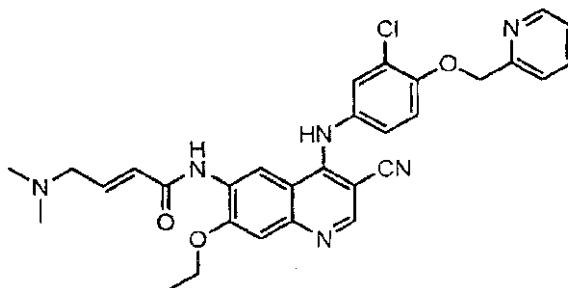
FIG. 6. Barridos de XRD de dos lotes de Forma I.

FIG. 7. Barridos de XRD de la Forma II antes y después de la exposición a una humedad relativa del 50-60% a una temperatura ambiente de 20-25°C durante 24 horas.

FIG.8. Barridos de XRD de la Forma I antes y después de la exposición a una humedad relativa del 50-60% a una temperatura ambiente de 20-25°C durante 24 horas.

## 5 Descripción detallada de la invención

La (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida es un inhibidor irreversible de Her-2 (también conocido como ErbB-2) quinasa, un miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Los miembros de la familia EGFR han estado implicados en la tumorigénesis y asociados a la pobre prognosis en tipos de tumores en seres humanos. La estructura de la (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida en la forma de una base libre se muestra a continuación:



El compuesto (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida en la forma de una base libre se describe en la patente de EE.UU. No. 6.288.082. El compuesto se clasifica, basado en el sistema de clasificación biofarmacéutica, como un compuesto de Clase IV (baja solubilidad en agua y baja permeabilidad) del BCS. La base libre tiene baja solubilidad en agua, con una solubilidad en agua de alrededor de 1 µg/ml a alrededor de pH 7. La solubilidad en agua se incrementa al disminuir el pH a medida que el compuesto se ioniza. Este compuesto es soluble en agua a pH gastrointestinal, y la disolución no es limitante. Se necesita una forma de este compuesto con propiedades quimicofísicas mejoradas.

El método según la presente invención proporciona una forma de sal de adición de ácido soluble en agua de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida. El compuesto de base libre es capaz de formar sales con varios ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, por ejemplo, ácido acético, fumárico, maleico, metanosulfónico, succínico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. Las propiedades quimicofísicas de cada forma de sal de adición de ácido se evaluaron para buscar una forma de sal farmacéutica óptima, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Propiedades quimicofísicas de formas de sal de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida.

Sal	Relación ácido/base (por RMN)	Cristalinidad (por XRD)	Cristalinidad (por microscopía)	DSC * (T <sub>pico</sub> )	TGA (30-150°C)	Disolventes residuales (%)	pH	Solubilidad (mg/g)
1	Acetato (no una sal)	Cristalina	Cristalina Agujas finas	116°C, 186°C	6,46%	6,9	8,34	<LOD
2	Mesilato (1:1)	Cristalina (moderada)	Cristalina Agujas finas	88°C, 141°C	5,03%	0,56	4,29	10,62
3	Tosilato (1:1)	Cristalina (baja)	Cristalina Partículas irregulares	159°C	2,1%	1,17	4,72	6,89
4	Maleato (1:1)	Cristalina	Cristalina Partículas irregulares	195°C	0,5%	1,19	5,11	0,37
5	Fumarato (1:1)	Amorfo	Amorfo	No claro	2,71%	0,13	3,53	0,78
6	Tartrato (1:1)	Amorfo	Amorfo	No claro	2,98%	0,14	3,49	0,66
7	Succinato (1:1)	Amorfo con características cristalinas	Amorfo con características cristalinas	109°C	1,73%	0,86	3,97	3,08
8	Citrato (1:1)	Amorfo	Amorfo	No claro	2,86%	0,56	3,45	0,30
9	Sulfato (2:1 supuesto)	Amorfo	Amorfo	149°C	4,42%	0,0	3,01	1,07

\* Las endotermas minoritarias y algunas endotermas anchas no se listan.

5

De las nueve sales, la sal de maleato exhibía ventajosas propiedades quimicofísicas. La sal de maleato era cristalina y menos higroscópica. La sal de mesilato era higroscópica y menos cristalina. La sal de tosilato era incluso menos atractiva, debido principalmente a su más alto peso molecular y a problemas de seguridad. Aunque la “sal” de acetato parecía ser cristalina, la RMN reveló que el producto preparado a partir de ácido acético de hecho no era una sal. El hecho de que el producto preparado a partir de ácido acético fuera insoluble en agua con un pH alcalino resultante confirmó que en su mayor parte retuvo las propiedades de base libre.

10

La sal de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida es cristalina y tiene más alta solubilidad en agua comparada con la base libre como se muestra en la Tabla 2.

15 Tabla 2. Comparación de solubilidad de base libre y sal de maleato

Disolvente	Base libre	Sal de maleato
Agua	<LOD*	0,43 mg/ml
2% Tween™ 80** en Agua	(pH 8,2) 0,05 mg/ml (pH 6,4)	(pH 5,00) 1,12 mg/ml (pH 5,06)

\* LOD = límite de detección

\*\* También conocido como Polisorbato™ 80, un disolvente no iónico preparado de sorbitol polioxilado y ácido oleico.

- 5 Una comparación de los datos de exposición sistémica (SE) para (E)-N-[4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil]-4-(dimetilamino)-2-butenamida se ha efectuado con datos extraídos de múltiples estudios preclínicos en la rata. El análisis de estos datos indicó que, en la rata, la administración del compuesto en forma de sal de maleato proporcionó un incremento del doble de AUC (área bajo la curva), comparado con la base libre, cuando se administra con un intervalo de dosis de 5 a 45 mg/kg. La disponibilidad sistémica del compuesto en forma de base libre era relativamente baja (20%), y la presencia de cantidades significativas de fármaco en las heces se podría atribuir a la pobre absorción. La solubilidad incrementada de la sal de maleato parece mejorar la absorción del compuesto en la rata. La Tabla 3 presenta los datos de AUC y  $C_{max}$  medias de compuesto en plasma observados en ratas.

10 Tabla 3. Farmacocinética media del compuesto (SE) en ratas

Forma	Dosis (mg/kg)	Día	N	$C_{max}$ (ng/ml)		AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/ml)		AUC/dosis	
				Macho	Hembra	Macho	hembra	Macho	Hembra
Sal de maleato	5	28	3	1199 (138)	1381 (220)	8224 (630)	9534 (844)	1645 (126)	1907 (169)
Base libre	10	10	3	814 (116)	ND	6785 (642)	ND	678 (64)	ND
Sal de maleato	15	28	3	3418 (802)	3555 (628)	30217 (2666)	34177 (2654)	2014 (178)	2278 (177)
Base libre	20	1	4	1009 (194)	ND	8513 <sup>a</sup> (1616)	ND	426 (81)	ND
Base libre	30	10	3	1654 (65)	2437 (708)	20389 (2331)	24956 (4318)	680 (78)	832 (145)
Sal de maleato	45	28	3	4615 (560)	4562 (406)	65062 (4791)	75640 (6352)	1446 (106)	1681 (141)
Base libre	100	10	3	3818 (656)	ND	58270 (12513)	ND	583 (125)	ND

<sup>a</sup>: AUC<sub>0-∞</sub>

ND = No administrado

Sal de maleato administrada a 10 ml/kg con suspensiones de 0,5 a 4,5 mg/ml.

Base libre administrada a 10 ml/kg con suspensiones de 1 a 10 mg/ml.

- 15 La sal de maleato consistentemente y reproduciblemente exhibía propiedades quimicofísicas beneficiosas, como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Propiedades quimicofísicas de lotes piloto de sal de maleato

Exp .	Tamaño del lote	Cristalinidad (microscopía)	Tamaño de partícula *	DSC (T <sub>inicio</sub> °C)	% de humedad (KF)	Disolvente residual (%)	pH de la disolución	Solubilidad acuosa** * (mg/g)	Pureza por HPLC (%)
1	0,5 g	Cristalina. Varillas finas	5-10 µm	195	0,59	1,19	5,11	0,37	99,38
2	6,6 g	Cristalina. Agujas finas	5-50 µm	197,6	0,36	0,1 EtOAc	5,10	0,50	99,70
3	4 g	Cristalina. Agujas finas	25-100 µm	196,3	0,35	ND**	5,15	0,44	99,52

\* El tamaño de partícula se estima a partir de la imagen capturada por microscopía óptica.

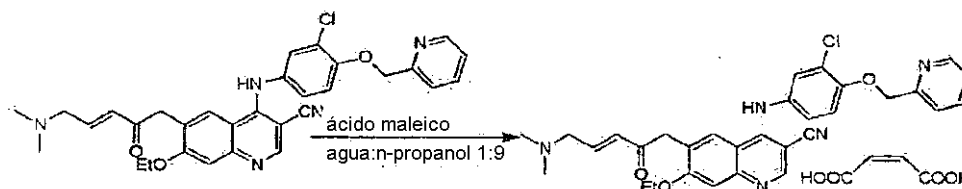
\*\* ND: no determinado

\*\*\* s la base libre

Además de exhibir pobre solubilidad en agua, el compuesto (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida en la forma de una base libre interacciona con los receptores eméticos en el estómago, dando lugar a diarrea en los mamíferos. La sal de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida, sin embargo, inesperadamente mitiga tales problemas y minimiza las interacciones del receptor emético en mamíferos.

La sal de maleato se prepara mezclando (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida (la base libre) con ácido maleico y disolviendo la mezcla en una disolución de agua-alcohol a una temperatura elevada. La disolución resultante se enfría y la disolución enfriada contiene maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida. Según una realización, el maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida se prepara combinando ácido maleico y la base libre en una disolución de agua y n-propanol, como se describe en el Esquema 1.

