

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 480**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2005 PCT/GB2005/004807**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.06.2006 WO06064217**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2005 E 05818127 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 1871769**

54 Título: **Formas cristalinas del compuesto 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina**

30 Prioridad:

17.12.2004 GB 0427697

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

06.07.2017

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
CHARTER WAY
MACCLESFIELD CHESHIRE SK10 2NA, SE**

72 Inventor/es:

**FORD, JAMES GAIR;
MCCABE, JAMES FRANCIS;
O'KEARNEY-MCMULLAN, ANNE;
O'KEEFE, PHILIP;
POINTON, SIMON MARK;
POWELL, LYN;
PURDIE, MARK y
WITHNALL, JANE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 622 480 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).

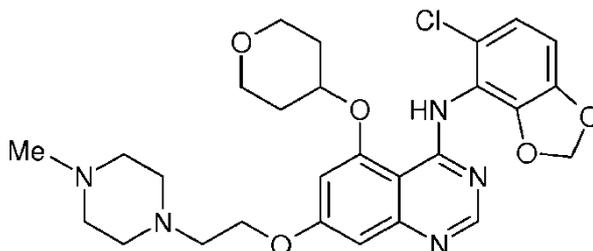
DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas del compuesto 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina

5 La invención se refiere a formas cristalinas particulares de ciertos derivados de quinazolina y con sales farmacéuticamente aceptables cristalinas particulares de los mismos cada uno posee propiedades antitumorales.

El compuesto 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina se divulga como compuesto No. 73 dentro de la Tabla en el Ejemplo 14 de la Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341.

Ese compuesto se describe aquí por medio de la Fórmula I



I

10 y como AZD0530, el número de código por el que se conoce el compuesto.

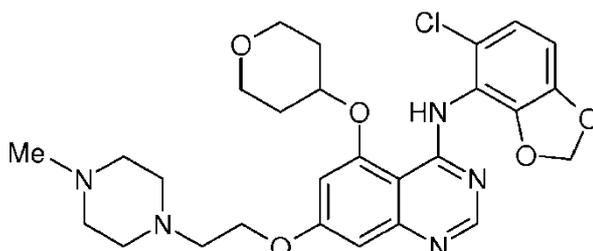
El AZD0530 es un inhibidor de la familia Src de enzimas tirosina quinasa no receptoras y, por lo tanto, es un inhibidor selectivo de la motilidad de las células tumorales y un inhibidor selectivo de la diseminación y capacidad de invasión de las células cancerosas de mamíferos que conducen a la inhibición de crecimiento de tumor metastásico. En particular, el compuesto AZD0530 es un inhibidor de c-Src de tirosina quinasa no receptora y debe tener valor como un agente anti-invasivo para uso en la contención y/o tratamiento de la enfermedad de tumor sólido en el cuerpo humano o animal.

15 La ruta para preparar el compuesto de la Fórmula I que se divulga en la Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341 implica la reacción del compuesto 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-hidroxi-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina con un agente de alquilación para formar la cadena lateral 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi en la posición 7. El producto de la reacción se divulga en el documento WO 01/94341 en forma de una sal de diclorhidrato y en la forma de una base libre.

20 Esta ruta existente es satisfactoria para la síntesis de cantidades relativamente pequeñas del compuesto de la Fórmula I, pero la ruta implica síntesis lineal en lugar de convergente, que requiere el uso múltiple de etapas de purificación cromatográfica y el aislamiento de una cantidad sustancial de intermedios. Como tal, el rendimiento global de la síntesis no es alto. Por lo tanto, subsiste la necesidad de una síntesis más eficiente del compuesto de la Fórmula I adecuado para uso para elaborar mayores cantidades de ese compuesto. Preferiblemente, la nueva síntesis no debe implicar procedimientos de purificación cromatográfica costosos y que requieran mucho tiempo.

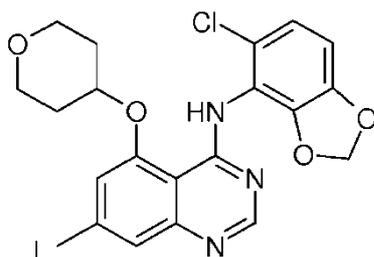
25 Se han ideado ahora procesos adecuados para la fabricación de AZD0530, el compuesto de la Fórmula I. Los nuevos procesos son ventajosos porque permiten que el producto final sea hecho de alta calidad y con un rendimiento satisfactorio a una escala más grande. Los procesos permiten una reducción sustancial en la cantidad de intermedios que se deben aislar y, en general, son más convergentes que las rutas anteriores. Dichos cambios proporcionan ventajas significativas de tiempo y costes. Convenientemente, no se requieren procedimientos de purificación cromatográfica.

30 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporcionan formas cristalinas particulares de AZD0530 y sales farmacéuticamente aceptables cristalinas particulares de las mismas que cada una posee propiedades antitumorales. Un proceso para la fabricación de AZD0530, el compuesto de la Fórmula I



I

35 comprende la reacción, convenientemente en la presencia de una base adecuada, de una quinazolina de la Fórmula II



II

en la que L es un grupo desplazable y si es necesario se protege el grupo funcional NH, con 1-(2-hidroxi-etil)-4-metilpiperazina; después de eso cualquier grupo de protección que esté presente se elimina mediante medios convencionales; y después de eso el compuesto de la Fórmula I obtenido en la forma de la base libre se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable, y el compuesto de la Fórmula I obtenido en la forma de una sal se puede convertir en la base libre, si es necesario.

La reacción se puede llevar a cabo convenientemente en la presencia de una base adecuada, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilmorfolina o diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o, por ejemplo, una amida de metal alcalino, por ejemplo hexametildisilazano de sodio, o, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio, o, por ejemplo, un alcóxido (C1-12) de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo tert-butoxido de sodio o potasio, tert-pentóxido de sodio o potasio o 3,7-dimetiloxido de sodio o potasio. Convenientemente, una base adecuada es, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o, por ejemplo, un alcóxido (C1-6) de metal alcalino, por ejemplo tert-butoxido de sodio o potasio o tert-pentóxido de sodio o potasio. Más convenientemente, una base adecuada es, por ejemplo, un alcóxido (C1-6) de metal alcalino, por ejemplo tert-butoxido de sodio o potasio o tert-pentóxido de sodio o potasio.

Un grupo desplazable L adecuado es, por ejemplo, un grupo halógeno, alcoxi (C1-6), ariloxi o sulfoniloxi, por ejemplo un grupo fluoro, cloro, bromo, metoxi, etoxi, fenoxi, pentafluorofenoxi, metanosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi. Convenientemente, el grupo desplazable L es un grupo halógeno. Más convenientemente, el grupo desplazable L es un grupo fluoro.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en la presencia de un solvente o diluyente inerte adecuado o una mezcla de solventes o diluyentes inertes adecuados, por ejemplo en un éter de di-alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido o un éter alquilo cíclico tal como éter de dibutilo, éter de metil tert-butilo, éter de di-(2-metoxietilo), 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, tetrahidrofurano o 1,4-dioxan, o un solvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. Convenientemente, se emplea un solvente o diluyente inerte adecuado con un punto de ebullición de más de 50°C, por ejemplo, un éter de di-alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido tal como éter de di-(2-metoxietilo) o 1,2-dietoxietano.

La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 0 a 250°C, convenientemente en el rango de 50 a 150°C, más convenientemente en el rango de 75 a 130°C.

Convenientemente, no es necesario proteger el grupo funcional NH. Sin embargo, si se desea utilizar un grupo de protección, dichos grupos pueden en general ser seleccionados de entre cualquiera de los grupos descritos en la bibliografía o conocidos por el químico experto según sea apropiado para la protección del grupo en cuestión y se pueden introducir por métodos convencionales. Los grupos de protección se pueden eliminar por cualquier método conveniente como se describe en la bibliografía o conocido por el químico experto según sea apropiado para la eliminación del grupo de protección en cuestión, dichos métodos se eligen con el fin de efectuar la eliminación del grupo de protección con una alteración mínima de los grupos en otro lugar en la molécula.

Ejemplos específicos de grupos de protección se dan a continuación por motivos de conveniencia, en los que "inferior", como en, por ejemplo, alquilo inferior, significa que el grupo al que se aplica tiene preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Se entenderá que estos ejemplos no son exhaustivos. Cuando se dan ejemplos específicos de métodos para la eliminación de grupos de protección, igualmente éstos no son exhaustivos.

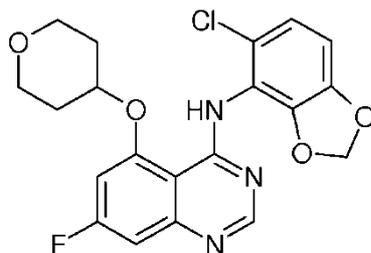
Ejemplos de grupos de protección para el grupo funcional NH incluyen formilo, grupos aril-alquilo inferior (por ejemplo bencilo y bencilo sustituido tal como 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo, y trifenilmetilo); grupos di-4-anisilmetilo y furilmetilo; alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo *tert*-butoxicarbonilo); alquenoiloxycarbonilo inferior (por ejemplo aliloxycarbonilo); grupos aril-alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo benciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 2-nitrobenciloxycarbonilo y 4-nitrobenciloxycarbonilo); trialkilsililo (por ejemplo trimetilsililo y *tert*-butildimetilsililo); grupos alquilideno (por ejemplo metilideno) y bencilideno y bencilideno sustituido.

Los métodos apropiados para la eliminación de grupos de protección para el grupo funcional NH incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácidos, bases, metales o enzimáticamente para grupos tales como 2-nitrobenciloxycarbonilo, hidrogenación para grupos tales como bencilo y fotólisis para grupos tales como 2-nitrobenciloxycarbonilo.

Se remite al lector a *Advanced Organic Chemistry*, 4ª Edición, de J. March, publicado por John Wiley & Sons 1992, para una orientación general sobre las condiciones de reacción y reactivos y a *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edición, por T. Green et al., también publicada por John Wiley & Son, para una orientación general sobre grupos de protección.

- 5 El compuesto de la Fórmula I se puede obtener a partir de este proceso en la forma de la base libre o alternativamente se puede obtener en la forma de una sal de adición de ácido tal como una sal de hidroháluro. Cuando se desea obtener la base libre a partir de la sal, la sal se puede tratar con una base adecuada, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina o diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Cuando se desea obtener el compuesto de la Fórmula I en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, la forma de base libre se puede hacer reaccionar con un ácido adecuado utilizando un procedimiento convencional, por ejemplo para formar una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico.
- 10
- 15 Los materiales de partida de quinazolina de la Fórmula II en la que L es un grupo desplazable como se definió anteriormente, se puede obtener mediante procedimientos convencionales tales como aquellos descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO01/94341. En particular, un material de partida de quinazolina de la Fórmula II en la que L es un grupo fluoro se puede obtener mediante procedimientos convencionales tales como aquellos descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO01/94341, por ejemplo para la preparación del Compuesto No. 5 dentro de la Tabla en el Ejemplo 4.
- 20

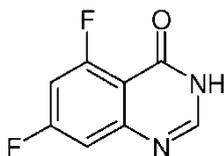
Un proceso para la fabricación de una quinazolina de la Fórmula III



III

comprende:-

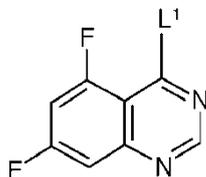
- (a) la reacción, convenientemente en la presencia de una base adecuada, de una quinazolinona de la Fórmula IV



IV

25

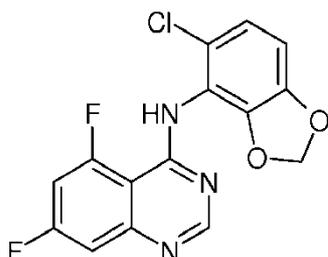
con un agente de activación para formar una quinazolina de la Fórmula V



V

en la que L¹ es un grupo desplazable;

- (b) la reacción de desplazamiento, convenientemente en la presencia de una base adecuada, de la quinazolina de la Fórmula V con 6-cloro-2,3-metilendioxianilina para formar una quinazolina de la Fórmula VI
- 30



VI

después de eso el compuesto de la Fórmula VI obtenido en la forma de la base libre se puede convertir en una sal, y el compuesto de la Fórmula VI obtenido en la forma de una sal se puede convertir en la base libre; y

- 5 (c) la reacción, convenientemente en la presencia de una base adecuada, de la quinazolina de la Fórmula VI con 4-hidroxitetrahidropirran para formar una quinazolina de la Fórmula III, después de eso el compuesto de la Fórmula III obtenido en la forma de la base libre se puede convertir en una sal, y el compuesto de la Fórmula III obtenido en la forma de una sal se puede convertir en la base libre.

Para la etapa de proceso (a), un agente de activación adecuado que formará un grupo saliente L¹ es, por ejemplo, un haluro de fosforilo tal como cloruro de fosforilo o bromuro de fosforilo, o un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo o el agente de halogenación formado por una mezcla de tetracloruro de carbono y trifenilfosfina o el agente de halogenación formado por una mezcla de tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina. Alternativamente, cualquier 4-haloquinazolina obtenida de esta manera se puede convertir, si se requiere, en una 4-pentafluorofenoxiquinazolina mediante reacción con pentafluorofenol en la presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio y en la presencia de un solvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida. una base adecuada que se puede utilizar durante la etapa de proceso (a) es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina o diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno. Un solvente o diluyente adecuado para la etapa de proceso (a) es, por ejemplo, un solvente aromático tal como tolueno, un xileno, cumeno, clorobenceno, anisol o fenetol. Un solvente o diluyente adecuado adicional es un solvente aprótico polar tal como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxan o un solvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. Un solvente o diluyente adecuado adicional es agua o un solvente prótico polar tal como un alcohol (alquilo C1-6) primario, secundario o terciario, por ejemplo, metanol, etanol, a butanol o pentanol. Se pueden utilizar mezclas de dichos solventes o diluyentes adecuados. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, 10 a 250°C, convenientemente en el rango 40 a 160°C.

25 Convenientemente para la etapa de proceso (a), un agente de activación adecuado es, por ejemplo, un haluro de fosforilo tal como cloruro de fosforilo y la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base de amina orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina, utilizando un solvente o diluyente tal como tolueno, clorobenceno, anisol o acetonitrilo, y a una temperatura en el rango 70 a 160°C, más convenientemente en el rango 70 a 120°C.

30 La reacción de desplazamiento de la etapa de proceso (b) se puede llevar a cabo en la presencia de un ácido adecuado o en la presencia de una base adecuada. Un ácido adecuado es, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno. una base adecuada es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina o diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio.