ESQUEMA 1



La reacción de la base libre y ácido maleico ocurre a una temperatura elevada de alrededor de 40°C a alrededor de 60°C, preferentemente entre alrededor de 40°C y alrededor de 50°C. La relación de agua:n-propanol puede variar, por ejemplo, entre alrededor de 1:10 y alrededor de 1:5, y la relación óptima de agua:n-propanol es de alrededor de 1:9. La disolución de agua-alcohol puede comprender de alrededor de 5% a alrededor de 20% en volumen de agua y de alrededor de 80% a alrededor de 95% en volumen de alcohol. El alcohol puede ser n-propanol. En una realización, la disolución de agua-alcohol comprende alrededor de 10% en volumen de agua y alrededor de 90% en volumen de n-propanol. El volumen de la disolución de disolvente puede ser de entre alrededor de 8 y alrededor de 25 volúmenes, incluyendo de alrededor de 10 a alrededor de 12 volúmenes. Se usan alrededor de 1,0 a 1,2 equivalentes de ácido maleico por equivalente de la base libre, preferentemente alrededor de 1,03 equivalentes de ácido maleico por equivalente de la base libre.

La disolución resultante de la sal de maleato se puede clarificar por filtración antes de enfriar. La etapa de enfriamiento puede continuar hasta que la disolución alcanza una temperatura de alrededor de 45°C o menos, incluyendo una temperatura de alrededor de 39°C o menos, y más preferentemente hasta alrededor de 30°C o menos. En una realización, la disolución se filtra después de enfriar a alrededor de temperatura ambiente, preferentemente de alrededor de 23°C a alrededor de 25°C. Típicamente, la sal de maleato comienza a cristalizar en la disolución una vez que la temperatura alcanza los 37°C o menos. La disolución se puede dejar reposar durante por lo menos 12 horas, preferentemente de alrededor de 12 a alrededor de 15 horas a temperatura ambiente, y luego se filtra y se lava para recuperar el producto de sal de maleato cristalino. La torta del filtro resultante se puede lavar con la misma o diferente disolución de agua-alcohol para obtener el producto. El producto se puede secar para obtener maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida cristalino. En este punto, el producto de sal de maleato recuperado y aislado está típicamente en forma de la forma de monohidrato de la sal de maleato.

El producto se puede secar a vacío con calentamiento para preparar la forma anhidra de la sal de maleato (Forma I) con alrededor de 70 a alrededor de 95% de rendimiento, preferentemente de alrededor de 80 a alrededor de 95% de rendimiento. Este producto es usualmente mejor de alrededor de 98% puro, y a menudo de alrededor de 99% puro. Típicamente, el procedimiento de secado se lleva a cabo durante alrededor de 12 a alrededor de 48 horas para conseguir la conversión completa de la forma monohidrato de la sal de maleato (Forma II) a la forma anhidra de la sal de maleato

Los tiempos de secado más cortos dan como resultado generalmente mezclas de las dos formas cristalinas. El procedimiento de secado se realiza a menudo a temperaturas mayores que la temperatura ambiente. En un aspecto, el secado de la sal de maleato se realiza a una temperatura superior a alrededor de 30°C, preferentemente de alrededor de 40°C a alrededor de 60°C, y en otro aspecto a alrededor de a 50°C.

La sal de maleato es soluble en muchos disolventes polares, que serán conocidos por un experto en la técnica, pero se usa a menudo dimetilsulfóxido (DMSO) si se desea un pequeño volumen de disolvente. La disolución de DMSO



se puede calentar a de alrededor de 45°C a alrededor de 60°C, para mejorar adicionalmente la solubilidad. Una vez que la sal de maleato anhidro está en la disolución, se puede añadir agua, por lo general rápidamente, provocando la cristalización que proporciona la forma de monohidrato cristalino después de la filtración. La sal anhidra se puede disolver en un disolvente, por ejemplo DMSO, y a esta disolución se puede añadir una disolución acuosa de agua y un disolvente orgánico, por ejemplo, tal como tetrahidrofurano (THF), isopropanol (IPA), n-propanol, acetona, etanol, metanol y acetonitrilo. En un aspecto, el disolvente orgánico usado es IPA. En otro aspecto, es n-propanol y en un tercer aspecto, se usa una mezcla de estos dos disolventes orgánicos. El contenido de agua de la disolución acuosa puede ser tan poco como 5%, pero puede ser alrededor de 7,5% o mayor, y en una realización es de entre alrededor de 10% y alrededor de 15%. La disolución resultante a continuación se puede dejar reposar durante hasta alrededor de 24 horas, y en una realización, se deja reposar durante entre alrededor de 12 horas y alrededor de 24 horas, para permitir que se produzca la cristalización. La filtración de la mezcla produce una forma de monohidrato cristalino de la sal de maleato. Para los fines de esta invención, la expresión "disolvente orgánico y agua" se refiere a una disolución de un disolvente orgánico, tal como por ejemplo tetrahidrofurano (THF), DMSO, metanol, etanol, alcohol isopropílico o acetonitrilo, y agua en la que el disolvente orgánico comprende más del 50% de la disolución en volumen.

La sal de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida se aisló en tres formas cristalinas diferentes: una forma anhidra (Forma I), una forma monohidrato (Forma II) y una forma parcialmente hidratada (Forma III), que comprende una mezcla de Forma I y Forma II.

Según un aspecto, la forma anhidra de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida (Forma I) se obtiene en forma de un sólido cristalino mediante el secado del producto de reacción de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida y ácido maleico. El secado incluye secado al aire, calentamiento y secado a presión reducida. En un aspecto alternativo, la forma anhidra de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida (Forma I) se obtiene en forma de un sólido cristalino mediante el secado de la forma monohidrato de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida (Forma II).

La forma cristalina aislada de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida anhidro (Forma I), está caracterizada por calorimetría diferencial de barrido (DSC), que exhibe una temperatura de inicio en el intervalo de alrededor de 196-204°C, a la que ocurre la fusión y descomposición.

La sal de maleato anhidro (Forma I) está caracterizada por picos de difracción de rayos X (XRD) a los siguientes ángulos ( $\pm 0,20^\circ$ ) de  $2\theta$  en su diagrama de difracción de rayos X: 6,16, 7,38, 8,75, 10,20, 12,24, 12,61, 14,65, 15,75, 17,33, 18,64, 19,99, 20,66, 21,32, 22,30, 23,18, 24,10, 24,69, 25,49, 26,09, 26,54, 27,52, 28,62, y 29,43. En un aspecto separado, la forma cristalina aislada de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida anhidro (Forma I) exhibe un diagrama de difracción de rayos X en el que todos los picos de difracción de rayos X son a alrededor de los ángulos  $2\theta$  descritos anteriormente.

Según un aspecto, el maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida se prepara en forma de un monohidrato cristalino (Forma II) mezclando maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida anhidro (Forma I) con un disolvente orgánico y una cantidad de agua y filtrando el monohidrato cristalino que precipita en la mezcla.

En un aspecto separado, el maleato (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida en la forma de un monohidrato cristalino (Forma II) se prepara mezclando maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida anhidro (Forma I) con un disolvente orgánico; añadiendo una disolución que comprende una cantidad de agua en un disolvente orgánico; y filtrando el monohidrato cristalino que precipita en la mezcla.

En otro aspecto, el maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida en la forma de un monohidrato cristalino (Forma II) se prepara mezclando maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida anhidro (Forma I) con un disolvente orgánico que comprende una cantidad de agua durante un período de días y filtrando el monohidrato cristalino que precipita en la mezcla. El período de días es apropiadamente alrededor de 1-20 días.

La forma cristalina aislada de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida monohidrato (Forma II), exhibe pérdida de agua a alrededor de 50°C, tal como se mide por DSC, y está caracterizado por un contenido de agua de alrededor de 2,5 a 2,7% en peso, tal como se mide por análisis termogravimétrico (TGA), basado en el peso del compuesto en forma de monohidrato. El contenido de agua de la forma de monohidrato de la sal de maleato también se midió por valoración de Karl Fischer.

El maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida en forma de un monohidrato (Forma II) se caracteriza por picos de difracción de rayos X (DRX) a los siguientes ángulos ( $\pm 0,20^\circ$ ) de  $2\theta$  en su diagrama de difracción de rayos X: 6,53, 8,43, 10,16, 12,19, 12,47, 13,01,

15,17, 16,76, 17,95, 19,86, 21,11, 21,88, 23,22, 23,78, 25,69, 26,17, 27,06, 27,58, 28,26, 28,73, y 29,77. En una realización separada, la forma cristalina aislada de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida monohidrato presenta un diagrama de difracción de rayos X en el que todos los picos de difracción de rayos X son a alrededor de los ángulos  $2\theta$  descritos anteriormente.

- 5 Tal como se usa aquí, el término aislado quiere decir que más de 50% de la sal de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida cristalino presente es una de las formas I y II. En una realización, por lo menos el 70% de la sal de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida cristalino presente es una de las Formas I y II. En una segunda realización, por lo menos el 80% de la sal de maleato presente es una de las Formas I y II. En una tercera realización, por lo menos el 90% de la sal de maleato presente es una de las Formas I y II.

15 Las dos formas cristalinas de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida, exhiben diagramas y picos de XRD diferentes. El diagrama de XRD para cada forma de sal de maleato es único para esa forma de sal. Los diagramas de difracción de rayos X de las Formas I y II se determinaron mediante el uso de técnicas y equipos conocidos por los expertos en la técnica de la química analítica y de la cristalografía de rayos X. Los diagramas de XRD se produjeron usando muestras de polvo y comprenden un conjunto de picos de difracción, que se pueden expresar en ángulos  $2\theta$ , espaciado  $d$  y/o intensidades de pico relativas. Los diagramas de difracción de rayos X se muestran en las figuras 1, 5, 6, 7 y 8. Los parámetros de obtención de los datos de rayos X proporcionados en las figuras 1, 7 y 8 fueron los siguientes: voltaje 40 kV; corriente 40,0 mA; intervalo de barrido en grados 5,00-30,00; instrumento Bruker D8 Avance; tamaño de paso de barrido 0,01°; tiempo de barrido total 30 minutos; usando un detector Vantec-1 y filtro de Ni. Los datos de rayos X en las figuras 5 y 6 se obtuvieron como sigue: voltaje 30 kV; corriente 15 mA; intervalo de barrido 3-40 grados; 2,00°/min; difractómetro de rayos X de sobremesa Miniflex de Rigaku.

25 Los ángulos de difracción dos teta y los correspondientes valores de espaciado  $d$  dan cuenta de las posiciones de los picos encontrados en un diagrama de XRD. Los valores de espaciado  $d$  se calculan con los dos teta observados y la longitud de onda  $K\alpha_1$  del cobre usando la ecuación de Bragg. Las variaciones en estos números pueden ser el resultado del uso de diferentes difractómetros y también del método de preparación de la muestra. Sin embargo, se puede esperar mayor variación para las intensidades relativas de los picos. Por lo tanto, la identificación de las diversas formas se debe basar en los ángulos dos teta observados y los espaciados  $d$ , y se debe dar menos importancia a las intensidades. Un experto en la técnica entendería que los diagramas de difracción de rayos X de las Formas I y II obtenidos como se describe aquí podrían contener picos adicionales. Además, un experto en la técnica reconocería que si todos los picos se observan para una forma dada pueden depender mucho del nivel de concentración de la forma. La Figura 1 ilustra barridos de XRD de las dos formas cristalinas de la sal de maleato, Forma I y II. La forma de sal de maleato anhidro cristalino, Forma I, se muestra en la parte inferior, mientras que la forma monohidrato cristalino de la sal de maleato, Forma II, se muestra en la parte superior.

35 La estabilidad relativa y la higroscopicidad de las dos formas cristalinas de la sal de maleato se estudiaron con detalle por sorción de vapor dinámica (DVS). La forma anhidra de la sal de maleato absorbe el agua fácilmente y se convierte en la forma monohidrato cristalino de la sal de maleato. Después del secado o de una disminución de la humedad relativa, la forma monohidrato cristalino de la sal de maleato se convierte en la forma anhidra de la sal de maleato, como se resume en la figura. 2. La Fig. 2 es un gráfico de isoterma de sorción de vapor dinámica, que muestra que el maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida, Forma I, gana humedad por encima de 40% de humedad relativa (HR), especialmente a 60% de humedad relativa y por encima. La figura 2 también muestra que la Forma II pierde agua a 20% de HR y a continuación, sobre todo a 10% de HR y por debajo. La DVS se realizó en las siguientes condiciones: se estableció la HR en 0%, 30%, 52,5%, 75% y 90%, con la muestra expuesta durante 3 horas a cada una de las HR durante dos ciclos completos.

45 Las dos formas cristalinas de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida exhiben distintas señales de DSC. Un gráfico de DSC tanto de la Forma I como de la Forma II de la sal de maleato se resume en la figura 3. La Forma I de la sal de maleato exhibe un pico endotérmico, que indica una temperatura de transición de 202,49°C. La Forma II de la sal maleato exhibe dos picos endotérmicos, una amplia endoterma que tiene una temperatura de inicio de 55°C que corresponde a la pérdida de agua y una segunda endoterma que indica una temperatura de transición de 202,81°C. Las temperaturas de transición se observaron en el intervalo de alrededor de 196-204°C en el que ocurre la fusión y la descomposición. Los datos de DSC, temperaturas de transición y flujo de calor, se recogieron usando un instrumento TA modelo Q1000 con los siguientes parámetros: 50 ml/min de gas de purga ( $N_2$ ); intervalo de barrido de 40 a 240°C, velocidad de barrido de 10°C/min. Los sólidos cristalinos puros tienen una temperatura de transición característica, la temperatura a la que la sustancia cambia de estado, en el presente caso las transiciones de sólido a líquido. La transición entre el sólido y el líquido es tan pronunciada para muestras pequeñas de una sustancia pura que se pueden medir temperaturas de transición hasta 0,1°C. Debido a que es difícil calentar los sólidos a temperaturas por encima de sus temperaturas de transición, y debido a que los sólidos puros tienden a efectuar la transición en un intervalo muy pequeño de temperatura, las temperaturas de transición se usan a menudo para ayudar a identificar compuestos. Las medidas de la temperatura de transición de un sólido también pueden proporcionar información acerca de la pureza de la

substancia. Los sólidos cristalinos puros efectúan la transición en un intervalo muy estrecho de temperaturas, mientras que las mezclas efectúan la transición en un amplio intervalo de temperaturas. Las mezclas también tienden a efectuar la transición a temperaturas por debajo de las temperaturas de transición de los sólidos puros.

5 Los datos de TGA de las formas monohidrato y anhidra de la sal de maleato se resumen en la figura. 4. La Forma II de la sal de maleato se caracteriza por un contenido de agua de alrededor de 2,5 a 2,7% en peso, medida por TGA, basado en el peso del compuesto en forma de monohidrato. Los datos de TGA se recogieron usando un instrumento de TA Modelo Q. Se usó una velocidad de calentamiento de 10°C/min entre 30-220°C y la cámara de TGA estaba bajo un flujo de 40 ml/min de nitrógeno.

10 Se observa una tercera forma cristalina de la sal de maleato y se denomina hidrato parcial (Forma III), como se observa por XRD. El hidrato parcial es una mezcla de la Forma I y la Forma II de la sal de maleato. El maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida parcialmente hidratado (Forma III), se caracteriza por un contenido de agua de alrededor de 0,8 a alrededor de 2,4% en peso, incluyendo de alrededor de 1,5% a alrededor de 2,3% en peso, basado en el peso del compuesto.

15 La Figura 5 incluye un barrido de XRD de cada una de la Forma I anhidra, Forma II monohidrato y Forma III hidrato parcial de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida después de la exposición de la forma anhidra de la sal de maleato a una humedad relativa del 75% a una temperatura ambiente de 20 a 25°C durante 22 días.

20 La Figura 6 es un barrido de XRD de dos lotes de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida cristalino de la forma I. La forma anhidra de la sal de maleato absorbe agua y parcialmente se convierte en la forma de monohidrato de la sal de maleato a una temperatura ambiente de 20-25°C durante 24 horas. La forma de monohidrato de la sal de maleato es relativamente estable a una temperatura ambiente de 20-25°C durante 24 horas. La figura 7 ilustra un barrido de XRD de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida cristalino de la forma II, antes y después de la exposición a la humedad relativa de 50-60% a una temperatura ambiente de 20-25°C durante 24 horas. La exposición de la forma de monohidrato de la sal de maleato a temperaturas más elevadas (> 50°C) o el calentamiento a presión reducida promueve la pérdida de agua y la conversión completa de nuevo a la forma anhidra de la sal de maleato.

30 La Forma I, la forma anhidra, se convierte fácilmente en la forma de monohidrato, Forma II. La Forma I puede absorber agua y convertirse parcialmente en el monohidrato a una temperatura de 20-25°C y una humedad relativa (HR) de 50 a 60% con el tiempo, como se muestra en la Figura 8. La figura 8 es un barrido de XRD de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida cristalino en la Forma I antes (barrido inferior), y después (barrido superior) de la exposición a la humedad relativa del 50-60% a temperatura ambiente de 20-25°C durante 24 horas. Los picos de hidrato aparecen en el barrido superior, lo que indica que los cristales absorben agua en estas condiciones.

35 La estabilidad de ambas formas de la sal de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida se evaluó en recipientes cerrados y abiertos a 40°C y 75% de HR. Tanto la Forma I como la Forma II se mantuvieron estables durante 6 meses en estas condiciones. En los recipientes abiertos, la forma anhidra de la sal de maleato absorbe rápidamente un mol de agua para formar la forma de monohidrato de la sal de maleato. Las muestras en los recipientes cerrados permanecieron secas. El análisis de pureza por HPLC no indicó ningún aumento significativo de los productos de degradación, en condiciones tanto abiertas como cerradas durante hasta 6 meses. Los datos se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Estabilidad en estado sólido de la sal de maleato anhidra (Forma II)

Vial cerrado a 40°C/75% de HR						Vial abierto a 40°C/75% de HR				
Semanas de almacenamiento	Potencia como está (%)	Humedad (%)	Potencia (en seco) %	Degradante principal (%)	Impurezas totales (%)	Potencia como está (%)	Humedad (%)	Potencia (en seco) %	Degradante principal (%)	Impurezas totales (%)
Inicial	100,50	0,35	100,85	0,23	0,57	100,50	0,35	100,85	0,23	0,57
1	100,07	0,39	100,46	0,23	0,57	99,13	2,82	102,01	0,22	0,55
2	100,03	0,34	100,38	0,24	0,64	97,50	2,86	100,37	0,23	0,65
4	96,87	0,22	97,09	0,24	0,61	95,27	2,74	97,96	0,23	0,58
12	100,21	0,46	100,67	0,25	0,66	98,12	2,98	101,13	0,26	0,65
24	98,96	0,16	99,12	0,32	0,68	97,22	2,79	100,01	0,31	0,69

La cristalización reactiva de la base libre con ácido maleico en diferentes disolventes se realizó para determinar qué forma(s) cristalina(s) de la sal de maleato dio como resultado. La Tabla 6 ilustra los resultados del procedimiento de cristalización en una mezcla de n-propanol y agua en varias condiciones de funcionamiento. La torta húmeda en todos los experimentos contiene la forma de monohidrato de la sal de maleato, que se convierte en la forma anhidra de la sal de maleato después de secar.

5

Tabla 6. Cristalización reactiva de sal de maleato en agua/n-propanol

Exp. No.	T, °C	Condiciones	Forma, torta húmeda	Forma, sólido seco (50°C y vacío)
1	25	10% de agua	Forma II hidrato	I+II (1 h de secado)
2	45	10% de agua	Forma II hidrato	----
3	60	10% de agua	Forma II hidrato	----
4	Variable	5% de ácido en exceso + 10% de agua	Forma II hidrato	I+II (1 h de secado)
5	Variable	10% de ácido en exceso + 10% de agua	Forma II hidrato	---
6	Variable	20% de ácido en exceso + 10% de agua	Forma II hidrato	---
7	Variable	15% de agua	Forma II hidrato	I+II (1 h de secado)
8	25	13% de agua	Forma II hidrato	Forma I anhidra (secado durante la noche)
9	25	13% de agua	Forma II hidrato	---
10	45	13% de agua	Forma II hidrato	---
11	45	13% de agua	Forma II hidrato	---
12	25	15% de agua	Forma II hidrato	---
13	25	15% de agua	Forma II hidrato	Forma I anhidra (secado durante la noche)
14	45	15% de agua	Forma II hidrato	---
15	45	15% de agua	Forma II hidrato	---

La Tabla 7 presenta los resultados de la cristalización reactiva de la base libre y ácido maleico en varios disolventes, que dio como resultado la forma anhidra de la sal de maleato en todos los experimentos.