35 La reacción de desplazamiento se lleva a cabo convenientemente en la presencia de un solvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo un alcohol (alquilo C1-6) primario, secundario o terciario tal como isopropanol, *sec*-butanol o *tert*-butanol, un solvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un solvente aromático tal como tolueno, un xileno, cumeno, clorobenceno, anisol o fenetol, a solvente aprótico polar tal como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxan o un solvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. Se pueden utilizar mezclas de dichos solventes o diluyentes adecuados. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en el rango, por ejemplo, 10 a 250°C, en forma adecuada en el rango 40 a 160°C, más convenientemente en el rango 70 a 120°C.

45 Normalmente, la reacción de desplazamiento de la etapa de proceso (b) se puede llevar a cabo en la presencia de un solvente prótico tal como isopropanol y a una temperatura en el rango, por ejemplo, 25 a 150°C, convenientemente en o cerca de la temperatura de reflujo del solvente de reacción. Opcionalmente, la reacción de desplazamiento se puede llevar a cabo en la presencia de un ácido, por ejemplo gas de cloruro de hidrógeno en éter de dietilo o el cloruro de hidrógeno formado cuando el compuesto de la Fórmula IV se hace reaccionar con un agente de activación que es un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo o cloruro de fosforilo.

50 Para la etapa de proceso (c), la reacción se puede llevar a cabo convenientemente en la presencia de una base adecuada, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina,

5 trietilamina, *N*-metilmorfolina o diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o, por ejemplo, una amida de metal alcalino, por ejemplo hexametildisilazano de sodio, o, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio, o, por ejemplo, un alcóxido (C1-12) de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo tert-butóxido de sodio o potasio, tert-pentóxido de sodio o potasio o 3,7-dimetiloctóxido de sodio o potasio. Convenientemente, una base adecuada es, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o, por ejemplo, un alcóxido (C1-6) de metal alcalino, por ejemplo tert-butóxido de sodio o potasio, tert-pentóxido de sodio o potasio. Más convenientemente, una base adecuada es, por ejemplo, un alcóxido (C1-6) de metal alcalino, por ejemplo tert-butóxido de sodio o potasio o tert-pentóxido de sodio o potasio.

10 Para la etapa de proceso (c), la reacción se lleva a cabo convenientemente en la presencia de un solvente o diluyente inerte adecuado o una mezcla de solventes o diluyentes inertes adecuados, por ejemplo en un éter de di-alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido o un éter alquilo cíclico tal como éter de dibutilo, éter de metil tert-butilo, éter de di-(2-metoxietilo), 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, tetrahidrofurano o 1,4-dioxan, o un solvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. Convenientemente, un solvente o diluyente inerte adecuado con un punto de ebullición de más de 50°C se emplea, por ejemplo, un éter alquilo cíclico tal como tetrahidropiran o un solvente aprótico dipolar tal como *N*-metilpirrolidin-2-ona.

Para la etapa de proceso (c), la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 0 a 250°C, convenientemente en el rango 25 a 125°C, más convenientemente en el rango 40 a 80°C.

20 Más convenientemente, el intermedio de la Fórmula V no se aísla como tal pero se utiliza como una solución o lechada en un solvente orgánico. Por lo cual, el compuesto de la Fórmula VI se puede fabricar a partir del compuesto de la Fórmula IV en un procedimiento de un crisol. La conversión del compuesto de la Fórmula IV en el compuesto de la Fórmula VI de esta manera se ilustra en lo sucesivo dentro del Ejemplo 5. Aún más convenientemente, el intermedio de la Fórmula V se forma en la presencia de 6-cloro-2,3-metilendioxianilina y reacciona directamente con el mismo en un procedimiento de un crisol. La conversión del compuesto de la Fórmula IV en el compuesto de la Fórmula VI de esta manera se ilustra en lo sucesivo dentro de Ejemplo 7.

Un proceso para la fabricación de AZD0530 comprende las etapas (a) y (b) inmediatamente antes de fabricar la quinazolina de la Fórmula VI y su conversión como se definió anteriormente en AZD0530.

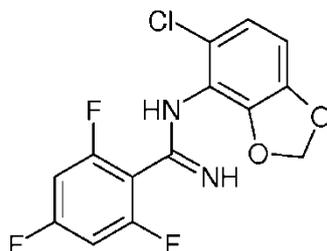
Un proceso alternativo para la fabricación de una quinazolina de la Fórmula VI comprende:-

30 (a) la reacción, convenientemente en la presencia de un catalizador organometálico adecuado, de 2,4,6-trifluorobenzonitrilo de la Fórmula VII



VII

con 6-cloro-2,3-metilendioxianilina para formar una amidina de la Fórmula VIII



VIII

y

35 (b) la reacción de la amidina de la Fórmula VIII con formamida, o una sal de la misma, para formar una quinazolina de la Fórmula VI; después de eso el compuesto de la Fórmula VI obtenido en la forma de la base libre se puede convertir en una sal, y el compuesto de la Fórmula VI obtenido en la forma de una sal se puede convertir en la base libre.

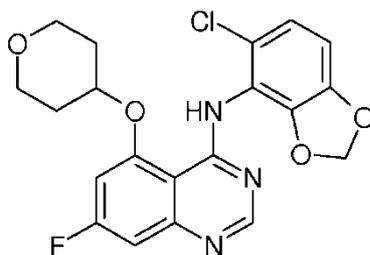
40 Para la etapa de proceso (a) inmediatamente anterior, un reactivo organometálico adecuado es, por ejemplo, un compuesto de organoaluminio tal como trimetilaluminio, un compuesto de organohierro tal como difenilfosfinoferceno o un compuesto de organopaladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0). La reacción se lleva a cabo convenientemente en la presencia de un solvente o diluyente inerte adecuado como se definió anteriormente. Convenientemente, un solvente aromático tal como tolueno o un xileno, cumeno o clorobenceno se utiliza como solvente de reacción. La reacción se lleva

a cabo convenientemente a una temperatura en el rango, por ejemplo, 10 a 250°C, en forma adecuada en el rango 75 a 125°C.

5 Para la etapa de proceso (b) inmediatamente anterior, la reacción se lleva a cabo convenientemente en la presencia de un solvente o diluyente inerte adecuado como se definió anteriormente, por ejemplo en un solvente aromático tal como tolueno o un xileno, cumeno, clorobenceno, anisol o fenetol y a una temperatura en el rango, por ejemplo, 10 a 250°C, en forma adecuada en el rango 75 a 125°C.

La conversión del compuesto de la Fórmula VII en el compuesto de la Fórmula VI de esta manera se ilustra en lo sucesivo dentro de Ejemplo 6.

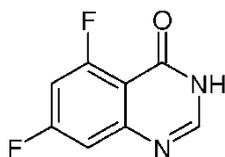
Un proceso alternativo para la fabricación de una quinazolina de la Fórmula III



10 III

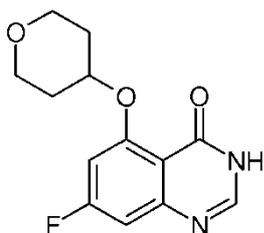
comprende:-

(a) la reacción, convenientemente en la presencia de una base adecuada como se definió anteriormente, de una quinazolinona de la Fórmula IV



15 IV

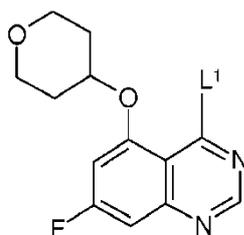
con 4-hidroxitetrahidropiran para formar una quinazolinona de la Fórmula IX,



IX

después de eso el compuesto de la Fórmula IX obtenido en la forma de la base libre se puede convertir en una sal, y el compuesto de la Fórmula IX obtenido en la forma de una sal se puede convertir en la base libre;

20 (b) la reacción, convenientemente en la presencia de una base adecuada, de la quinazolinona de la Fórmula IX con un agente de activación como se definió anteriormente para formar una quinazolina de la Fórmula X



X

en la que L¹ es un grupo desplazable como se describió anteriormente; y

(c) la reacción de desplazamiento, convenientemente en la presencia de una base adecuada, de la quinazolina de la Fórmula X con 6-cloro-2,3-metilendioxianilina;

25 después de eso el compuesto de la Fórmula III obtenido en la forma de la base libre se puede convertir en una sal, y el compuesto de la Fórmula III obtenido en la forma de una sal se puede convertir en la base libre.

5 Para la etapa de proceso (a) inmediatamente anterior, la reacción se puede llevar a cabo convenientemente en la presencia de una base adecuada como se define para la etapa de proceso (c) anterior (que se relaciona con la fabricación de una quinazolona de la Fórmula III a partir de una quinazolona de la Fórmula VI), en la presencia de un solvente o diluyente inerte adecuado o una mezcla de solventes o diluyentes inertes adecuados, como se define para la etapa de proceso (c) anterior (que se relaciona con la fabricación de una quinazolona de la Fórmula III a partir de una quinazolona de la Fórmula VI), y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 0 a 250°C, convenientemente en el rango 25 a 125°C, más convenientemente en el rango 40 a 80°C.

10 Para la etapa de proceso (b) inmediatamente anterior, un agente de activación adecuado que formará un grupo saliente L¹ es, por ejemplo, un haluro de fosforilo tal como cloruro de fosforilo o bromuro de fosforilo, o un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo o un agente de halogenación formado por una mezcla de tetracloruro de carbono y trifenílfosfina o un agente de halogenación formado por una mezcla de tetrabromuro de carbono y trifenílfosfina. una base adecuada que se puede utilizar durante la etapa de proceso (b) inmediatamente anterior es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno. Un solvente o diluyente adecuado para la etapa de proceso (b) 15 inmediatamente anterior es, por ejemplo, un solvente aromático tal como tolueno, un xileno, cumeno, clorobenceno, anisol o fenetol. Un solvente o diluyente adecuado adicional es un solvente aprótico polar tal como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxan o un solvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. Se pueden utilizar mezclas de dichos solventes o diluyentes adecuados. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, 10 a 250°C, 20 convenientemente en el rango 40 a 120°C.

Convenientemente para la etapa de proceso (b) inmediatamente anterior, un agente de activación adecuado es, por ejemplo, un haluro de fosforilo tal como cloruro de fosforilo y la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base de amina orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina, utilizando un solvente o diluyente tal como tolueno, clorobenceno o acetonitrilo, y a una temperatura en el rango 70 a 100°C.

25 La reacción de desplazamiento de la etapa de proceso (c) inmediatamente anterior se puede llevar a cabo en la presencia de un ácido adecuado o en la presencia de una base adecuada. Un ácido adecuado es, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno. una base adecuada es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio. 30

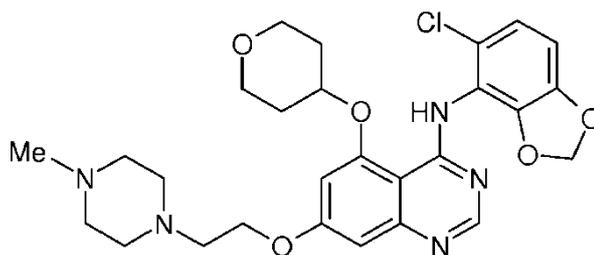
La reacción de desplazamiento de la etapa de proceso (c) inmediatamente anterior se lleva a cabo convenientemente en la presencia de un solvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo un alcohol (alquilo C1-6) primario, secundario o terciario tal como isopropanol, *sec*-butanol o *tert*-butanol, un solvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un solvente aromático tal como tolueno, un xileno, cumeno, clorobenceno, anisol o fenetol, a 35 un solvente aprótico polar tal como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxan o un solvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. Se pueden utilizar mezclas de dichos solventes o diluyentes adecuados. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en el rango, por ejemplo, 10 a 250°C, en forma adecuada en el rango 40 a 120°C.

40 Convenientemente, el intermedio de la Fórmula X no se aísla como tal pero se utiliza como una solución o lechada en un solvente orgánico. Por lo cual, el compuesto de la Fórmula III se puede fabricar a partir del compuesto de la Fórmula IX en un procedimiento de un crisol. La conversión del compuesto de la Fórmula IX en el compuesto de la Fórmula III de esta manera se ilustra en lo sucesivo dentro de Ejemplo 8.

45 Un proceso para la fabricación de AZD0530 comprende la etapa (a) inmediatamente antes de fabricar la quinazolinona de la Fórmula IX y su conversión como se definió anteriormente en AZD0530.

Los materiales de partida necesarios, tales como la quinazolinona de Fórmula IV se pueden obtener mediante procedimientos estándar de la química orgánica. La preparación de la quinazolinona de Fórmula IV se describe en los siguientes ejemplos representativos (Ejemplos 1 y 2). Alternativamente, dichos materiales de partida necesarios se pueden obtenerse mediante procedimientos análogos a aquellos ilustrados que están dentro de la experiencia común de un químico orgánico. 50

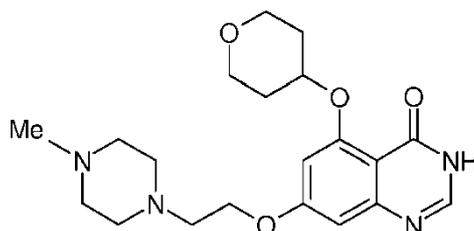
Un proceso para la fabricación de AZD0530, el compuesto de la Fórmula I



I

comprende:-

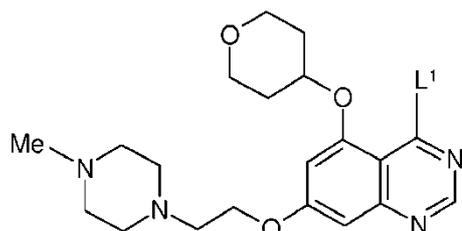
(a) la reacción, convenientemente en la presencia de una base adecuada como se definió anteriormente, de la quinazolinona de la Fórmula XI



XI

5

con un agente de activación como se definió anteriormente para formar una quinazolina de la Fórmula XII



XII

en la que L¹ es un grupo desplazable como se describió anteriormente; y

(b) la reacción de desplazamiento, convenientemente en la presencia de una base adecuada como se definió anteriormente, de la quinazolina de la Fórmula XII con 6-cloro-2,3-metilendioxi-anilina; después de eso el compuesto de la Fórmula I obtenido en la forma de la base libre se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable, y el compuesto de la Fórmula I obtenido en la forma de una sal se puede convertir en la base libre.

10

15

Convenientemente para la etapa de proceso (a) inmediatamente anterior, un agente de activación adecuado es, por ejemplo, un haluro de fosforilo tal como cloruro de fosforilo y la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base de amina orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina, utilizando un solvente o diluyente tal como butironitrilo o tolueno, y a una temperatura en el rango 70 a 120°C .

Convenientemente para la etapa de proceso (b) inmediatamente anterior, la reacción de desplazamiento se lleva a cabo convenientemente en la presencia de un solvente o diluyente inerte adecuado tal como butironitrilo o tolueno, y a una temperatura en el rango 70 a 120°C.