10

Tabla 7. Cristalización reactiva de sal de maleato en varios disolventes.

Exp. No.	T, °C	Disolvente	Forma, sólido seco a 50°C y vacío durante 1 h
1	Variable	Etanol	Forma I anhidra
2	Variable	Isopropanol	Forma I anhidra
3	Variable	Acetato de etilo	Forma I anhidra
4	Variable	Acetona	Forma I anhidra
5	Variable	THF	Forma I anhidra
6	Variable	Acetonitrilo	Forma I anhidra
7	Variable	Acetato de isopropilo	Forma I anhidra

Un disolvente que disuelve apreciablemente la sal de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida es dimetilsulfóxido (DMSO). El enfriamiento, la

cristalización evaporativa y anti-disolvente se realizaron en mezclas de DMSO e isopropanol o t-butil-metil-éter (tBME). El enfoque condujo a la descomposición del soluto en muchos casos. La cristalización evaporativa y antidisolvente no dio como resultado ninguna forma cristalina nueva, como se resume en las Tablas 8 y 9.

Tabla 8. Cristalización antidisolvente de formas de sal de maleato

Exp. No.	T, °C	Disolvente	Forma, torta húmeda
1	Sal disuelta en 5 vol. de DMSO a T=60°C	25 vol. de IPA añadidos de una vez	Forma I anhidra
2	Sal disuelta en 5 vol. de DMSO a T=60°C	20 vol. de agua añadidos de una vez	Forma II hidrato
3	Sal disuelta en 5 vol. de DMSO a T=60°C	2 vol. de agua y 25 vol. de IPA añadidos. Se nucleó durante la noche	Forma II hidrato

5

Tabla 9. Cristalización evaporativa de formas de sal de maleato

Exp. No.	Disolvente		Forma, muestra seca
1	DMSO:IPA	T = 50°C a vacío	Forma I anhidra
2	DMSO:IPA	T = 50°C a vacío	Forma I anhidra
3	DMSO:IPA	T = 50°C a vacío	Forma I anhidra
4	DMSO:IPA	T = 50°C a vacío	Forma I anhidra

Según un aspecto, un modo de convertir la Forma I anhidra en la Forma II monohidrato es disolviendo la sal en una disolución de un disolvente orgánico, por ejemplo, tal como THF, isopropanol (IPA), n-propanol, acetona, etanol, metanol, y acetonitrilo, y agua, en la que el agua presente es de alrededor de 5% a alrededor de 20% en volumen, aunque típicamente el agua presente es de alrededor de 10% a alrededor de 15% en volumen. Esta disolución se puede calentar para incrementar la solubilidad de la sal de maleato; en un aspecto se calienta a alrededor de 45°C o más, en otro aspecto se calienta a alrededor de 60°C. La disolución a continuación se deja reposar durante un periodo de horas para permitir la cristalización, y los cristales se filtran a continuación para dar la Forma II monohidrato (véase la Tabla 6). En un aspecto la disolución se deja reposar durante entre alrededor de 12 y alrededor de 24 horas antes de la filtración.

Según un aspecto separado, la Forma I se convierte en la Forma II resuspendiéndola en un disolvente orgánico que contiene agua y dejando que repose la disolución expuesta a la temperatura ambiente durante varios días, como se muestra en los estudios de estabilidad resumidos en la Tabla 10. Esta conversión tendrá lugar incluso en disolventes anhidros que han absorbido hasta el 1% de agua debido a que la Forma I anhidra absorbe fácilmente la humedad, como se evidencia en la Figura 8. En un aspecto la resuspensión se deja reposar durante alrededor de 14 días.

20

Tabla 10. Estabilidad de formas cristalinas de la resuspensión a temperatura ambiente durante 14 días.

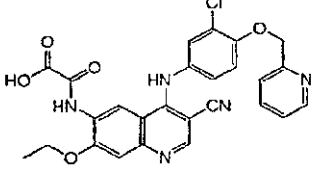
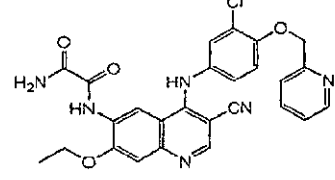
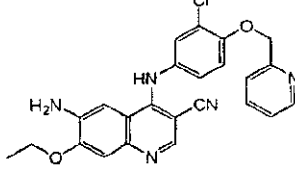
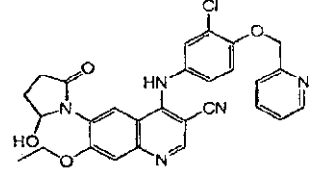
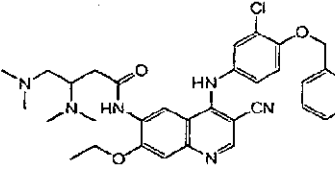
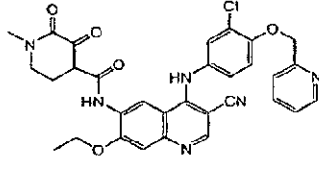
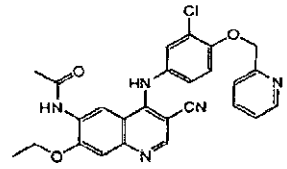
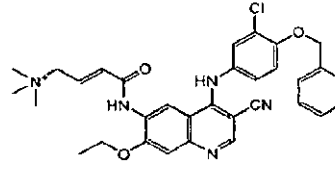
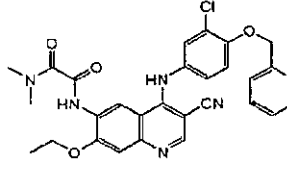
Exp. No.	Disolvente	Forma inicial	Forma final, torta húmeda
1	Etanol	I	I
2	IPA	I	I
3	Acetato de etilo	I	I + algo de II
4	Acetona	I	I
5	THF	I	II
6	Acetonitrilo		I
7	Metanol	I	I
8	Agua	I	II
9	DMSO:IPA (1:1)	I	I
10	Etanol	II	II
11	IPA	II	II
12	Acetato de etilo	II	II
13	Acetona	II	II
14	THF	II	II
15	Acetonitrilo	II	II
16	Metanol	II	I
17	DMSO:IPA (1:1)	II	I

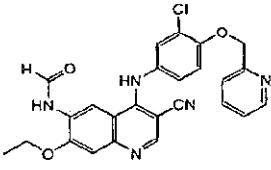
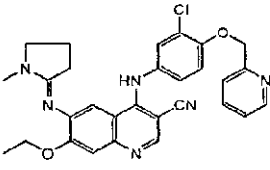
5 La descripción se refiere también a compuestos asociados con la base libre o la sal de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida, o los métodos de esta invención. Uno o más de estos compuestos asociados se puede encontrar en la disolución enfriada en un procedimiento de esta invención. Dado que estos compuestos pueden no ser separados de la sal de maleato, una formulación farmacéutica preparada con la sal de maleato puede contener uno o más de estos compuestos.

10 Las formulaciones de la sal de maleato se prepararon y almacenaron en cámaras de estabilidad a 40°C/75% de HR durante seis meses y en un horno a 56°C durante un mes. Se sacaron periódicamente muestras para análisis. Las muestras se disolvieron en 50/50 volumen/volumen de acetonitrilo/agua con una concentración de alrededor de 0,5 mg/ml. Las disoluciones se analizaron directamente usando metodología de LC/MS para identificar cualquier producto de degradación e impurezas (denominadas aquí compuestos asociados) a los seis meses. Las estructuras de los compuestos asociados, detectadas por LC/MS se listan en la Tabla 11. Especialmente, la cantidad del producto de degradación asociado con el maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida se reduce por el método de producción de la presente invención.

15

TABLA 11. ESTRUCTURAS DE PRODUCTO DE DEGRADACIÓN E IMPUREZAS DEL PROCEDIMIENTO

<p>Impureza de procedimiento A</p>  <p>ácido 2-((4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil)amino)-2-oxoacético</p> <p>Masa Exacta: 517,12</p>	<p>Impureza de procedimiento B</p>  <p>N<sup>1</sup>-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-etanodiamida</p> <p>Masa Exacta: 516,13</p>	<p>Impureza de procedimiento C</p>  <p>6-amino-4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-7-etoxi-3-quinolinacarbonitrilo</p> <p>Masa Exacta: 445,13</p>
<p>Producto de degradación A</p>  <p>4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-7-etoxi-6-(2-hidroxi-5-oxopirrolidinil)-3-quinolinacarbonitrilo</p> <p>Masa Exacta: 529,15</p>	<p>Impureza de procedimiento D</p>  <p>N-(4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil)-3,4-bis(dimetilamino)butanamida</p> <p>Masa Exacta: 601,26</p>	<p>Impureza de procedimiento E</p>  <p>N-(4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil)-1-metil-2,3-dioxo-4-piperidinacarbonamida</p> <p>Masa Exacta: 598,17</p>
<p>Impureza de procedimiento F</p> 	<p>Impureza de procedimiento G</p> 	<p>Impureza de procedimiento H</p> 

<p>N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}acetamida</p> <p>Masa Exacta: 487, 14</p>	<p>(E)-4-({4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}amino)-N,N,N-trimetil-4-oxo-2-buten-1-amonio</p> <p>Masa Exacta: 571, 22</p>	<p>N<sup>1</sup>-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-N<sup>2</sup>, N<sup>2</sup>-dimetiletanodiamida</p> <p>Masa Exacta: 544, 16</p>
<p>Impureza del procedimiento I</p>  <p>4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinilformamida</p> <p>Masa Exacta: 473, 13</p>	<p>Impureza del procedimiento J</p>  <p>4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilo]-7-etoxi-6-[(1-metil-2-pirrolidinilideno)amino]-3-quinolinacarbonitrilo</p> <p>Masa Exacta: 526, 19</p>	

Los nombres de estos compuestos asociados son:

ácido 2-({4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}amino)-2-oxoacético;

5 N<sup>1</sup>-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-etanodiamida;

6-amino-4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-7-etoxi-3-quinolinacarbonitrilo;

4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-7-etoxi-6-(2-hidroxi-5-oxopirrolidinil)-3-quinolinacarbonitrilo;

N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-3,4-bis(dimetilamino)butanamida;

N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-1-metil-2,3-dioxo-4-piperidinacarboxamida;

10 N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}acetamida;

(E)-4-({4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}amino)-N,N,N-trimetil-4-oxo-2-buten-1-amonio

N<sup>1</sup>-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetiletanodiamida;

4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinilformamida; y,

15 4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-7-etoxi-6-[(1-metil-2-pirrolidinilideno)amino]-3-quinolinacarbonitrilo.