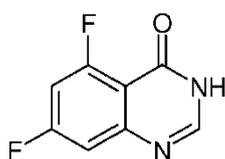
20

Convenientemente, el intermedio de la Fórmula XII no se aísla como tal pero se utiliza como una solución o lechada en un solvente orgánico. Por lo cual, el compuesto de la Fórmula I se puede fabricar a partir del compuesto de la Fórmula XI en un procedimiento de un crisol. La conversión del compuesto de la Fórmula XI en el compuesto de la Fórmula I de esta manera se ilustra en lo sucesivo dentro de Ejemplos 11 y 12.

Un proceso para la fabricación de la quinazolinona de la Fórmula XI comprende:-

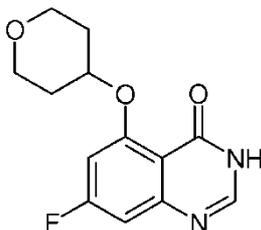
25

(a) la reacción, convenientemente en la presencia de una base adecuada como se definió anteriormente, de una quinazolinona de la Fórmula IV



IV

con 4-hidroxitetrahidropiran para formar una quinazolinona de la Fórmula IX



IX

después de eso el compuesto de la Fórmula IX obtenido en la forma de la base libre se puede convertir en una sal, y el compuesto de la Fórmula IX obtenido en la forma de una sal se puede convertir en la base libre; y

- 5 (b) la reacción, convenientemente en la presencia de una base adecuada como se definió anteriormente, de la quinazolinona de la Fórmula IX en la que si es necesario se protege el grupo funcional NH, con 1-(2-hidroxi-etil)-4-metilpiperazina; después de eso cualquier grupo de protección que esté presente se elimina mediante medios convencionales; y después de eso el compuesto de la Fórmula XI obtenido en la forma de la base libre se puede convertir en una sal, y el compuesto de la Fórmula XI obtenido en la forma de una sal se puede convertir en la base libre, si es necesario.
- 10

Para la etapa de proceso (a) inmediatamente anterior, la reacción se puede llevar a cabo convenientemente en la presencia de una base adecuada como se define para la etapa de proceso (c) anterior (que se relaciona con la fabricación de una quinazolinona de la Fórmula III a partir de una quinazolinona de la Fórmula VI), en la presencia de un solvente o diluyente inerte adecuado o una mezcla de solventes o diluyentes inertes adecuados, como se define para la etapa de proceso (c) anterior (que se relaciona con la fabricación de una quinazolinona de la Fórmula III a partir de una quinazolinona de la Fórmula VI), y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 0 a 250°C, convenientemente en el rango 25 a 125°C, más convenientemente en el rango 40 a 80°C.

15

Para la etapa de proceso (b) inmediatamente anterior, una base adecuada es, por ejemplo, un alcóxido (C1-6) de metal alcalino, por ejemplo *tert*-butóxido de sodio o potasio, *tert*-pentóxido de sodio o potasio o 3,7-dimetiloxóxido de sodio o potasio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en la presencia de un solvente o diluyente inerte adecuado o una mezcla de solventes o diluyentes inertes adecuados, por ejemplo en un éter de di-alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido o un éter alquilo cíclico tal como éter de dibutilo, éter de metil *tert*-butilo, éter de di-(2-metoxietilo), 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, o un solvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. Convenientemente, un solvente o diluyente inerte adecuado con un punto de ebullición de más de 50°C se emplea, por ejemplo, un éter alquilo cíclico tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano o un éter de di-alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido tal como éter de di-(2-metoxietilo) o 1,2-dietoxietano. Convenientemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, 50 a 150°C, más convenientemente en aproximadamente 70°C.

20

Para el paso de proceso (b) inmediatamente por encima, una base adecuada es, por ejemplo, un metal alcalino (C1-6) alcóxido, por ejemplo de sodio o de *tert*-butóxido de sodio o de potasio *tert*-pentóxido de sodio o de potasio 3,7-dimetiloxóxido. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un solvente inerte adecuado o diluyente o una mezcla de solventes inertes adecuados o diluyentes, por ejemplo en un opcionalmente sustituido di-(1-6C) alquil éter o un éter de alquilo cíclico tales como éter de dibutilo, metil *tert*-butilo, éter di-(2-metoxietil) éter, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, o un solvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. Convenientemente, un solvente inerte adecuado o diluyente con un punto de ebullición de mayor que 50°C se emplea, por ejemplo, un éter de alquilo cíclico tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano o un opcionalmente sustituido di-(1-6C) alquil éter tales como di-éter (2-metoxietil) o 1,2-dietoxietano. Convenientemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, 50 a 150°C, más convenientemente a alrededor de 70°C.

25

40 Formas cristalinas de AZD0530

Como se ha indicado anteriormente, el compuesto 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolinona que ahora se conoce como AZD0530 es un inhibidor de la familia Src de enzimas tirosina quinasa no receptoras y, por lo tanto, es un inhibidor selectivo de la motilidad de las células tumorales y un inhibidor selectivo de la diseminación y capacidad de invasión de las células cancerosas de mamíferos que conducen a inhibición del crecimiento tumoral metastásico. En particular, el AZD0530 compuesto es un inhibidor de c-Src de tirosina quinasa no receptora y debe ser de valor como un agente antiinvasivo para uso en la contención y/o tratamiento de la enfermedad de tumor sólido en el cuerpo humano o animal.

45

El compuesto se divulgó como el Compuesto No. 73 en la Tabla en el Ejemplo 14 de la Solicitud de Patente Internacional WO01/94341. Se dijo que se obtuvo el compuesto en forma de una sal de diclorhidrato y en la forma de una base libre. La cristalinidad de la forma de sal de diclorhidrato de AZD0530 y de la forma de base libre de AZD0530 no se mencionó.

50

No se hace mención específica en la Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341 que los derivados de quinazolina divulgados allí puedan existir en formas solvatadas así como formas no solvatadas. En particular, no se divulgaron las formas hidratadas particulares de AZD0530.

5 El análisis posterior de la forma de base libre AZD0530 se condujo utilizando el análisis de Difracción en Polvo de Rayos X, Calorimetría de Escaneo Diferencial y análisis Gravimétrico Térmico. Se determinó que la forma de base libre de AZD0530 fue una mezcla de formas cristalinas y amorfas. La calorimetría mostró una amplia endoterma de entre aproximadamente 30 y 85°C. Se presentó una sola endo terma de fusión amplia con un inicio en aproximadamente 65°C y con un pico en aproximadamente 79°C. El análisis gravimétrico mostró una pérdida de peso de aproximadamente 10% del peso de la muestra original en el rango de temperatura de aproximadamente 25 a 120°C.

10 Con respecto a las sales farmacéuticamente aceptables, se indicó en la Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341 que una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la Fórmula I era la misma, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la Fórmula I de este, por ejemplo una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico; o, por ejemplo, una sal de un compuesto de la Fórmula I de la misma que es suficientemente ácida, por ejemplo una sal de metal alcalino
15 o alcalinotérreo tal como una sal de calcio o magnesio, o una sal de amonio, o una sal con una base orgánica tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil) amina.

No se indica en la Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341 que cualquier compuesto particular de la Fórmula I en el mismo, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable particular de este, posea una forma física sorprendentemente beneficiosa, tal como una forma física cristalina.

20 Muchos compuestos farmacéuticamente activos no tienen una forma física que sea adecuada para el aislamiento y la manipulación durante los procesos de fabricación y/o formulación. Una forma de superar dichas deficiencias de la forma física es determinar si existe una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los mismos. Otra manera de superar dichas deficiencias de la forma física es determinar si hay un polimorfo farmacéuticamente aceptable adecuado. Otra manera de superar dichas deficiencias de la forma física es la de formar un solvato o hidrato que tiene una forma
25 adecuada. Convenientemente, dichas formas comprenden un sólido cristalino de flujo libre, con un punto de fusión razonable.

Se ha encontrado ahora que ciertas formas de AZD0530, el compuesto de Fórmula I aquí, que incluyen ciertas sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son materiales cristalinos que poseen propiedades ventajosas. Dichos materiales cristalinos están sustancialmente libres de material amorfo.

30 Una forma cristalina particular de un compuesto puede tener propiedades físicas que difieren de las de cualquier otra forma cristalina o amorfa y dichas propiedades pueden influir notablemente en el procesamiento químico y farmacéutico del compuesto, particularmente cuando se prepara o se utiliza a escala comercial. Por ejemplo, cada forma cristalina de un compuesto puede mostrar diferencias en las propiedades físicas tales como el tamaño y forma cristalina, punto de fusión, densidad, higroscopicidad y estabilidad. Dichas diferencias pueden alterar las propiedades mecánicas de
35 manipulación del compuesto (tales como las características de flujo del material sólido) y las características de compresión del compuesto. Las diferentes formas cristalinas de un compuesto pueden tener diferentes estabilidades termodinámicas. En general, la forma más estable, por ejemplo la forma polimórfica más estable, es la forma física más adecuada para la formulación y procesamiento a escala comercial.

40 Por ejemplo, podrían surgir problemas en el procesamiento de una forma menos estable, por ejemplo un polimorfo menos estable. Las fuerzas de compresión, tales como aquellas utilizadas en los procesos de formación de comprimidos pueden convertir algunas de una forma menos estable en una forma más estable lo que resulta en el crecimiento de cristales de la forma más estable en el producto formulado. Esto podría ser indeseable ya que dicho proceso de cristalización podría interrumpir la integridad del comprimido resultante en un comprimido friable de resistencia de comprimido reducida. Además, si una mezcla variable de dos de dichas formas estuviera presente, la velocidad de disolución y la
45 biodisponibilidad del compuesto activo podrían ser variables según, por ejemplo, cada forma podría tener un tamaño de partícula diferente. Se sabe bien que el tamaño de partícula puede afectar la velocidad de disolución y biodisponibilidad de un compuesto farmacéuticamente activo. Por lo tanto, la calidad del producto podría verse afectada indeseablemente y podrían ocurrir problemas de irreproducibilidad del efecto biológico sobre la dosificación.

50 Adicionalmente, se prefiere que los compuestos farmacéuticos en forma de cápsulas o comprimidos se preparen utilizando una forma estable, por ejemplo una sal estable o el polimorfo más estable, y una forma no metaestable o mezcla de formas, ya que es un requisito para demostrar a las autoridades reguladoras apropiadas que la composición del compuesto es controlada y estable. Si una forma termodinámicamente menos estable, por ejemplo un polimorfo menos estable, cuando se presenta solo o en mezcla con una forma termodinámicamente más estable en un comprimido, sería muy difícil controlar la composición del comprimido, por ejemplo la composición polimórfica del comprimido, ya que la
55 cantidad de la forma más termodinámicamente estable podría tender a aumentar durante el almacenamiento.

De acuerdo con lo anterior, estos factores pueden tener un impacto sobre formulaciones de comprimidos o cápsulas, de fase sólida del compuesto y sobre las formulaciones en suspensión de las mismas.

Se realizó un estudio de las propiedades del compuesto de AZD0530 para descubrir si una sal cristalina y/o un solvato o hidrato cristalino se podrían formar y si ocurre polimorfismo. Por ejemplo, se agregaron los siguientes ácidos farmacéuticamente aceptables de forma individual a una solución metanólica de AZD0530 para establecer si se formaron las sales cristalinas (ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido succínico, ácido málico, ácido adípico, ácido malónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido glicólico y ácido fosfórico).

Se ha encontrado ahora que, sorprendentemente, hay relativamente pocas sales farmacéuticamente aceptables y/o formas solvatadas de AZD0530 que sean cristalinas y suficientemente estable para ser de valor para el tratamiento farmacéutico del compuesto. En particular, hubo evidencia inicial de formación de la sal cristalina AZD0530 solamente con ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico y ácido fosfórico. Estudios posteriores demostraron que las sales con ácido fosfórico fueron amorfas. Se ha encontrado ahora que las sales formadas con ácido fumárico tienen propiedades preferidas.

Las muestras de una o más de las formas cristalinas particulares de AZD0530 se analizaron utilizando una combinación de Difracción el Polvo de Rayos X (en lo sucesivo XRPD) análisis, Calorimetría de Escaneo Diferencial (en lo sucesivo DSC), Análisis Térmico Gravimétrico (en adelante TGA), Transformada de Fourier Infrarroja de Reflectancia Difusa (DRIFT) espectroscopia de Infrarrojo Cercano (NIR), espectroscopia de resonancia magnética nuclear en solución y/o estado sólido y/o determinación del contenido de agua mediante análisis Karl Fischer.

Una forma de sal difumarato cristalino

Se ha encontrado que el AZD0530 y el ácido fumárico forman una sal cristalina en forma de una sal de ácido difumárico que se designa en lo sucesivo como difumarato de AZD0530. La sal de difumarato de AZD0530 es inusual, ya que posee una forma física cristalina que se aísla fácilmente y también es lo suficientemente estable que fácilmente se puede preparar a una escala comercial a un nivel elevado de pureza y con alto rendimiento.

De acuerdo con este aspecto de la presente invención se proporciona una forma cristalina sustancialmente homogénea de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, el compuesto de la Fórmula I, sustancialmente en la forma de una sal de difumarato (difumarato de AZD0530).

Cuando se indica que la presente invención se relaciona con una forma cristalina sustancialmente homogénea del compuesto de la Fórmula I, el grado de cristalinidad (que se puede determinar mediante medios XRPD) es convenientemente mayor de aproximadamente 60%, más convenientemente mayor de aproximadamente 80%, preferiblemente mayor de aproximadamente 90% y más preferiblemente mayor de aproximadamente 95%.

Cuando se indica que este aspecto de la presente invención se relaciona con difumarato de AZD0530, la relación molar de cada molécula de AZD0530 a cada molécula de ácido fumárico se encuentra en el rango desde 1:1.7 hasta 1:2.5, convenientemente en el rango 1:1.8 a 1:2.3, más convenientemente en el rango 1:1.9 a 1:2.1, preferiblemente que tiene aproximadamente 1 equivalente de AZD0530 a aproximadamente 2 equivalentes de ácido fumárico.

El difumarato de AZD0530 es una forma estable del compuesto de Fórmula I. En particular, el difumarato de AZD0530 es sustancialmente no higroscópico y de acuerdo con lo anterior, a diferencia de las formas amorfas de AZD0530, no cambia fácilmente la forma durante el almacenamiento si se expone a vapor de agua. Cualquier dicho cambio de forma puede ser problemático debido a la conversión de una forma menos estable termodinámicamente a una forma más termodinámicamente estable puede resultar en una reducción en la velocidad de disolución. Si una mezcla variable de dos de dichas formas del compuesto de Fórmula I tuvieran que estar presentes, la velocidad de disolución y la biodisponibilidad del compuesto activo(s) podría ser variable como resultado de las diferentes características de las dos formas.

El difumarato de AZD0530 exhibe otras propiedades físicas tales como el tamaño y forma cristalina, punto de fusión, densidad e higroscopicidad que difieren en comparación con otras formas conocidas del compuesto de Fórmula I. Dichas diferencias pueden proporcionar propiedades de manipulación ventajosas del compuesto como la mejora de las características del material sólido y/o mejora de la filtración de flujo durante fabricación. Dichas ventajas pueden proporcionar una mejor formulación y el procesamiento del compuesto de Fórmula I en una escala comercial. En particular, el hábito cristalino del difumarato de AZD0530 proporciona un material con propiedades de filtración ventajosas.

Más aún, el difumarato de AZD0530 se puede preparar fácilmente a escala comercial en un alto nivel de pureza y con alto rendimiento.

El difumarato de AZD0530 tiene el patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 1 en lo sucesivo, que incluye los picos de la escala 2θ mostrada en la Tabla 1 a continuación (que enumera los 4 primeros picos y 6 de los otros picos más intensos).

Tabla 1. Picos de XRPD para difumarato de AZD0530

En particular, uno o más de los picos a aproximadamente 7.1, 9.1 y 10.6° en la Tabla 1 parecen ser distintos para difumarato de AZD0530.

5 Como se menciona en lo sucesivo, un error de medición de la ubicación de pico en un espectro de XRPD será de aproximadamente más o menos $0.3^{\circ} 2\theta$. Dicho grado de error de medición se debe tener en cuenta cuando se evalúa sí o no los espectros de XRPD han surgido de la misma forma física. El experto en la técnica entenderá que es la posición relativa de los picos en lugar de sus ubicaciones de pico individuales la que es un indicador más fiable de sí o no las muestras de difumarato de AZD0530 son sustancialmente las mismas.

10 Como se menciona en lo sucesivo, las intensidades de los picos en el difractograma XRPD también pueden exhibir cierta variabilidad, dependiendo de las condiciones de medición utilizadas. De acuerdo con lo anterior, en la Tabla 1 y como se cita en lo sucesivo, las intensidades relativas no se establecen numéricamente. En lugar de ello se utilizan las siguientes definiciones para intensidad:

% de Intensidad Relativa *	Definición
25-100	VS (muy fuerte)
10-25	S (fuerte)
3-10	M (medio)
1-3	W (débil)

* Las intensidades relativas se derivan de los patrones de difracción de rayos X medidos con hendiduras variables.

15 El análisis de termograma de DSC de difumarato de AZD0530 muestra que la sal tiene un punto de fusión en el rango de aproximadamente 231-240°C; en otras palabras, el inicio de fusión es en aproximadamente 231°C y el pico de punto de fusión está en aproximadamente 237°C. Particularmente, el punto de fusión está en el rango de aproximadamente 233 a 239°C. Más particularmente, el punto de fusión está en el rango de aproximadamente 234 a 238°C. Más particularmente, el punto de fusión es aproximadamente 237°C. Normalmente, el análisis DSC muestra que el difumarato de AZD0530 es un sólido de alto punto de fusión con un inicio de fusión en aproximadamente 235°C y un pico de punto de fusión en aproximadamente 237°C.

20 La traza de la espectroscopia DRIFT para difumarato de AZD0530 se muestra en la Figura 5 en adelante que incluye picos a aproximadamente 3359 (N-H), 3100-2700, 1719 (C=O), 1662, 1616, 1586, 1523, 1501, 1360 a 1200, 1200 a 1000 y 979 cm^{-1} . En particular, uno o ambos de los picos a aproximadamente 3359 y 1719 cm^{-1} parecen ser distintivos para difumarato de AZD0530.

25 Una forma amorfa de difumarato de AZD0530 se puede obtener si una muestra del material se coloca en un molino y se muele durante aproximadamente 10 minutos o más. La naturaleza amorfa del material molido se mostró por la ausencia de picos distintos en un espectro de XRPD.

Formas de sal de sesquifumarato cristalinas

30 También han encontrado que, cuando el difumarato de AZD0530 se suspende en agua, o cuando se utilizan menos de dos equivalentes de ácido fumárico durante la preparación de sal de ácido fumárico de AZD0530, se forman sales de ácido fumárico de AZD0530 que tienen un contenido de ácido fumárico inferior. Hemos observado que dichas sales forman una red cristalina con espacio suficiente para alojar agua de cristalización. Por lo cual, las sales cristalinas razonablemente homogéneas se pueden obtener en forma de sales de ácido sesquifumárico que contienen entre dos y seis equivalentes de agua.

35 En particular, una sal cristalina sustancialmente homogénea se puede obtener en la forma de un tetrahidrato de sal de ácido sesquifumárico que se designa en lo sucesivo como tetrahidrato de sesquifumarato de AZD0530. El tetrahidrato de sesquifumarato de AZD0530 posee una forma física cristalina que es aislable y de estabilidad razonable.

40 El grado de cristalinidad (que se puede determinar mediante medios XRPD) de esta forma cristalina sustancialmente homogénea es convenientemente mayor de aproximadamente 60%, más convenientemente mayor de aproximadamente 80%, preferiblemente mayor de aproximadamente 90%. Aún más preferiblemente, el grado de cristalinidad es mayor de aproximadamente 95%.

En el tetrahidrato de sesquifumarato de AZD0530, la relación molar de cada molécula de AZD0530 a cada molécula de ácido fumárico se encuentra en el rango desde 1:1.3 a 1:1.7, convenientemente en el rango 1:1.4 a 1:1.6, más convenientemente que tiene aproximadamente 1 equivalente de AZD0530 a aproximadamente 1.5 equivalentes de ácido fumárico.

En el tetrahidrato de sesquifumarato de AZD0530, la relación molar de cada molécula de AZD0530 a cada molécula de agua se encuentra en el rango desde 1:3.5 a 1:4.5, convenientemente en el rango 1:3.7 a 1:4.3, más convenientemente que tiene aproximadamente 1 equivalente de AZD0530 a aproximadamente 4 equivalentes de agua.

5 El tetrahidrato de sesquifumarato de AZD0530 tiene el patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 2 que incluye picos sobre la escala 2θ como se muestra en la Tabla 2 adelante (que enumera 10 de los picos de XRPD más intensos).

Tabla 2. Picos de XRPD para tetrahidrato de sesquifumarato de AZD0530

Escala 2θ	Intensidades relativas
2.8	VS
10.3	VS
16.4	S
18.9	S
19.2	VS
20.1	S
21.1	S
22.6	VS
23.3	VS
24.1	S

10 En particular, uno o más de los picos en aproximadamente 2.8, 10.3 y 22.6° en la Tabla 2 parecen ser únicos para tetrahidrato de sesquifumarato de AZD0530.

15 El análisis termograma de DSC para tetrahidrato de sesquifumarato de AZD0530 muestra que la sal tiene un evento térmico inicial entre aproximadamente 25 y 100°C, que se considera que se debe a la pérdida de agua de hidratación. Una exoterma se produce por encima de aproximadamente 150°C que corresponde a la cristalización de difumarato de AZD0530. En calentamiento posterior, un evento térmico adicional ocurre entre aproximadamente de 230 y 240°C que corresponde al punto de fusión de difumarato de AZD0530.

El TGA para tetrahidrato de sesquifumarato de AZD0530 mostró una pérdida de peso de entre aproximadamente 8% y 10% entre aproximadamente 30 y 130°C que correspond e a la pérdida de aproximadamente cuatro equivalentes de agua.

20 La traza de espectroscopia DRIFT para tetrahidrato de sesquifumarato de AZD0530 se muestra en la Figura 6 adelante que incluye picos a aproximadamente 3345 (N-H), 3100 a 2700, 1698 (C=O), 1660 a 1450 y 1400 a 1000 cm^{-1} . En particular, uno o ambos de los picos a aproximadamente 3345 y 1698 cm^{-1} parecen ser distintivos para tetrahidrato de sesquifumarato de AZD0530.

Una forma de base libre de trihidrato cristalino

25 También hemos encontrado que el AZD0530 se puede cristalizar a partir de solventes orgánicos que están en húmedo en forma de un trihidrato cristalino que se designa en lo sucesivo como trihidrato de AZD0530. El trihidrato de AZD0530 es inusual, ya que posee una forma física cristalina que se aísla fácilmente y también es lo suficientemente estable que fácilmente se puede preparar en una escala comercial a un nivel elevado de pureza y con alto rendimiento.

Se proporciona una forma cristalina sustancialmente homogénea de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina, el compuesto de la Fórmula I, sustancialmente en la forma de un trihidrato (trihidrato de AZD0530).

En una forma de trihidrato cristalino sustancialmente homogéneo del compuesto de la Fórmula I, el grado de cristalinidad (que se puede determinar mediante medios XRPD) es convenientemente mayor de aproximadamente 90%, y más convenientemente mayor de aproximadamente 95%.

5 En el trihidrato de AZD0530, la relación molar de cada molécula de AZD0530 a cada molécula de agua se encuentra en el rango desde 1:2 hasta 1:4, convenientemente en el rango 1:2.5 a 1:3.5, más convenientemente en el rango 1:2.75 a 1:3.25, preferiblemente que tiene aproximadamente 1 equivalente de AZD0530 a aproximadamente 3 equivalentes de agua.

10 El trihidrato de AZD0530 es una forma estable del compuesto de Fórmula I. En particular, el trihidrato de AZD0530 es estable en presencia de agua. Por ejemplo, cuando se prepara el AZD0530 como una suspensión acuosa de la suspensión resultante es estable, mientras que las suspensiones acuosas preparadas utilizando otras formas del compuesto de Fórmula I puede tender a convertir parcial o totalmente a las formas hidratadas de AZD0530.

15 Se puede preparar fácilmente trihidrato de AZD0530 a escala comercial en un alto nivel de pureza y con alto rendimiento. Además el trihidrato de AZD0530 se puede convertir en una forma anhidra cristalina de AZD0530 y en ciertas formas de sales farmacéuticamente aceptables cristalinas de AZD0530. La preparación de trihidrato de AZD0530, purificación de la misma y la conversión a otras formas cristalinas es beneficioso en términos de rendimiento y pureza.

El trihidrato de AZD0530 tiene el patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 3 en lo sucesivo, que incluye los picos sobre la escala 2 theta (θ) que se muestra en la Tabla 3 adelante (que enumera 10 de los picos de XRPD más intensos).

Tabla 3. Picos de XRPD para trihidrato de AZD0530

Escala 2θ	Intensidades relativas
7.4	VS
13.8	M
14.8	M
16.0	M
17.8	M
19.7	M
20.2	M
21.3	M
22.3	M
24.0	M

20

En particular, el pico a aproximadamente 13.8°, es pecialmente, el pico a aproximadamente 16.0° de la Tabla 3 parecen estar distinguir para el trihidrato de AZD0530 en comparación con la forma anhidra cristalina (ver adelante).

25 Como se menciona en lo sucesivo, un error de medición de ubicación de pico en un espectro de XRPD habrá aproximadamente más o menos $0.3^{\circ}2\theta$. Dicho grado de error de medición se debe tener en cuenta cuando se evalúa sí o no los espectros de XRPD han surgido de la misma forma física. El experto en la técnica entenderá que es la posición relativa de los picos en lugar de sus ubicaciones de picos individuales que es un indicador más fiable de sí o no las muestras de trihidrato de AZD0530 son sustancialmente las mismas.

30 El análisis de termograma de DSC de trihidrato de AZD0530 mostró una amplia endoterma de entre aproximadamente 50 y 94°C, que se considera se debe a la pérdida del a gua. La endoterma mostró un inicio a aproximadamente 65°C con un pico a aproximadamente 75°C.

El TGA para el trihidrato de AZD0530 mostró una pérdida de peso de aproximadamente 9% entre aproximadamente 30 y 110°C que corresponde a la pérdida de aproximadamen te tres equivalentes de agua.

Una forma de base libre anhidra cristalina

También hemos encontrado que el AZD0530 se puede obtener en dos formas anhidras, a saber, una forma amorfa, no cristalina que no tiene un punto de fusión definido y una forma altamente cristalina que tiene un estrecho punto de fusión bien definido. Hemos encontrado que el trihidrato de AZD0530 se puede convertir fácilmente en una forma anhidra cristalina sustancialmente homogénea, en lo sucesivo AZD0530 anhidro. De acuerdo con lo anterior, la cristalización de trihidrato de AZD0530 y la posterior conversión a AZD0530 anhidro proporciona un medio para la preparación de AZD0530 anhidro de alta pureza. El AZD0530 anhidro es inusual, ya que posee una forma física cristalina que se aísla fácilmente y también es lo suficientemente estable en condiciones sustancialmente anhidras que fácilmente se pueden preparar a escala comercial en un alto nivel de pureza y con alto rendimiento.

5

10

El grado de cristalinidad (que se puede determinar mediante medios XRPD) de esta forma cristalina sustancialmente homogénea es convenientemente mayor de aproximadamente 60%, más convenientemente mayor de aproximadamente 80%, preferiblemente mayor de aproximadamente 90% y más preferiblemente mayor de aproximadamente 95%.

El AZD0530 anhidro es una forma estable del compuesto de la Fórmula I. En particular, el AZD0530 anhidro es muy estable en la ausencia de agua. Sin embargo, el AZD0530 anhidro es propenso a convertirse a trihidrato de AZD0530 durante almacenamiento si no se mantienen condiciones de almacenamiento sustancialmente anhidras.

15

El AZD0530 anhidro se puede preparar fácilmente sobre escala comercial a un alto nivel de pureza y en alto rendimiento. Adicionalmente, el AZD0530 anhidro se puede convertir en ciertas formas de sal farmacéuticamente aceptable cristalina de AZD0530.

20

El AZD0530 anhidro tiene el patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 4 adelante que incluye picos sobre la escala 2θ mostrada en la Tabla 4 adelante (que enumera 10 de los picos de XRPD más intensos).

Tabla 4. Picos de XRPD para AZD0530 anhidro

Escala 2θ	Intensidades relativas
7.5	VS
15.1	S
17.0	S
18.0	S
19.3	M
20.2	VS
20.4	VS
22.3	S
23.3	VS
27.7	M

25

Uno o más de los picos fuertes a aproximadamente 15.1, 17.0 y 18.0° y, en particular, uno o ambos de los picos muy fuertes en aproximadamente de 20.4 y 23.3° en la Tabla 4 parecen ser distintivos para AZD0530 anhidro en comparación con la forma de trihidrato (véase anteriormente).

30

Como se menciona en lo sucesivo, un error de medición de ubicación de pico en un espectro de XRPD habrá aproximadamente más o menos 0.3° 2θ. Dicho grado de error de medición se debe tener en cuenta cuando se evalúa sí o no los espectros de XRPD han surgido de la misma forma física. El experto en la técnica entenderá que es la posición relativa de los picos en lugar de sus ubicaciones de pico individual que es un indicador más fiable de sí o no muestras de AZD0530 anhidro son sustancialmente las mismas.