Las formas cristalinas de las sales de maleato de la presente invención son útiles para prevenir, tratar, o inhibir la inflamación o cáncer administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida a un sujeto. El sujeto puede ser un mamífero, y más específicamente, un ser humano. La sal de maleato se puede administrar en su forma anhidra, forma de monohidrato o forma parcialmente hidratada. Uno o más de los compuestos asociados discutidos anteriormente también se pueden administrar durante este método.

20

Las formas cristalinas de las sales de maleato de la presente invención son útiles para preparar composiciones



farmacéuticas para la inhibición de la actividad de la HER-2 quinasa, que está relacionada con el tratamiento del cáncer. Las formulaciones contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede administrar en su forma anhidra, forma de monohidrato o forma parcialmente hidratada. Uno o más de los compuestos asociados tratados anteriormente también se puede administrar durante este método.

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas descritas aquí pueden ser útiles en el tratamiento de uno o más de cáncer de mama, cáncer de ovario, tumores epidermoides, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer de estómago, y cáncer de pulmón. Según una realización, la sal de maleato es particularmente útil en el tratamiento de cáncer de mama y/o cáncer de ovario.

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas que incluyen formas de sal de maleato descritas aquí se pueden administrar oralmente, por inyección intralesional, intraperitoneal, intramuscular o intravenosa; infusión; administración mediada por liposomas; tópica, nasal, anal, vaginal, sublingual, ureteral, transdérmica, intratecal, ocular u ótica. Un modo de administración para el compuesto es la forma de dosis unitaria. Las formas de dosis unitaria apropiada incluyen comprimidos, cápsulas y polvos en bolsitas o viales. Los compuestos cristalinos se pueden administrar por vía oral. Tales compuestos se pueden administrar de 1 a 6 veces al día, más usualmente de 1 a 4 veces al día. La cantidad efectiva será conocida por un experto en la técnica; también puede depender de la forma del compuesto, del modo de administración y de la severidad del estado que se está tratando. Un experto en la técnica podría realizar de forma rutinaria ensayos de actividad empíricos para determinar la bioactividad del compuesto en bioensayos y determinar de este modo qué dosis administrar. Sin embargo, en general, se pueden obtener resultados satisfactorios con compuestos de la presente invención cuando se administra diariamente en el intervalo de alrededor de 0,5 mg/kg a alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal, pero usualmente la cantidad de dosificación efectiva está entre alrededor de 1 mg/kg y alrededor de 300 mg/kg por día.

Las formas cristalinas de sales de maleato de la invención se pueden formular con excipientes convencionales, tales como cargas, agentes desintegrantes, aglomerantes, lubricantes, agentes saborizantes, aditivos de color, y vehículos. El vehículo puede ser un diluyente, un aerosol, un vehículo tópico, una disolución acuosa, una disolución no acuosa o un sólido. El vehículo puede ser un polímero o una pasta de dientes. Un vehículo en esta invención incluye cualquiera de los vehículos estándar farmacéuticamente aceptados, tales como disolución salina tamponada con fosfato, disolución salina tamponada con acetato, agua, emulsiones tales como una emulsión de aceite/agua o una emulsión de triglicéridos, diversos tipos de agentes humectantes, comprimidos, comprimidos revestidos y cápsulas.

Si se administran oralmente o tópicamente, las formas cristalinas de sales de maleato descritas aquí se pueden proporcionar a un sujeto en diferentes vehículos. Típicamente, tales vehículos contienen excipientes tales como almidón, leche, azúcar, ciertos tipos de arcilla, gelatina, ácido esteárico, talco, grasas o aceites vegetales, gomas, o glicoles. Los vehículos específicos se seleccionan típicamente en base al método deseado de administración, por ejemplo, la disolución salina tamponada con fosfato (PBS) se podría usar para administración intravenosa o sistémica, y las grasas vegetales, cremas, bálsamos, pomadas o geles se pueden usar para la administración tópica.

Las formas cristalinas de sales de maleato descritas aquí se pueden administrar junto con apropiados diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulsionantes, adyuvantes y/o vehículos útiles en el tratamiento, la inhibición o la prevención de la neoplasia. Tales composiciones son líquidas o formulaciones liofilizadas o si no secas e incluyen diluyentes de diversos contenidos tampón (por ejemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato), pH y fuerza iónica, aditivos tales como albúminas o gelatina para prevenir la absorción a superficies, detergentes (por ejemplo, TWEEN™ 20, TWEEN™ 80, PLURONIC™ F68, sales de ácidos biliares), agentes solubilizantes (por ejemplo, glicerol, polietilenglicol), antioxidantes (por ejemplo ácido ascórbico, metabisulfito de sodio), conservantes (por ejemplo, timerosal, alcohol bencílico, parabenos), sustancias espesantes o modificadores de la tonicidad (por ejemplo, lactosa, manitol), unión covalente de polímeros tales como polietilenglicol, complejación con iones metálicos, o incorporación del compuesto en o sobre preparaciones en partículas de hidrogeles o liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilaminares o multilaminares, eritrocitos fantasma, o esferoblastos. Tales composiciones influirán en el estado físico, solubilidad, estabilidad, velocidad de liberación in vivo, y velocidad de eliminación in vivo del compuesto o composición. La elección de composiciones dependerá de las propiedades físicas y químicas del compuesto.

Las formas cristalinas de sales de maleato descritas aquí también se pueden administrar localmente vía una cápsula que permite una liberación sostenida del compuesto durante un período de tiempo. Las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen formulaciones en depósitos lipófilos (por ejemplo, ácidos grasos, ceras, aceites).

Las formas cristalinas de sales de maleato descritas aquí también se pueden dosificar con otros compuestos activos que podrían ser de beneficio para un paciente que padece cáncer, por ejemplo, otros agentes de quimioterapia o anti-bióticos, o en combinación con terapia de radiación. Estos compuestos activos se pueden dosificar con los compuestos de la presente invención simultáneamente o en secuencia. Los compuestos de la presente invención también se pueden formular para incluir el otro compuesto activo en la misma unidad de dosificación, por ejemplo,

- ambos pueden estar contenidos dentro de una píldora, comprimido o cápsula. Algunos de los posibles tipos de compuestos activos que se podrían usar en combinación con los compuestos de la presente invención son inhibidores mitóticos, tales como taxol y vinblastina, agentes alilantes, tales como cisplatino y ciclofosamida, antimetabolitos, tales como 5-fluorouracilo e hidroxurea, intercaladores de ADN, tales como adriamicina y bleomicina, inhibidores de la topoisomerasa, tales como etopósido y camptotecina, agentes antiangiogénicos, tales como angiostatina y antiestrógenos tales como tamoxifeno.

Esta invención se describirá con más detalle junto con los siguientes ejemplos específicos.

Ejemplo 1. Preparación de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida, Forma II

- 10 La base libre (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida en bruto (0,100 kg, 0,159 moles) se lava con una disolución de 10% de agua purificada USP en n-propanol (0,082 kg, 0,10 l), seguido de la adición de disolución de agua:n-propanol (0,74 kg, 0,90 l). Se añade ácido maleico (0,0191 kg, 0,164 moles) y la mezcla se lava con 10% de agua:n-propanol (0,082 kg, 0,10 l). La mezcla se calienta rápidamente a 50-60°C y se mantiene durante un mínimo de 15 min hasta que se obtiene una disolución. La disolución caliente se clarifica a través de un cartucho de filtro de 0,2 mm pre-calentado a 50-60°C y los filtrados se recogen en un matraz de 2 l de múltiples bocas precalentado a 45-55°C. El cartucho de filtro se lava con 10% de agua:n-propanol previamente calentada a 45-55°C (0,082 kg, 0,10 l). La disolución se enfría durante por lo menos una hora a 40°C y se mantiene a esa temperatura durante 12 horas, a continuación se enfría a temperatura ambiente (25°C) durante un mínimo de cuatro horas y se mantiene a esa temperatura durante por lo menos dos horas. La mezcla se filtra sobre un embudo Buchner de 12,5 cm de diámetro durante 5 min, a continuación se enjuaga y se lava con disolución de 10% de agua:n-propanol (2 x 0,12 kg, 2 x 0,15 l). La torta se represa y se mantiene la succión hasta que se detiene esencialmente el goteo, alrededor de 1 h.