El análisis por termograma de DSC de AZD0530 anhidro mostró un evento térmico entre aproximadamente 133 y 152°C. El inicio de fusión fue aproximadamente a 142°C con un pico de punto de fusión a aproximadamente 144°C.

Las siguientes formas cristalinas particulares del compuesto de la Fórmula I se dan a conocer aquí:

(i) difumarato de AZD0530;

5 (ii) tetrahidrato de sesquifumarato de AZD0530;

(iii) trihidrato de AZD0530; y

(iv) AZD0530 anhidro.

10 Cada una de estas entidades posee las mismas propiedades farmacológicas como aquellas divulgadas en la Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341 para compuestos tales como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloquinazolina (AZD0530). En particular, cada una de estas entidades es un inhibidor de tirosina quinasas no receptoras tales como c-Src que proporciona la inhibición selectiva de la motilidad de las células tumorales y la inhibición selectiva de la difusión e invasividad de las células cancerosas de mamífero conduce a la inhibición del crecimiento del tumor metastásico. En particular, cada una de estas entidades deben ser de valor como un agente antiinvasivo para uso en la contención y/o tratamiento de la enfermedad de tumor sólido. Estas formas cristalinas del compuesto de la Fórmula I se describen colectivamente en lo sucesivo como 'la sustancia activa de la invención'.

15 Con el fin de utilizar la sustancia activa de la invención para el tratamiento de mamíferos, que incluyen humanos, normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la sustancia activa de la invención en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

25 Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden estar en una forma adaptada para la administración oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para administración tópica (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), por insuflación (por ejemplo como una suspensión acuosa) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa u oleosa estéril para la administración intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o dosificación intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

Un método preferido de administración es la administración oral. La sustancia activa de la invención se administra convenientemente por vía oral en forma de comprimidos.

30 Las composiciones de la invención se pueden obtener por procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales que son bien conocidos en la técnica. De esta manera, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes. Por ejemplo, la composición puede contener uno o más rellenos, aglutinantes, disgregantes y/o lubricantes. Los rellenos adecuados incluyen, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidones, almidones modificados, manitol, sorbitol, sales inorgánicas, derivados de celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina, celulosa), sulfato de calcio, xilitol y lactitol. Los aglutinantes adecuados incluyen, por ejemplo, povidona, lactosa, almidones, almidones modificados, azúcares, goma de acacia, goma de tragacanto, goma guar, pectina, aglutinantes de cera, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, copolividona, gelatina y alginato de sodio. Los disgregantes adecuados incluyen, por ejemplo, croscarmelosa de sodio, crospovidona, povidona, glicolato de almidón sódico, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropil metilcelulosa e hidroxipropil celulosa. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de calcio, talco, cera de carnauba, aceites vegetales hidrogenados, aceite mineral, polietilenglicoles y estearil fumarato de sodio. Excipientes convencionales adicionales que se pueden agregar incluyen conservantes, estabilizantes, antioxidantes, acondicionadores de flujo de sílice, antiadherentes o deslizantes. Otros rellenos adecuados, aglutinantes, disgregantes, lubricantes y excipientes adicionales que se pueden utilizar se describen en las siguientes obras de referencia: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3a Edición; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3a Edición 1986; Pharmaceutical Dosage Forms 1998; Modern Pharmaceuticals, 3a Edición 1995; y Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ava Edición 2000.

45 La cantidad de la sustancia activa de la invención que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación simple variará necesariamente dependiendo del tratamiento de anfitrión y la ruta particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a administración oral a humanos convenientemente contener, por ejemplo, desde 0.5 mg hasta 0.5 g de agente activo (convenientemente desde 1 hasta 250 mg, más convenientemente desde 10 hasta 200 mg o desde 25 a 100 mg) compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de excipiente que puede variar desde aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total. Preferiblemente, la formulación comprenderá, por ejemplo, desde 50 mg a 500 mg de sustancia activa. Más preferiblemente, la formulación comprenderá, por ejemplo, desde 100 mg hasta 250 mg de sustancia activa, especialmente desde 125 mg hasta 225 mg de sustancia activa.

5 En uso de la sustancia activa de la invención para propósitos terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrará de tal manera que una dosis oral diaria en el rango, por ejemplo, se recibe 0.1 mg/kg a 20 mg/kg de peso corporal, dado si se requiere en dosis divididas. Preferiblemente, se recibe una dosis oral diaria en el rango, por ejemplo, 1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Más preferiblemente, se recibe una dosis diaria en el rango, por ejemplo, 2 mg/kg a 8 mg/kg de peso corporal

La sustancia activa de la invención muestra un perfil de toxicidad aceptable.

10 El principio activo de la invención posee las mismas propiedades farmacológicas como aquellas descritas en la Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341 para el compuesto de la Fórmula I en el mismo. En particular, la sustancia activa de la invención es un inhibidor de tirosina quinasas no receptoras tales como c-Src que proporciona la inhibición selectiva de la motilidad de las células tumorales y la inhibición selectiva de difusión e invasividad de las células cancerosas de mamíferos dando lugar a la inhibición del crecimiento del tumor metastásico. En particular, la sustancia activa de la invención debe ser de valor como un agente antiinvasivo para uso en la contención y/o tratamiento de la enfermedad de tumor sólido. Por ejemplo, la sustancia activa de la invención es útil para el tratamiento de muchos cánceres humanos comunes tales como cáncer de pulmón (que incluyen cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), mama, próstata, ovario, colorrectal, gástrico, cerebro (que incluyen glioma y adenoma de pituitaria), cabeza y cuello, vejiga, páncreas, esófago, estómago, renal, piel (que incluye melanoma maligno), ginecológico (que incluyen cervical, endometrial, vaginal, vulvar y uterino) y cáncer de tiroides y en el tratamiento de un rango de leucemias y tumores malignos linfoides, tales como CML y ALL y en el tratamiento de tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas.

20 Las propiedades farmacológicas de la sustancia activa de la invención se pueden evaluar utilizando, por ejemplo, uno o más de los procedimientos de prueba divulgados en la Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341 o procedimientos de prueba equivalentes que son bien comprendidos dentro del ámbito del experto en la técnica. Dichos procedimientos de ensayo de esta solicitud de patente se incorporan aquí mediante referencia.

25 La sustancia activa de la invención como se definió aquí anteriormente se puede utilizar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

30 Como se indicó anteriormente, se sabe que el papel predominante de c-Src de tirosina quinasa no receptora es de regular la motilidad celular que se requiere necesariamente para un tumor localizado para progresar a través de las etapas de diseminación en el torrente sanguíneo, invasión de otros tejidos e iniciación del crecimiento del tumor metastásico. Hemos encontrado que la sustancia activa de la invención posee actividad antitumoral potente que se considera que se obtiene por medio de la inhibición de una o más de las quinasas no receptoras de proteína tirosina específica tales como c-Src quinasa que están involucradas en las etapas de transducción de señales que conducen a invasión y capacidad migratoria de las células tumorales metastásicas.

35 De acuerdo con lo anterior, la sustancia activa de la invención es de valor como un agente antitumor, en particular como un inhibidor selectivo de la motilidad, diseminación e invasividad de las células cancerosas de mamíferos que conducen a la inhibición del crecimiento del tumor metastásico. Particularmente, la sustancia activa de la invención es de valor como un agente antiinvasivo en la contención y/o tratamiento de la enfermedad de tumor sólido. Particularmente, se espera que la sustancia activa de la invención sean útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de una o más de las múltiples tirosina quinasas no receptoras tales como c-Src quinasa que están involucradas en las etapas de transducción de señal que conducen a invasividad y capacidad migratoria de células tumorales metastásicas. Adicionalmente, se espera que la sustancia activa de la invención sean útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que están mediados sólo o en parte por la inhibición de la enzima c-Src, es decir, la sustancia activa de la invención se puede utilizar para producir un efecto inhibidor de enzima c-Src en un animal de sangre caliente en necesidad de dicho tratamiento. Específicamente, se espera que la sustancia activa de la invención sea útil en la prevención o tratamiento de la enfermedad de tumor sólido.

45 La sustancia activa de la invención como se definió anteriormente aquí se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para uso como un agente antiinvasivo en la contención y/o tratamiento de la enfermedad de tumor sólido.

Un método para producir un efecto antiinvasivo en la contención y/o tratamiento de la enfermedad de tumor sólido en un animal de sangre caliente, tal como hombre, en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de la sustancia activa de la invención como se definió aquí anteriormente.

50 La sustancia activa de la invención como se definió anteriormente aquí se puede utilizar en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de la enfermedad de tumor sólido en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

55 Un método para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de tumor sólido en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de la sustancia activa de la invención como se definió aquí anteriormente.

La sustancia activa de la invención como se definió anteriormente aquí se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina

quinasas no receptoras tales como c-Src quinasa que se involucran en las etapas de transducción de señales que conducen a la invasividad y capacidad migratoria de las células tumorales metastásicas.

Un método para la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina quinasas no receptoras tales como c-Src quinasa que se involucran en las etapas de transducción de señales que conducen a la invasividad y capacidad migratoria de células tumorales metastásicas comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de la sustancia activa de la invención como se definió aquí anteriormente.

El uso de la sustancia activa de la invención como se definió anteriormente aquí se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para uso en proporcionar un efecto inhibidor de la quinasa c-Src.

Un método para proporcionar un efecto inhibidor de la quinasa c-Src comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de la sustancia activa de la invención como se definió aquí anteriormente.

El tratamiento contra el cáncer definido aquí anteriormente se puede aplicar como una única terapia o puede implicar, adicionalmente al derivado de quinazolina de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) otros agentes antiinvasión (por ejemplo otros inhibidores de quinasa de la familia c-Src como *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661), inhibidores de metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa);

(ii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se utiliza en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiaurea; antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotero); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(iii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuporelina y busarelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo dichos inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento y anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el trastuzumab de anticuerpo anti-erbB2 [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]); dichos inhibidores también incluyen, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la familia EGFR de quinasa tirosina, tales como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033) e inhibidores de tirosina quinasa erbB2 tales como lapatinib), I inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaqueta tales como imatinib, inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo inhibidores de señalización Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)) e inhibidores de señalización celular a través de MEK y/o Akt quinasas;

(v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento de células endoteliales anti-vasculares bevacizumab (Avastin™) e inhibidores de receptor tirosina quinasa de VEGF tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 dentro de WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 dentro de WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; WO 01/60814), y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función integrina $\alpha\beta_3$ y angiostatina)];

(vi) agentes que provocan daño vascular, tales como combretastatina A4 y compuestos divulgados en las Solicitudes de Patente Internacional WO99/02166, WO00/40529, WO00/41669, WO01/92224, WO 02/04434 y WO02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que están dirigidas a los objetivos enumerados anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) métodos de terapia génica, que incluyen por ejemplo métodos para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, GDEPT (terapia profármaco de enzima dirigida a genes) tales como aquellos que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y métodos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tales como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) métodos de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo métodos *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, métodos para disminuir la anergia de células T, métodos que utilizan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, métodos que utilizan estirpes celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y métodos que utilizan anticuerpos antiidiotípicos.

Dicho tratamiento conjunto se puede lograr por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del rango de dosificación descrito aquí anteriormente y los otros agentes farmacéuticamente activos dentro de sus rangos de dosificación aprobados.

Un producto farmacéutico puede comprender la sustancia activa de la invención como se definió aquí anteriormente, y un agente anticancerígeno adicional como se definió aquí anteriormente, para el tratamiento conjunto del cáncer.

Los procedimientos para la preparación de las siguientes formas cristalinas particulares del compuesto de la Fórmula I se divulgan, a saber, los procesos de: -

(i) para preparar difumarato de AZD0530;

(ii) para preparar tetrahidrato de sesquifumarato de AZD0530;

(iii) para preparar trihidrato de AZD0530; y

(iv) para preparar AZD0530 anhidro.

Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula I sustancialmente en la forma de difumarato de AZD0530 comprende:-

(a) poner en contacto 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina con ácido fumárico durante un tiempo suficiente para formar difumarato de AZD0530; y

(b) aislar el difumarato de AZD0530.

La 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina utilizada como el material de partida en la etapa de proceso (a) inmediatamente anterior puede tener cualquier forma del compuesto de la Fórmula I, por ejemplo cuando se prepara como se describe en la técnica anterior o cuando se prepara como una de las formas descritas aquí tal como trihidrato de AD0530.

Convenientemente, se efectúa la conversión a difumarato de AZD0530 al preparar una solución de la 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina como material de partida en uno o más solventes adecuados y al agregar ácido fumárico. Convenientemente, un exceso molar de ácido fumárico se puede utilizar para asegurar conversión sustancialmente completa del material de partida de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina tal difumarato de AZD0530 (*es decir* la relación molar de ácido fumárico a compuesto de quinazolina es por lo menos 2:1). El límite superior de la concentración de ácido fumárico no es crítico. Convenientemente, se utiliza un ligero exceso molar de ácido fumárico. Por ejemplo, la relación molar de ácido fumárico al compuesto de quinazolina está en forma adecuada desde aproximadamente 2:1 a 10:1, particularmente desde aproximadamente 2:1 a 3:1, más particularmente aproximadamente 2.2:1.

En una realización particular, una solución del material de partida de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina se prepara en una mezcla de uno o más solventes orgánicos, que contienen opcionalmente agua como un cosolvente. Los solventes orgánicos adecuados con solventes orgánicos polares miscibles en agua, tales como solventes próticos polares, por ejemplo alcoholes (C1-4), particularmente metanol, etanol, isopropanol y n-butanol, solventes no próticos polares tales como ésteres alifáticos, por ejemplo un éster de alcanato (C2-3) alquilo (C1-4), particularmente acetato de etilo, cetonas (C3-6) alifáticas, particularmente acetona y metil etil cetona, amidas alifáticas, particularmente *N,N*-dimetilformamida, y nitrilos, particularmente acetonitrilo. Convenientemente, un cosolvente no miscible en agua se puede agregar al solvente miscible en agua. Dichos cosolventes adecuados incluyen, por ejemplo, solventes aromáticos tales como tolueno. Los solventes orgánicos convenientes particulares incluyen, por ejemplo, isopropanol o acetato de etilo, o una mezcla de los mismos.

Para el compuesto de quinazolina, la cantidad específica de solvente orgánico utilizada dependerá del solvente orgánico seleccionado y las condiciones bajo las cuales el compuesto de quinazolina se pone en contacto con el ácido fumárico. En el caso de solventes tales como isopropanol o acetato de etilo un rango de 0.1 a 30 ml/g, tal como 2 a 20 ml/g y particularmente aproximadamente 10 ml/g es adecuado para el compuesto de quinazolina, en el que "ml/g" se refiere al volumen de solvente orgánico por g de la 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina. Un único solvente orgánico se puede utilizar o dos o más solventes orgánicos, por ejemplo, se puede utilizar una mezcla de acetato de etilo y isopropanol (en forma adecuada en una relación de volumen de aproximadamente 1:1). Se puede agregar como un cosolvente. Convenientemente, una relación en volumen adecuada

de solvente orgánico (tal como isopropanol) a agua se encuentra dentro del rango 50:1 a 2:1, particularmente dentro del rango 10:1 a 5:1.

5 Para el ácido fumárico, la cantidad específica de solvente utilizado dependerá del solvente orgánico seleccionado, ya sea o no de agua utilizada como un cosolvente y las condiciones bajo las cuales el ácido fumárico se pone en contacto con el compuesto de quinazolina. En el caso de solventes tales como isopropanol o acetato de etilo un rango de 0.1 a 60 ml/g, tal como 2 a 30 ml/g y particularmente aproximadamente 15 ml/g es adecuado para el ácido fumárico. Un solvente orgánico único se puede utilizar o dos o más solventes orgánicos, por ejemplo, se puede utilizar una mezcla de acetato de etilo e isopropanol (en forma adecuada en una relación de volumen de aproximadamente 1:1). Se puede agregar como un cosolvente. Convenientemente, una relación en volumen adecuada de solvente orgánico (tal como isopropanol) a agua se encuentra dentro del rango 50:1 a 3:1, particularmente dentro del rango 15:1 a 5:1, más particularmente aproximadamente 10:1.

Opcionalmente, uno o más cristales de semilla de difumarato de AZD0530 se pueden agregar para mejorar la iniciación de la conversión y/o la velocidad de conversión a difumarato de AZD0530.

15 El tiempo requerido para la conversión al difumarato de AZD0530 es dependiente de las condiciones de reacción particulares utilizados, tales como temperatura, presencia de un solvente orgánico y si se utilizan cristales de siembra. En general, un tiempo de reacción de, por ejemplo, desde 5 minutos hasta 48 horas es adecuado.

20 Alternativamente, la cantidad de solvente orgánico puede ser insuficiente para disolver completamente el material de partida de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina de tal manera que una lechada se mantiene durante todo el proceso. Convenientemente, al retener el compuesto de la Fórmula I en una lechada durante el proceso, el difumarato de AZD0530 se puede formar sin la necesidad de inducir la cristalización, por ejemplo, al enfriar de la mezcla o evaporación del solvente. De acuerdo con lo anterior, el proceso en suspensión se puede operar a una temperatura sustancialmente constante. Sin desear estar limitado por la teoría, se considera que el proceso pasa a través de un mecanismo de disolución ubicado del material de partida de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina y posterior cristalización de difumarato de AZD0530. Por lo tanto el proceso de conversión de lechada descrito aquí se considera que es una disolución en forma de porciones y la conversión del material de partida a difumarato de AZD0530.

Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula I sustancialmente en la forma de difumarato de AZD0530 comprende las etapas:-

30 (a) disolver el compuesto 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina en un sistema de solventes que comprende un solvente orgánico y agua;

(b) agregar una solución de ácido fumárico en un sistema de solventes que comprenden un solvente orgánico y agua;

(c) reducir la temperatura del sistema de solventes para inducir nucleación;

(d) mantener la mezcla a una temperatura por debajo de de aquella en la que ha comenzado la nucleación; y

(e) aislar el difumarato de AZD0530 cristalino.

35 Este proceso cristalización para preparar el difumarato de AZD0530 permite que la sal de difumarato que se va a preparar en alta pureza.

40 Los solventes orgánicos adecuados en el sistema de solventes incluyen solventes orgánicos que son solubles en agua a la temperatura en la que el material de partida en la etapa de proceso (a) se disuelve inmediatamente antes. Los solventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, solventes orgánicos débilmente polares tales como éteres de di-alquilo (C1-6) alifáticos o éteres cíclicos (C4-7) tales como tetrahidrofurano, más solventes próticos polares, por ejemplo alcoholes (C2-6) tales como etanol y isopropanol, solventes no próticos polares tales como ésteres de alcanato (C2-3) alquilo (C1-4) tales como acetato de etilo, cetonas (C3-6) alifáticas tales como acetona, amidas alifáticas tales como *N,N*-dimetilformamida o *N*-metilpirrolidin-2-ona y nitrilos tales como acetonitrilo. Un solvente orgánico particular es, por ejemplo acetato de etilo. Se puede utilizar un único solvente orgánico o una mezcla de uno o más de los solventes anteriores.

45 Convenientemente, se puede utilizar un exceso molar de ácido fumárico para asegurar conversión sustancialmente completa del material de partida de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina al difumarato de AZD0530 (es decir la relación molar de ácido fumárico al compuesto de quinazolina es por lo menos 2:1). El límite superior de la concentración de ácido fumárico no es crítico. Convenientemente, se utiliza un ligero exceso molar de ácido fumárico. Por ejemplo, la relación molar de ácido fumárico al compuesto de quinazolina está en forma adecuada desde aproximadamente 2:1 a 10:1, particularmente desde aproximadamente 2:1 a 3:1, más particularmente aproximadamente 2.2:1.

50 Para el compuesto de quinazolina, la cantidad específica de solvente orgánico utilizada dependerá del solvente orgánico seleccionado y las condiciones bajo el cual el compuesto de quinazolina se pone en contacto con el ácido fumárico. En el caso de solventes tales como isopropanol o acetato de etilo un rango de 0.1 a 30 ml/g, tal como 2 a 20 ml/g y

particularmente aproximadamente 10 ml/g es adecuado. Un único solvente orgánico se puede utilizar o dos o más solventes orgánicos, por ejemplo, se puede utilizar una mezcla de acetato de etilo y isopropanol (en forma adecuada en una relación de volumen de aproximadamente 1:1). Se agrega convenientemente agua como un cosolvente. Convenientemente, una relación en volumen adecuada de solvente orgánico (tal como isopropanol) a agua se encuentra dentro del rango 50:1 a 2:1, particularmente dentro del rango 10:1 a 5:1.

Para el ácido fumárico, la cantidad específica de solvente utilizado dependerá del solvente orgánico seleccionado, sí o no se utiliza agua como un cosolvente y las condiciones bajo las cuales el ácido fumárico se pone en contacto con el compuesto de quinazolina. En el caso de solventes tales como isopropanol o acetato de etilo un rango de 0.1 a 60 ml/g, tal como 2 a 30 ml/g y particularmente aproximadamente 15 ml/g es adecuado. Un único solvente orgánico se puede utilizar o dos o más solventes orgánicos, por ejemplo, se puede utilizar una mezcla de acetato de etilo y isopropanol (en forma adecuada en una relación de volumen de aproximadamente 1:1). Se agrega convenientemente agua como un cosolvente. Convenientemente, una relación en volumen adecuada de solvente orgánico (tal como isopropanol) a agua se encuentra dentro del rango 50:1 a 3:1, particularmente dentro del rango 15:1 a 5:1, más particularmente aproximadamente 10:1.

Se puede disolver compuesto 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina en la etapa (a) del proceso al calentar el compuesto en el sistema de solventes hasta que sustancialmente se han disuelto todos los compuestos. En forma similar, se puede disolver el ácido fumárico en la etapa (b) del proceso al calentar el compuesto en el sistema de solventes hasta que se ha disuelto sustancialmente todo el compuesto. Convenientemente, se calienta cada compuesto a aproximadamente la temperatura de reflujo de los sistemas de solventes durante suficiente tiempo para completar la disolución. Más convenientemente, cada compuesto se calienta a una temperatura en el rango de aproximadamente 30 a 100°C, preferiblemente en el rango 35 a 80°C, para completar la disolución. Si es necesario, se pueden filtrar cualquiera o ambas soluciones calientes para eliminar material insoluble. Mientras que se mantiene la temperatura de la solución del compuesto de quinazolina en el rango de aproximadamente 50 a 100°C, convenientemente en el rango de aproximadamente 60 a 90°C, se agrega la solución de ácido fumárico caliente. La mezcla luego se puede dejar enfriar ligeramente, por ejemplo a una temperatura en el rango de aproximadamente 50 a 80°C para fomentar la nucleación del difumarato de AZD0530. Se apreciará que la nucleación puede ocurrir ya sea espontáneamente o al agregar uno o más cristales de semilla. Convenientemente, se agregan la mezcla se mantiene a una temperatura de aproximadamente 75°C, cristales de semilla para fomentar la nucleación del difumarato de AZD0530 y la mezcla se mantiene a una temperatura de aproximadamente 75°C durante diversas horas para permitir que el proceso de cristalización continúe. La mezcla luego se puede dejar enfriar a una velocidad controlada a temperatura ambiente. Una velocidad de enfriamiento adecuada es, por ejemplo, aproximadamente 20°C por hora. El difumarato de AZD0530 cristalino obtenido de esta manera se puede aislar por cualquier método convencional, por ejemplo mediante filtración o centrifugación.

Cuando se utilizan uno o más cristales de siembra para iniciar la nucleación en el proceso de cristalización descrito anteriormente, los cristales de siembra son preferiblemente cristales del difumarato de AZD0530 que se puede preparar utilizando cualquier método adecuado, por ejemplo utilizando el método descrito en los Ejemplos adjuntos.

Se apreciará por el experto en la técnica que los procedimientos descritos anteriormente se pueden variar utilizando destrezas y conocimientos de rutina. Por ejemplo, un procedimiento de adición inversa se puede utilizar por el cual se agrega la solución de AZD0530 a la solución de ácido fumárico. Adicionalmente, por ejemplo, siempre que el difumarato de AZD0530 se obtiene sustancialmente libre de cualquier otra forma de AZD0530, cualquiera de las cantidades del compuesto 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina y ácido fumárico que se hacen reaccionar, la naturaleza y volumen del solvente y cualquier cosolvente, se pueden variar la relación de los solventes de componentes si se emplea una mezcla de solventes, el volumen de agua utilizada y las temperaturas de las fases de disolución y cristalización. Por ejemplo, la nucleación del difumarato se puede inducir mediante, por ejemplo, evaporación de parte del solvente. Alternativamente, la nucleación se puede inducir por la adición de un antisolvente adecuado para el compuesto de difumarato, creando de esta manera de la sobresaturación de la solución de la que se cristaliza difumarato de AZD0530.

Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula I sustancialmente en la forma de tetrahidrato de sesquifumarato de AZD0530 comprende las etapas:-

- (a) disolver difumarato de AZD0530 en agua o un sistema de solventes que comprende un solvente orgánico y agua;
- (b) provocar una evaporación parcial del sistema de solventes para inducir nucleación;
- (c) enfriar la mezcla a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente; y
- (d) aislar el tetrahidrato de sesquifumarato cristalino de AZD0530.

Este proceso cristalización para preparar el tetrahidrato de sesquifumarato de AZD0530 permite la sal de tetrahidrato de sesquifumarato que se va a preparar en alta pureza.

Los solventes orgánicos adecuados en el sistema de solventes incluyen solventes orgánicos que son solubles en agua a la temperatura en la que se disuelve el material de partida en la etapa de proceso (a) inmediatamente antes. Los solventes

orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, nitrilos tales como acetonitrilo y solventes próticos polares, por ejemplo alcoholes (C2-6) tales como metanol, etanol e isopropanol. Un solvente orgánico particular para uso en mezcla con agua es, por ejemplo acetonitrilo. Se puede utilizar un único solvente orgánico o una mezcla de uno o más de los solventes anteriores. Convenientemente, un cosolvente no miscible en agua se puede agregar al solvente miscible en agua. Dichos cosolventes adecuados incluyen, por ejemplo, solventes aromáticos tales como tolueno. Más convenientemente, agua se utiliza como el solvente.

Se puede efectuar la evaporación del solvente a temperatura ambiente, por ejemplo, que permite que la solución se repose en un recipiente abierto. Alternativamente, la etapa de evaporación se puede llevar a cabo a una mayor temperatura, por ejemplo a una temperatura en el rango de aproximadamente 40 a 80°C, convenientemente en aproximadamente 60°C. Convenientemente, un flujo de gas tales como aire o nitrógeno se pueden pasar en o a través de la superficie de la solución acelerar la evaporación del solvente. Una vez ha comenzado nucleación, la mezcla de cristalización se enfría convenientemente a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente para permitir que continúe la cristalización. Convenientemente, la mezcla se enfría a una temperatura por debajo de aproximadamente 10°C, más convenientemente a una temperatura de aproximadamente 5°C.

Se apreciará por el experto en la técnica que los procedimientos descritos anteriormente se pueden variar utilizando experiencia y conocimiento de rutina. Por ejemplo, dado que el tetrahidrato de sesquifumarato de AZD0530 se obtiene sustancialmente libre de cualquier otra forma de AZD0530, cualquiera de las cantidades del difumarato de AZD0530, el volumen de agua utilizado, la naturaleza y volumen de cualquier cosolvente empleado, y se puede variar las temperaturas de las fases de disolución, evaporación y enfriamiento. Por ejemplo, la nucleación se puede inducir mediante la adición de un antisolvente adecuado, creando de esta manera de supersaturación de la solución de la cual se cristaliza el tetrahidrato de sesquifumarato de AZD0530.

Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula I sustancialmente en la forma de trihidrato de AZD0530 comprende las etapas:-

(a) disolver el compuesto 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina en un sistema de solventes que comprende agua y un solvente orgánico;

(b) reducir la temperatura del sistema de solventes para inducir nucleación;

(c) mantener la mezcla a una temperatura por debajo del cual se ha comenzado la nucleación; y

(d) aislar el trihidrato de AZD0530 cristalino.

Los solventes orgánicos adecuados en el sistema de solventes incluyen solventes orgánicos que son solubles en agua a la temperatura en la que se disuelve el material de partida en la etapa (a) del proceso. Los solventes orgánicos disueltos incluyen, por ejemplo, solventes orgánicos débilmente polares tales como éteres de di-alquilo (C1-6) alifáticos o éteres cíclicos (C4-7) tales como tetrahidrofurano, más solventes próticos polares, por ejemplo alcoholes (C2-6) tales como etanol y isopropanol, solventes no próticos polares tales como ésteres de alcanato (C2-3) alquilo (C1-4) tales como acetato de etilo, cetonas (C3-6) alifáticas tales como acetona, amidas alifáticas tales como *N,N*-dimetilformamida o *N*-metilpirrolidin-2-ona y nitrilos tales como acetonitrilo. Un solvente orgánico particular es, por ejemplo acetato de etilo. Se puede utilizar un único solvente orgánico o una mezcla de uno o más de los anteriores solventes.

En general se utiliza un exceso molar de agua en el sistema de solventes (es decir la relación molar de agua: 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina es por lo menos 3:1). El límite superior de concentración de agua no es crítico, sin embargo, se utiliza en general un gran exceso molar de agua. Por ejemplo la relación molar de agua a 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina está en forma adecuada desde aproximadamente 3:1 a 1000:1 o más, particularmente desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 400:1.