Ejemplo 2. Preparación de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida, Forma I

- 25 El producto del Ejemplo 1 (Forma II) se seca (50°C, 10 mm de Hg, 24 h) para dar 94,4 g (88% de rendimiento) de maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida cristalino anhidro (Forma I) (88% de rendimiento) con una fuerza de 80,8% (base libre), 17,4% (ácido maleico), 1,06% de impurezas totales, 0,38% de la mayor impureza individual.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida monohidrato cristalino que comprende las etapas de:
- 5 i) calentar (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida, base libre, y ácido maleico a 50-60°C en una disolución de agua:n-propanol y mantener la mezcla a 50-60°C durante un mínimo de 15 min, hasta que se obtiene una disolución;
- 10 ii) enfriar dicha disolución durante por lo menos una hora a 40°C y mantener la disolución enfriada a 40°C durante 12 horas;
- iii) enfriar adicionalmente la disolución enfriada a temperatura ambiente de 25°C, durante un mínimo de 4 horas y mantener la disolución enfriada adicionalmente a temperatura ambiente, 25°C, durante por lo menos 2 horas; y
- iv) filtrar la mezcla obtenida en la etapa iii) para obtener el maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida monohidrato cristalino.
- 15 2. El método de la reivindicación 1, en el que el maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida monohidrato cristalino obtenido está caracterizado por picos de difracción de rayos X a los siguientes ángulos  $\pm 0,20^\circ$  de  $2\theta$  en su diagrama de difracción de rayos X: 6,53, 8,43, 10,16, 12,19, 12,47, 13,01, 15,17, 16,76, 17,95, 19,86, 21,11, 21,88, 23,22, 23,78, 25,69, 26,17, 27,06, 27,58, 28,26, 28,73 y 29,77.
- 20 3. El método de la reivindicación 2, en el que el maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida monohidrato cristalino obtenido tiene sustancialmente el diagrama de difracción de rayos X mostrado en la Figura 7.
4. El método de la reivindicación 2 ó 3, en el que el diagrama de difracción de rayos X se ha obtenido con un voltaje de 40 kV y una corriente de 40,0 mA, con un intervalo de barrido de 5,00-30,00 grados en un instrumento Bruker 08 Advance con un tamaño de paso de barrido de 0,01° y un tiempo total de barrido de 30 minutos, usando un detector Vantec-1 y filtro de Ni.
- 25 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el maleato de neratinib cristalino monohidratado está caracterizado adicionalmente por un gráfico de PSC con dos eventos térmicos a las temperaturas máximas de 109,63°C y 203,81°C.
- 30 6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el maleato de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida monohidrato cristalino obtenido, presenta una pérdida de agua a aproximadamente 50°C, medida por DSC, y está caracterizado por un contenido en agua de 2,5 a 2,7% en peso, medido mediante análisis térmico gravimétrico, basado en el peso del compuesto como un monohidrato.

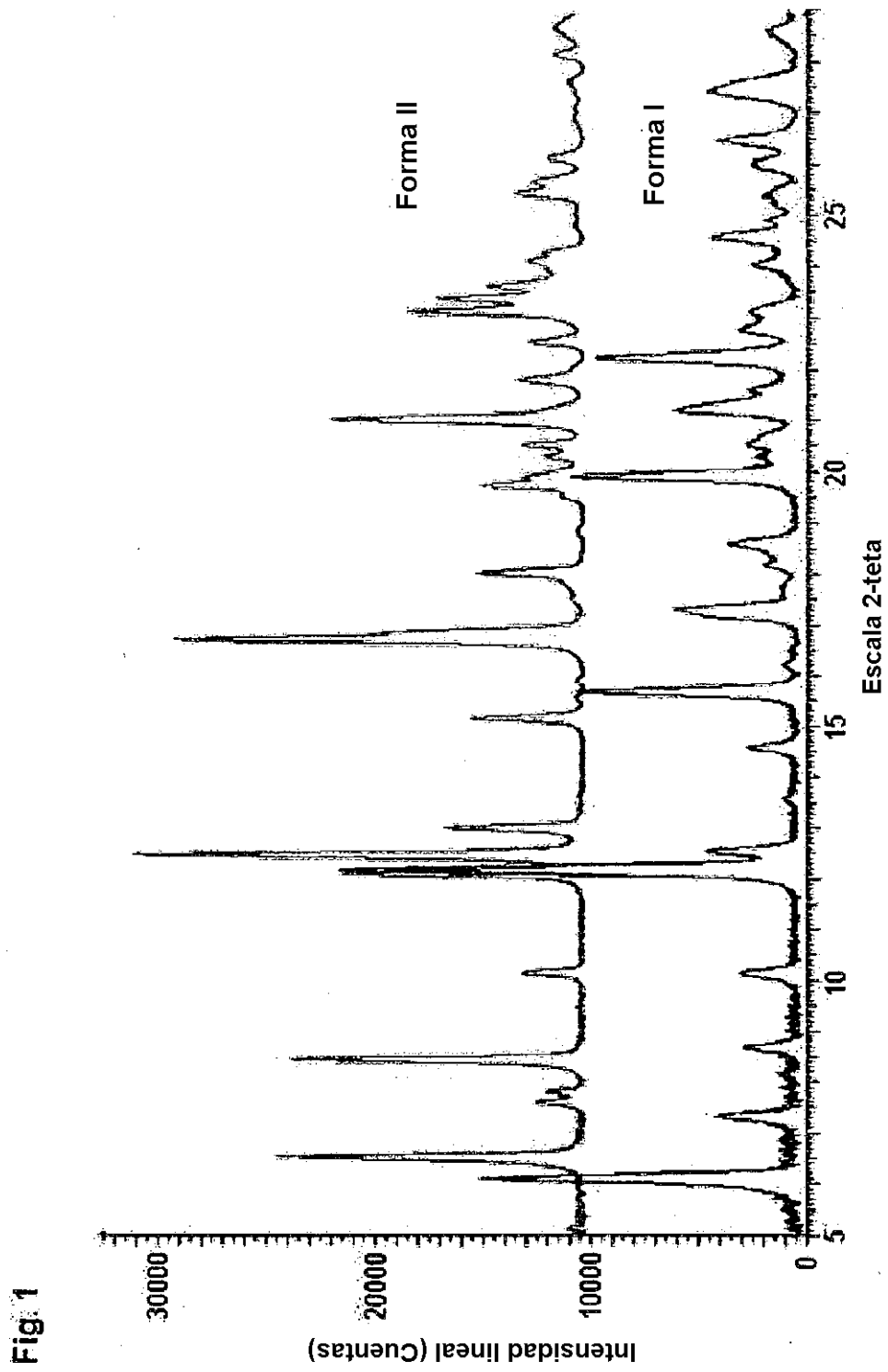
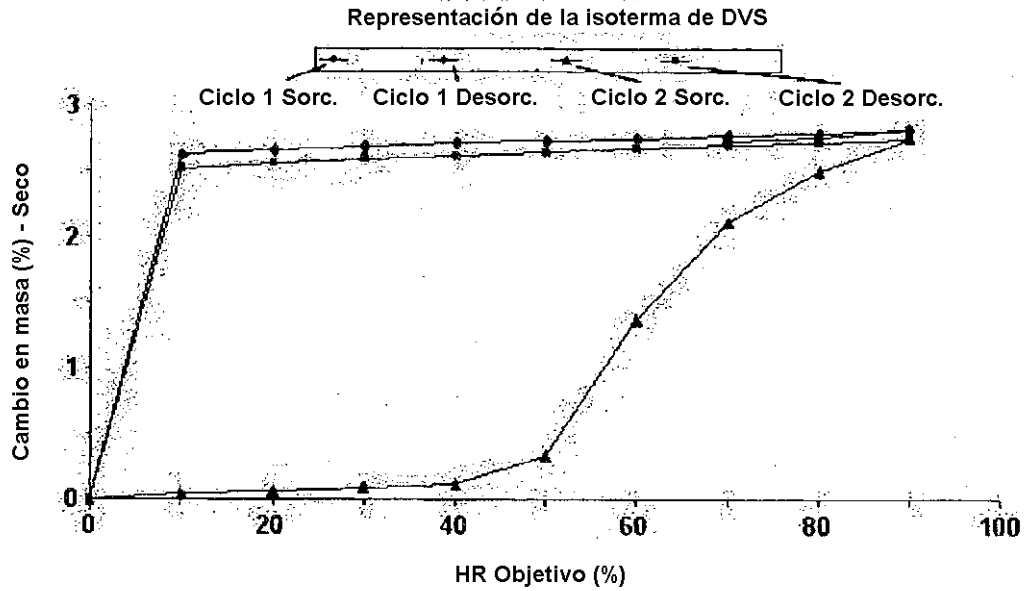