Opcionalmente, un cosolvente se puede utilizar en el sistema de solventes. Los cosolventes adecuados incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y hidrocarburos halogenados aromáticos tales como halógenoalcanos (C1-6), por ejemplo 1,2-dicloroetano.

El compuesto 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina se puede disolver en la etapa (a) del proceso al calentar el compuesto en el sistema de solventes hasta que se han disuelto sustancialmente todo el compuesto. Convenientemente, el compuesto en el sistema de solventes en la etapa (a) del proceso se calienta a aproximadamente la temperatura de reflujo del sistema de solventes durante suficiente tiempo para disolver completamente el compuesto. La solución del compuesto 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina luego se puede retirar de la fuente de calor y permitir enfriar a una temperatura en el rango de 25 a 60°C para fomentar nucleación del trihidrato de AZD0530 o se puede enfriar adicionalmente, por ejemplo a temperatura ambiente. Convenientemente, la solución se puede eliminar de la fuente de calor y se deja de enfriar a aproximadamente 50°C para fomentar nucleación del trihidrato de AZD0530. La mezcla se puede volver a calentar a aproximadamente 55°C y luego se deja enfriar a una velocidad controlada a aproximadamente 50°C. Una velocidad de enfriamiento adecuada es, por ejemplo, aproximadamente 10°C por hora. Se apreciará que la nucleación puede ocurrir ya sea espontáneamente o al agregar uno o más cristales de semilla. La solución luego se puede

- conservar a una temperatura de aproximadamente 50°C para permitir que ocurra la cristalización del producto. Posteriormente, la solución se puede enfriar a una velocidad controlada a aproximadamente 20°C para permitir la cristalización del producto que se va a finalizar. Una velocidad de enfriamiento adecuada es, por ejemplo, aproximadamente 10°C por hora. El trihidrato cristalino de AZD0530 obtenido se puede aislar mediante cualquier método convencional, por ejemplo mediante filtración o centrifugación.
- 5 Cuando se utilizan uno o más cristales de siembra para iniciar la nucleación en los procesos de cristalización/recristalización descritos anteriormente, los cristales de semilla son preferiblemente cristales de trihidrato de AZD0530. El cristal(s) de semilla se puede preparar utilizando cualquier método adecuado para la preparación de trihidrato de AZD0530, por ejemplo mediante la suspensión de una muestra de AZD0530 amorfo en agua.
- 10 Se apreciará por el experto en la técnica que los procedimientos descritos anteriormente se pueden variar utilizando destrezas y conocimientos de rutina. Por ejemplo, a condición de que el trihidrato de AZD0530 se obtiene sustancialmente libre de cualquier otra forma AZD0530, cualquiera de la cantidad del compuesto 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina que se trata, la naturaleza y volumen del solvente y cualquier cosolvente, la relación de los solventes de componentes si se emplea una mezcla de solventes, el volumen de agua utilizado y se puede variar la relación de agua a solvente y las temperaturas de las fases de disolución y enfriamiento.
- 15 Por ejemplo, la nucleación de una solución del compuesto de la Fórmula I en un solvente adecuado, por ejemplo un alcohol (C2-6) tal como el etanol en la etapa (b) del proceso se puede inducir mediante, por ejemplo, la evaporación de una parte del solvente de etanol, de forma alternativa, la nucleación se puede inducir por la adición de un antisolvente adecuado para el compuesto de Fórmula I, creando de ese modo la sobresaturación de la solución de la cual se cristaliza el trihidrato de AZD0530.
- 20 El proceso de cristalización para la preparación del trihidrato de AZD0530 permite que el trihidrato sea preparado en alta pureza. Adicionalmente, la recristalización del trihidrato de AZD0530 obtenida de esta manera se puede llevar a cabo utilizando el procedimiento descrito anteriormente. La recristalización ofrece la posibilidad de purificar adicionalmente el material.
- 25 Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula I sustancialmente en la forma de trihidrato de AZD0530 comprende:-
- (a) poner en contacto 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina con agua durante un tiempo suficiente para formar trihidrato de AZD0530; y
- (b) aislar el trihidrato de AZD0530.
- 30 La 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina utilizada como el material de partida en la etapa de proceso (a) inmediatamente anterior puede tener cualquier forma del compuesto de la Fórmula I, por ejemplo la forma amorfa descrita en la técnica anterior o una cualquiera de las formas cristalinas descritas aquí tales como AD0530 anhidra.
- 35 Convenientemente, se efectúa la conversión a trihidrato de AZD0530 al preparar una lechada del material de partida de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina en agua, opcionalmente en la presencia de uno o más solventes orgánicos adecuados. En general un exceso molar de agua se utiliza para asegurar conversión sustancialmente completa del material de partida de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina al trihidrato de AZD0530 (*es decir* la relación molar de agua al compuesto de quinazolina es por lo menos 3:1). El límite superior de la concentración de agua no es crítica, sin embargo, en general un gran exceso molar de agua se utiliza. Por ejemplo, la relación molar de agua a el compuesto de quinazolina está en forma adecuada desde aproximadamente 3:1 a 1000:1 o más, particularmente desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 400:1.
- 40 En una realización particular, una lechada del material de partida de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina se prepara en una mezcla de agua y un solvente orgánico, y opcionalmente uno o más cosolventes. Encontramos que el uso de un solvente orgánico reduce significativamente el tiempo requerido para convertir el material de partida a trihidrato de AZD0530. Los solventes orgánicos adecuados son solventes orgánicos polares miscibles en agua, tales como solventes práticos polares, por ejemplo alcoholes (C1.4), particularmente etanol y isopropanol, solventes no práticos polares tales como ésteres alifáticos, por ejemplo un éster de alcanato (C2-3) alquilo (C1-4), particularmente acetato de etilo, cetonas (C3-6) alifáticas tales como acetona o amidas alifáticas tales como *N,N*-dimetilformamida. Los solventes particulares incluyen, por ejemplo, isopropanol o acetato de etilo, o una mezcla de los mismos.
- 45 La cantidad de solvente orgánico utilizado puede ser insuficiente para disolver completamente el material de partida de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina de tal manera que se retiene una lechada durante el proceso. Convenientemente, al retener el compuesto de la Fórmula I en una lechada durante el proceso, se puede formar el trihidrato de AZD0530 sin la necesidad para inducir cristalización al, por ejemplo, enfriar la mezcla o evaporar el solvente. De acuerdo con lo anterior, el proceso de lechada se puede operar a una temperatura sustancialmente constante.
- 55

- 5 Sin desear estar limitado por la teoría, se considera que el proceso procede a través de un mecanismo de disolución ubicada del material de partida de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina y cristalización posterior de trihidrato de AZD0530. Por lo tanto, el proceso de conversión de lechada descrito aquí se considera que es una disolución y conversión en forma de porciones del material de partida al trihidrato de AZD0530.
- 10 La cantidad específica de solvente orgánico utilizará dependiente del solvente orgánico seleccionado y las condiciones bajo las cuales la lechada se pone en contacto con el agua. En el caso de solventes tales como isopropanol o acetato de etilo un rango de 0.1 a 20 ml/g, tal como 2 a 10 ml/g y particularmente aproximadamente 5 ml/g es adecuado, en el que "ml/g" se refiere al volumen de solvente orgánico por g de la 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina.
- Un único solvente orgánico se puede utilizar o dos o más solventes orgánicos, por ejemplo, se puede utilizar una mezcla de acetato de etilo y isopropanol (en forma adecuada en una relación de volumen de aproximadamente 1:1), junto con el agua.
- 15 Opcionalmente se puede utilizar un cosolvente. Los cosolventes adecuados incluyen, por ejemplo, solventes orgánicos débilmente polares tales como hidrocarburos aromáticos (por ejemplo tolueno), halógeno-alcanos (C1-6) (por ejemplo 1,2-dicloroetano) y éteres de di-alquilo (C1-6) alifáticos o éteres cíclicos (C4-7) (por ejemplo tetrahidrofurano). Un cosolvente particular es tolueno. Una relación en volumen adecuada de cosolvente (tal como tolueno) al solvente orgánico (tal como isopropanol) se encuentra dentro del rango 50:1 a 0.05:1, convenientemente en el rango 10:1 a 0.5:1, y particularmente desde aproximadamente 3:1 a 1:1.
- 20 Opcionalmente, uno o más cristales de semilla de trihidrato de AZD0530 se pueden agregar a la lechada para mejorar la velocidad de conversión a trihidrato de AZD0530.
- El proceso está se lleva a cabo en forma adecuada en aproximadamente temperatura ambiente, por ejemplo desde aproximadamente 15 hasta 30°C, particularmente aproximadamente 20 a 25°C.
- 25 El tiempo requerido para la conversión en el trihidrato de AZD0530 depende de las condiciones de reacción particulares utilizados, tales como la temperatura, la presencia de un solvente orgánico y si se utilizan cristales de siembra. Generalmente, un tiempo de reacción de, por ejemplo, desde 5 minutos hasta 48 horas es adecuado.
- También hemos encontrado que el trihidrato de AZD0530 se puede convertir fácilmente a AZD0530 anhidro cristalino. De acuerdo con lo anterior, la cristalización de trihidrato de AZD0530 y la posterior conversión a AZD0530 anhidro proporciona un medio para la preparación de AZD0530 anhidro en alta pureza. Dicho proceso proporciona la preparación del compuesto de Fórmula I sustancialmente en forma de AZD0530 anhidro. Un procedimiento para preparar un compuesto de la Fórmula I sustancialmente en forma de AZD0530 anhidro cristalino comprende la etapa de deshidratar trihidrato de AZD0530.
- 30
- Una realización de esta conversión, designado en lo sucesivo como Proceso de Conversión 1, comprende la etapa de hacer pasar una corriente de gas inerte sustancialmente seco sobre y/o a través de una muestra de trihidrato de AZD0530 durante un tiempo suficiente y a temperatura suficiente para eliminar agua y efectuar la transformación a AZD0530 anhidro.
- 35
- Convenientemente, Proceso de Conversión 1 se lleva a cabo a temperatura ambiente (una temperatura en el rango desde 15 hasta 25°C, particularmente a aproximadamente 20 °C). Un gas inerte adecuado es, por ejemplo, gas de nitrógeno que se debe secar, si es necesario hasta que esté sustancialmente seco. En general, el Proceso de Conversión 1 requiere un tiempo de secado desde 5 minutos hasta 50 horas, en forma adecuada 1 a 30 horas, para convertir el trihidrato de AZD0530 a AZD0530 anhidro. Convenientemente, el trihidrato de AZD0530 se puede colocar sobre un filtro y el gas de secado se puede hacer pasar a través del filtro. En forma adecuada, la etapa de secado en el Proceso de Conversión 1 se debe continuar durante un tiempo suficiente para asegurar la conversión sustancialmente completa para la forma anhidra deseada. Por conversión sustancialmente completa se entiende que por lo menos 80% del compuesto de la Fórmula I está en la forma de AZD0530 anhidro y menos de 20% de cualquier otra forma de AZD0530 está presente. Particularmente, por lo menos 90% y, en particular, por lo menos 95% del compuesto de la Fórmula I está en la forma de AZD0530 anhidro. El grado de conversión al AZD0530 anhidro requerido se puede evaluar utilizando técnicas de rutina, por ejemplo XRPD como se describe aquí.
- 40
- 45
- Opcionalmente, la corriente de gas inerte tal como nitrógeno se calienta antes de su paso sobre y/o a través del material. Una temperatura adecuada para el gas calentado es, por ejemplo, una temperatura desde 25 hasta 100°C, en particular desde 40 hasta 60°C.
- 50
- Una realización adicional de esta conversión, designada en lo sucesivo como Proceso de Conversión 2, comprende la etapa de compuesto de calentamiento de la Fórmula I sustancialmente en la forma de trihidrato de AZD0530 durante un tiempo suficiente y a temperatura suficiente para eliminar agua y efectuar la transformación a AZD0530 anhidro.
- 55 El Proceso de Conversión 2 se lleva a cabo en forma adecuada al calentar trihidrato de AZD0530 a una temperatura desde 50 hasta 150°C, especialmente desde 80 hasta 140°C, más particularmente desde 120 hasta 130°C. El tiempo de

calentamiento requerido depende de, entre otras cosas, el tamaño de la muestra y el método de calentamiento empleado. En general, un tiempo de calentamiento desde 5 minutos hasta 100 horas, en forma adecuada 1 a 30 horas, es suficiente para convertir trihidrato de AZD0530 a AZD0530 anhidro. El trihidrato de AZD0530 se puede calentar utilizando técnicas convencionales, por ejemplo en un horno adecuado u horno de vacío o en un sistema de secado convencional tal como un secador de lecho fluido. En forma adecuada, la etapa de calentamiento en Proceso de Conversión 2 se debe continuar durante un tiempo suficiente y a una temperatura suficiente para asegurar la conversión sustancialmente completa como se definió aquí anteriormente para la forma anhidra deseada.

Una realización adicional de esta conversión, designada en adelante como Proceso de Conversión 3, comprende:

- (a) lavar compuesto de la Fórmula I sustancialmente en la forma de trihidrato de AZD0530 con un solvente o mezcla de solventes sustancialmente para eliminar agua; y
- (b) aislar el AZD0530 anhidro formado de esta manera.

En el Proceso de Conversión 3, un solvente adecuado incluye, por ejemplo, solventes orgánicos miscibles en agua en los que el compuesto de la Fórmula I es escasamente soluble en la temperatura de lavado. Ejemplos de solventes adecuados incluyen, solventes orgánicos débilmente polares tales como éteres de di-alquilo (C1-6) alifáticos o éteres cíclicos (C4-7) tales como tetrahidrofurano, más solventes próticos polares, por ejemplo alcoholes (C2-6) tales como etanol y isopropanol, solventes no próticos polares tales como ésteres de alcanato (C2-3) alquilo (C1-4) tales como acetato de etilo y nitrilos tales como acetonitrilo. También se pueden mezclas de dichos solventes. Un solvente particular es isopropanol y/o acetato de etilo.

Se debe entender que la etapa de 'lavado' requiere un periodo de tiempo adecuado para efectuar conversión al AZD0530 anhidro. Un tiempo de contacto adecuado entre el solvente sólido y de lavado está en el rango de aproximadamente 5 minutos a 1 o más horas. Más convenientemente, el tiempo de contacto está en el rango de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas, por ejemplo aproximadamente 1 hora. Convenientemente, se prepara una lechada del solvente sólido y de lavado. Convenientemente, la lechada se agita para mejorar el contacto entre el solvente de lavado y los cristales de sólido. El solvente de lavado se puede calentar, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 30 a 50°C, sin embargo, en general lavar en aproximadamente temperatura ambiente es suficiente para efectuar la conversión a AZD0530 anhidro.