Fig. 1

Fig. 2

**Análisis DVS de Maleato de HKI-272 Monohidrato**



**Análisis de DVS de maleato de HKI-272 anhidro**

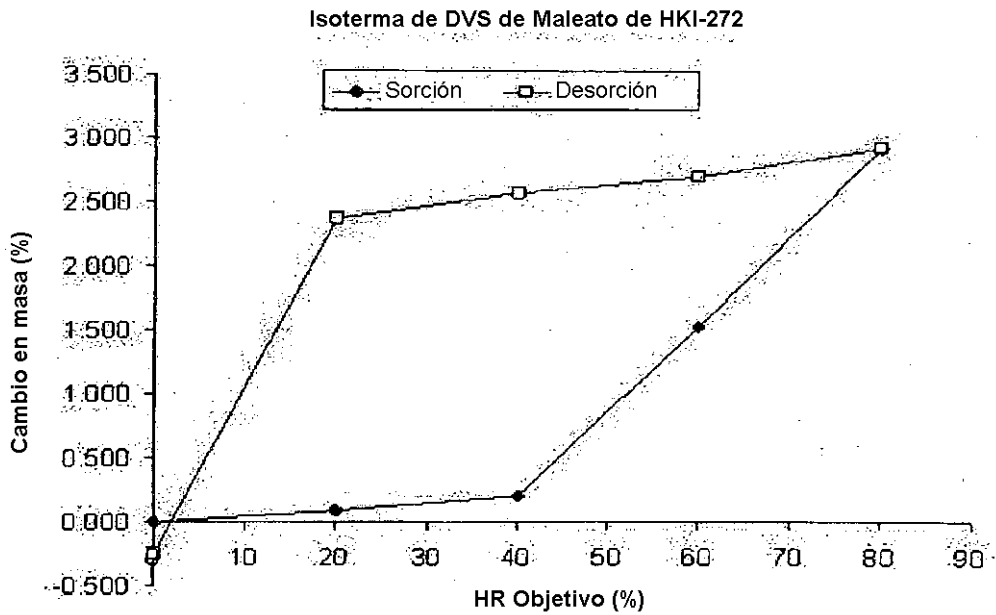


Fig. 3

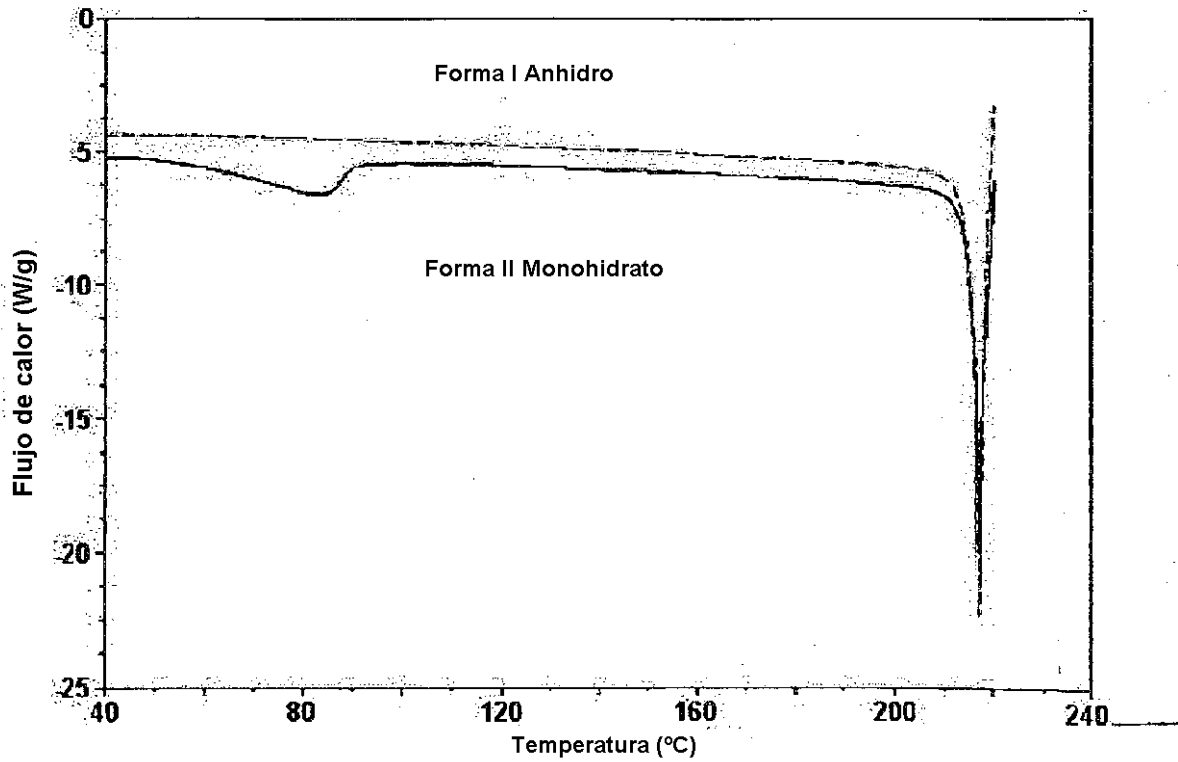
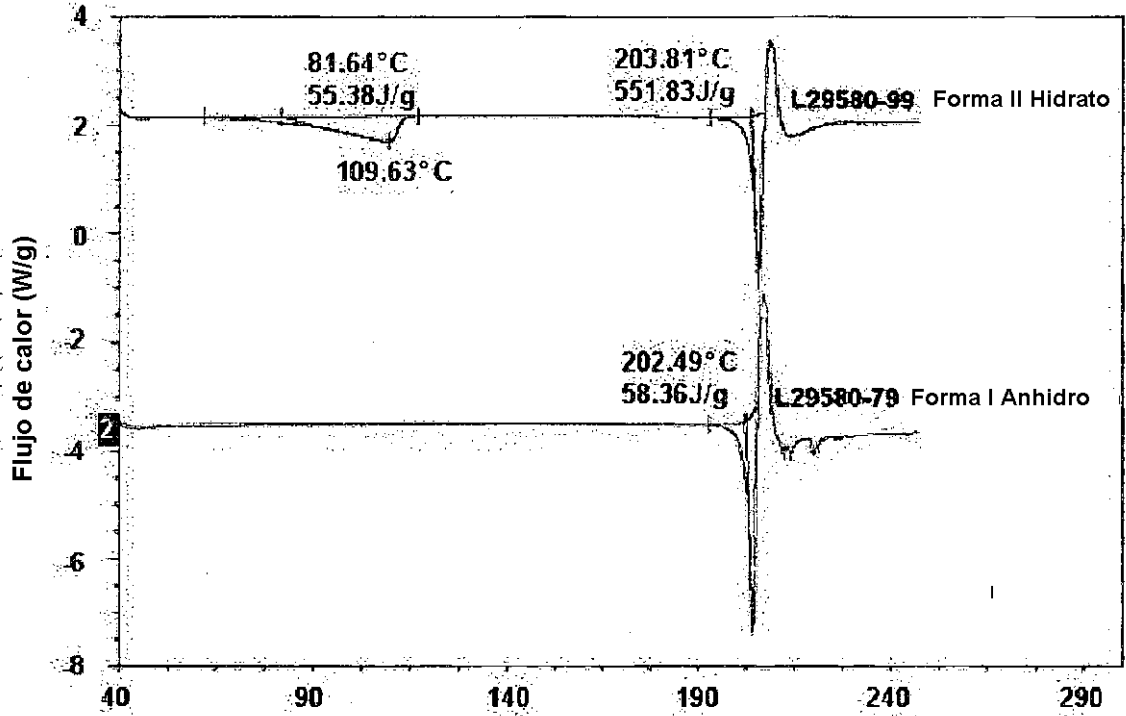


Fig. 4

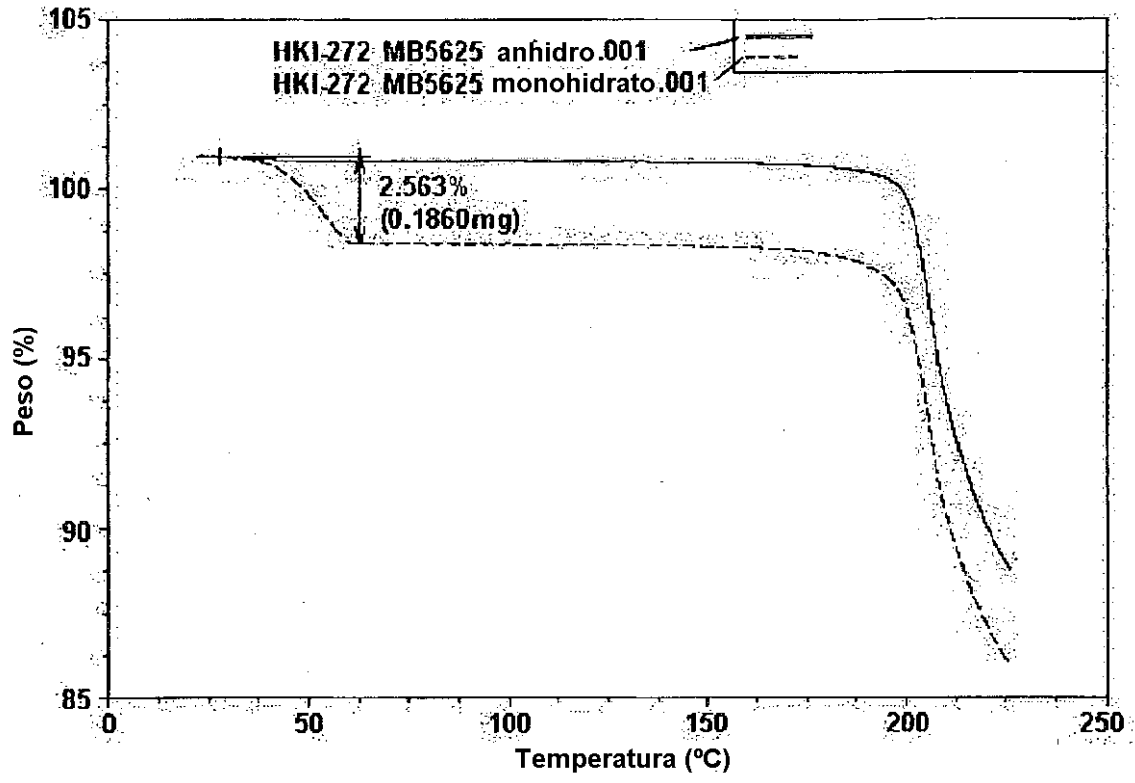


Fig. 5

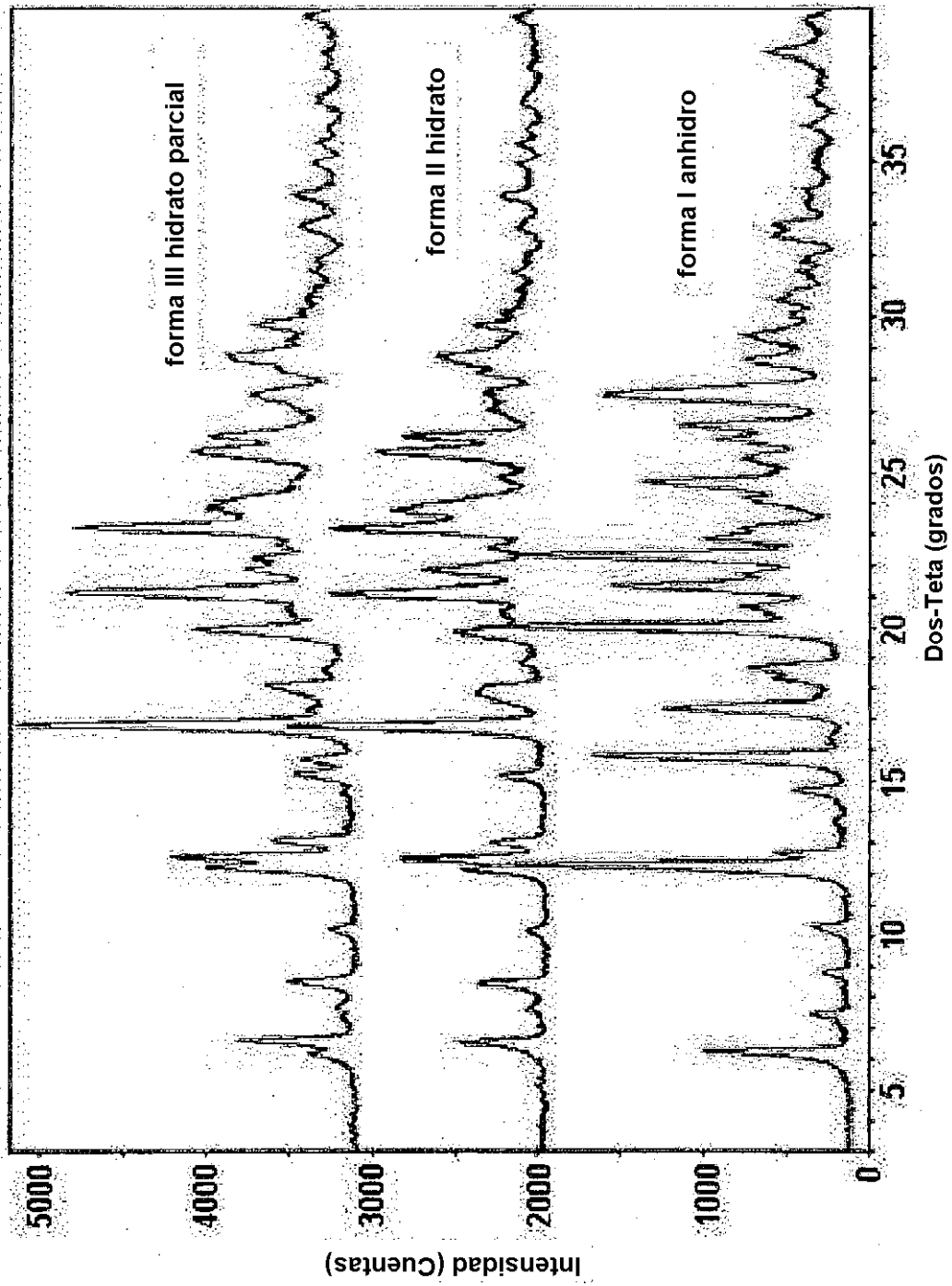
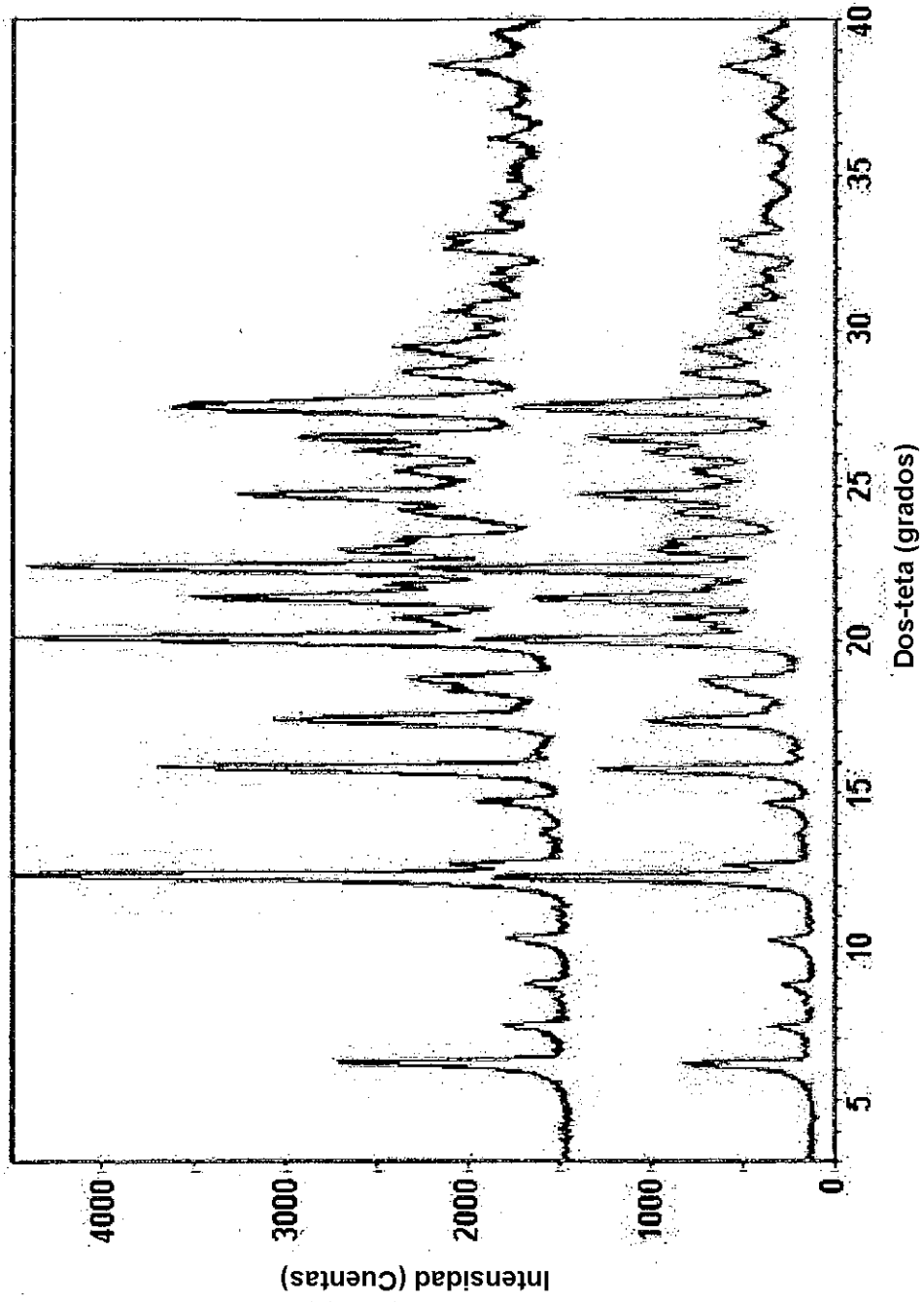




Fig. 6



Difractómetro de rayos X de sobremesa Miniflex de Rigaku

Ángulo: 3 - 40°, Velocidad: 2,00°/min, Voltaje: 30 kV, Corriente: 15 mA

Fig. 7

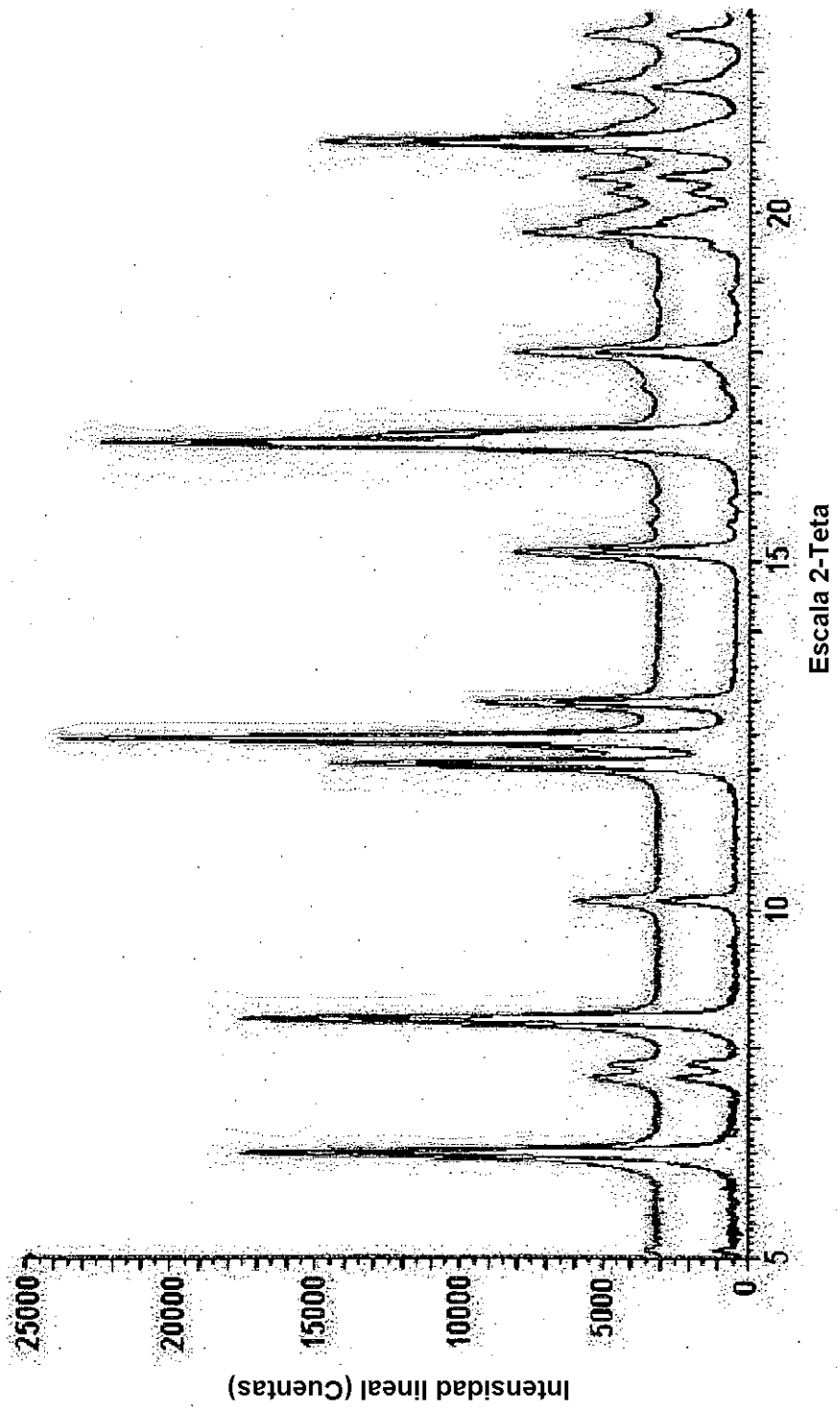


Fig. 8