Opcionalmente, el material aislado luego de la etapa(s) de lavado de solvente en el Proceso de Conversión 3 se seca para asegurar eliminación completa de agua y conversión al AZD0530 anhidro cristalino deseado. Se pueden emplear métodos del Proceso de Conversión 1 o Proceso de Conversión 2.

La invención se ilustra a continuación por medio de los siguientes Ejemplos, datos y figuras en las que: -

(i) se obtuvieron datos de difracción de rayos X utilizando un equipo Siemens D5000. La muestra se preparó al romper suavemente los agregados de cristales utilizando un mortero y pistilo de ágata. La muestra se cargó en un soporte estándar (que tiene un labio plano) y se comprimió a ras con el labio con un portaobjetos de microscopio de vidrio. La muestra se hizo girar a 30 revoluciones por minuto (rpm) para mejorar las estadísticas de conteo. Los rayos X se generaron mediante un tubo de foco fino largo de cobre operado a 40 kV y 40 mA. La longitud de onda de los rayos X fue 1.5406 Å. El instrumento fue operado en configuración θ - θ sobre el rango de exploración 2θ 2° a 2 θ 40° con la exposición de 4 segundos por incremento 0.02° 2 θ . Los exámenes se llevaron a cabo en la configuración de Bragg-Brentano por lo cual el haz de rayos X se hizo pasar a través de una hendidura de divergencia automática variable a V20 y la radiación reflejada dirigida a través de una hendidura antidispersión de 2 mm y una hendidura de detector de 0.2 mm. Las reflexiones se citan como sus valores de los centroides (calculados por un paquete informático como DIFFRAC/AT). Los expertos en la técnica de XRPD se darán cuenta de que el análisis de las muestras con granos por encima de 30 micras en tamaño y relaciones de aspecto no unitario puede afectar a la intensidad relativa de picos. El experto también se dará cuenta de que la posición de las reflexiones se ve afectada por la altura precisa a la que la muestra se encuentra en el difractor y la calibración cero del difractor. La planicie de superficie de la muestra también puede tener un pequeño efecto. Por lo tanto los datos del patrón de difracción presentados no se deben tomar como valores absolutos.

Se apreciará también que los equipos y/o condiciones pueden resultar en datos ligeramente diferentes que se generan, por ejemplo, puede haber variación en la ubicación e intensidades relativas de los picos. En general, un error de medición de ubicación de pico (ángulo de difracción) en un espectro de XRPD será aproximadamente más o menos 0.3° 2 θ . Dicho grado de error de medición se debe tener en cuenta cuando se evalúa si o no los espectros de XRPD son sustancialmente los mismos. El experto en la técnica entenderá que es la posición relativa de los picos en lugar de sus posiciones de pico individuales precisos que es un indicador más fiable de sí o no han surgido muestras a partir de sustancialmente la misma forma cristalina. En particular, las intensidades de los picos medidos utilizando XRPD pueden variar como resultado del tamaño de partícula y forma, debido a los efectos del empaquetamiento de las partículas cristalinas en montajes de XRPD. Dichos efectos de empaque son bien conocidos en la técnica y se refieren a menudo como el efecto de "orientación preferida". La orientación preferida en la muestra influye en las intensidades de diversas reflexiones de modo que algunas son más intensas y otras menos intensas, en comparación con la intensidad que se podría esperar de una muestra completamente aleatoria. El efecto de orientación preferida es especialmente evidente para cristales en forma de aguja o forma de placa cuando los rendimientos de reducción de tamaño de las agujas más finas o plaquetas. Como resultado,

5 las formas cristalinas se caracterizan más fiables principalmente por las posiciones relativas de los picos en el difractograma de rayos X. Estos efectos, así como métodos para el análisis de difracción de rayos X estándar se pueden encontrar en, por ejemplo, Bunn, C. W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; o Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures, John Wiley y Sons, New York. Por lo tanto, las figuras aquí no se deben tomar como valores absolutos. Por lo tanto, se debe entender que cualquier cristal que proporciona un espectro de XRPD que es sustancialmente el mismo que uno de los espectros de XRPD descrito en este documento está dentro del alcance de la presente invención.

(ii) Los puntos de fusión y TGA se determinaron utilizando equipo Mettler DSC820e y Mettler TG851, respectivamente, utilizando sistemas robóticos TSO891RO.

10 Para la determinación del punto de fusión, el tipo de bandeja fue de aluminio (tamaño 40 µl) con una tapa perforada. El peso de la muestra fue de aproximadamente 1 a 5 mg. El procedimiento se llevó a cabo bajo un flujo de gas de nitrógeno (100 ml/min) y el rango de temperaturas estudiado fue 25°C a 325°C a una velocidad constante de incremento de temperatura de 10°C por minuto. El experto se dará cuenta de que el valor preciso del punto de fusión estará influenciado por la pureza del compuesto, el peso de la muestra, la velocidad de calentamiento y el tamaño de partícula. Por lo tanto, se apreciará que las lecturas alternativas de punto de fusión se pueden administrar por otros tipos de equipos o al utilizar condiciones diferentes a aquellas descritas. Por lo tanto las figuras citadas en este documento no se deben tomar como valores absolutos.

20 Para la determinación TGA, cada muestra (aproximadamente 1 a 12 mg) se colocó en una bandeja de óxido de aluminio abierta (70 µl de tamaño) y el procedimiento se llevó a cabo bajo un flujo de gas de helio (50 ml/min) y el rango de temperatura estudiado fue de 25°C a 325°C a una velocidad constante de incremento de temperatura de 10°C por minuto. Se apreciará que se pueden generar datos ligeramente diferentes si se utilizan equipos y/o condiciones diferentes. Por lo tanto las figuras citadas en este documento no se deben tomar como valores absolutos.

25 (iii) los datos de espectroscopia DRIFT se obtuvieron en un espectrómetro Nicolet 20SXC, utilizando un 2% p/p de dispersión de la muestra en bromuro de potasio en polvo en el rango de frecuencia de 4000 a 400 cm⁻¹. Se apreciará que datos ligeramente diferentes se pueden generar si se utilizan equipos y/o condiciones de preparación de la muestra diferente. Por lo tanto las figuras citadas aquí no se deben tomar como valores absolutos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos X para el difumarato de AZD0530 con los valores 2θ representados en el eje horizontal y la intensidad lineal relativa (Conteo) se representa en el eje vertical.

30 La Figura 2 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos X para tetrahidrato de sesquifumarato de AZD0530 con los valores 2θ representados en el eje horizontal y la intensidad lineal relativa (Conteo) representada sobre el eje vertical.

La Figura 3 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X para el trihidrato de AZD0530 con los valores 2θ representados en el eje horizontal y la intensidad lineal relativa (Conteo) representada en el eje vertical.

35 La Figura 4 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos X para AZD0530 anhidro con los valores 2θ representados sobre el eje horizontal y la intensidad lineal relativa (Conteo) representada sobre el eje vertical.

La Figura 5 muestra el espectro DRIFT para difumarato de AZD0530 con el rango de frecuencias 4000 a 400 cm⁻¹ representada en el eje horizontal y la absorbancia representada sobre el eje vertical.

La Figura 6 muestra el espectro DRIFT para tetrahidrato de sesquifumarato de AZD0530 con el rango de frecuencias 4000 a 400 cm⁻¹ representadas sobre el eje horizontal y la absorbancia representada sobre el eje vertical.

40 Con respecto a los siguientes Ejemplos, en general:

(i) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir en el rango de 17 a 25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón a menos que se indique lo contrario;

(ii) en general, el curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (TLC) y/o cromatografía líquida de alta presión analítica (HPLC); los tiempos de reacción que se dan no son necesariamente el mínimo alcanzable;

45 (iii) cuando se secaron las soluciones orgánicas necesarias, sobre sulfato de magnesio anhidro, los procedimientos de preparación se llevaron a cabo después de la eliminación de los sólidos residuales mediante filtración, las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación giratoria en vacío;

(iv) los rendimientos, cuando están presentes, no son necesariamente los máximos alcanzables, y, cuando sea necesario, las reacciones se repitieron si se requiere una mayor cantidad del producto de reacción;

50 (v) en general, las estructuras de los productos finales de la Fórmula I se confirmaron mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y/o técnicas espectrales de masas; se obtuvieron datos espectrales de masa de electrospray utilizando un ZMD Waters o espectrómetro de Waters ZQ LC/masa que adquiere tanto los datos de iones positivos y negativos,

generalmente, sólo se dan iones que se relacionan con la estructura progenitora; los valores de desplazamiento químico de RMN de protón se midieron en la escala delta utilizando un espectrómetro Bruker Spectrospin DPX300 que funciona a una intensidad de campo de 300 MHz; se han utilizado las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br, amplio;

5 (vi) los intermedios no eran necesariamente completamente purificados pero sus estructuras y pureza se evaluaron mediante TLC, HPLC analítica, infrarrojo (IR) y/o análisis de RMN;

(vii) a menos que se indique lo contrario, la cromatografía en columna (por el procedimiento flash) y la cromatografía líquida de media presión (MPLC) se realizaron sobre sílice Merck Kieselgel (Artículo 9385.);

10 (viii) HPLC preparativa se realizó en C18 de sílice de fase inversa, por ejemplo sobre una columna 'Xterra' preparativa de fase inversa (5 micras de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud) utilizando mezclas cada vez menos polares como eluyente, por ejemplo mezclas cada vez menos polares de agua (que contiene 1% de ácido acético o hidróxido de amonio acuoso al 1% (d=0.88) y acetonitrilo;

(ix) se utilizaron los siguientes métodos de HPLC analíticos; en general, de sílice de fase inversa se usó con una velocidad de flujo de aproximadamente 1 ml por minuto y la detección fue por absorbancia UV a una longitud de onda de 230 nm: -

15 Método A: se emplea columna Fenomenex LUNA fenilhexilo ((Fenomenex, Macclesfield, Reino Unido; 3 micras de sílice, 2 mm de diámetro, 50 mm de longitud), el solvente A era agua que contenía ácido trifluoroacético al 0.05% y el Solvente B fue metanol que contiene ácido trifluoroacético al 0.05%, y un gradiente de solvente de más de 5 minutos a partir de una mezcla 95:5 de los solventes A y B una mezcla de 0:100 de los solventes A y B;

20 Método B: Se empleó columna Fenomenex Prodigy ODS (5 micras de sílice, 4.6 mm de diámetro, 150 mm de longitud), solvente A era un 900:100:0.5: mezcla de 0.5 de agua, acetonitrilo, ácido trifluoroacético y ácido acético y el solvente B era 50:950: mezcla 0.5:0.5 de agua, acetonitrilo, ácido trifluoroacético y ácido acético, y un gradiente de solvente de más de 8 minutos de 100% de solvente una mezcla 60:40 de solventes A y B y un gradiente de solvente adicional más de 10 minutos a partir de una mezcla 60:40 de solventes A y B a 100% de solvente B.

Ejemplo 1

25 5,7-difluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (ruta 1)

2,4,6-Trifluorobenzonitrilo (10 g) se agregó a una solución de amoníaco de 4.9 M agitada en isopropanol (220 ml; preparada al burbujear amoníaco a través de isopropanol) y la mezcla resultante se calentó a 45°C durante 16 horas. El solvente se evaporó para dejar un sólido blanco (11.9 g) que comprende una mezcla 2:1 de 2-amino-4,6-difluorobenzonitrilo y 4-amino-2,6-difluorobenzonitrilo.

30 Una porción (5 g) de la mezcla se suspendió en agua (10 ml) y se agregó ácido sulfúrico acuoso concentrado (80%; 40 ml). La mezcla resultante se agitó y calentó a 65°C durante 16 horas. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (60 ml), se basificó mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso 10 M (180 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se obtuvo de esta manera un sólido crema (4 g) que comprende una mezcla 2:1 de 2-amino-4,6-difluorobenzamida y 4-amino-2,6-difluorobenzamida.

35 La mezcla obtenida de esa manera se suspendió en ortoformato de trietilo (60 ml). Se agregó ácido clorhídrico acuoso concentrado (0.1 ml) y la mezcla resultante se calentó a 146°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión espesa resultante se filtró y se lavó con éter de metil tert-butilo (20 ml). El material obtenido de esta manera se secó en vacío a 35°C durante 3 horas. Se obtuvo de esta manera 5,7-difluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1.61 g; 97% de pureza HPLC utilizando el Método A, tiempo de retención 2.29 minutos); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 7.3-7.4 (m, 2H), 8.12 (s, 1H).

Ejemplo 2

5,7-difluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (ruta 2)

45 Una porción (0.5 g) de la mezcla 2:1 de 2-amino-4,6-difluorobenzonitrilo y 4-amino-2,6-difluorobenzonitrilo descrita en el Ejemplo 1 se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice utilizando mezclas de cloruro de metileno polares en aumento y metanol como eluyente. Se obtuvo de esta manera 2-amino-4,6-difluorobenzonitrilo (0.15 g). Una mezcla del material obtenido de esta manera, ácido sulfúrico acuoso concentrado (80%; 4 ml) y agua (1 ml) se calentó a 100°C durante 15 horas. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se basificó mediante la adición de solución de hidróxido de sodio acuoso 10 M y se lavó con acetato de etilo (10 ml). La solución acuosa resultante se neutralizó mediante la adición de solución de ácido clorhídrico acuosa diluida y se extrajo con acetato de etilo (20 ml).

50 La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se obtuvo de esta manera ácido 2-amino-4,6-difluorobenzoico como un sólido incoloro (0.11 g; 97% de pureza HPLC utilizando el Método B, tiempo de retención 6.87 minutos); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 6.25 (m, 1H), 6.4 (m, 1H).

Una mezcla del material obtenido de esta manera, 1,3,5-triazeno (0.044 g), metanol (4 ml) y piperidina (0.038 ml) se calentó a 70°C durante 24 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. Se agregaron éter de dietilo (3 ml) y acetato de etilo (1 ml) y el sólido resultante se aisló y se lavó con éter de dietilo (1 ml). Se obtuvo de esta manera 5,7-difluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.048 g).

5 Ejemplo 3

7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona

10 Tert-butóxido de potasio (6.15 g) se agregó a una solución de 4-hidroxitetrahidropiran (2.94 g) en THF (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla resultante se agregó a una solución agitada de 5,7-difluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (5 g) en THF (60 ml) que se calentó a reflujo. Se agregó una porción adicional de THF (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. Una segunda porción de tert-butóxido de potasio (6.15 g) se agregó y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 40 minutos. Una tercera porción de tert-butóxido de potasio (1.52 g) se agregó y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó agua (50 ml) y el volumen del solvente orgánico se evaporó. El residuo se acidificó a pH <2 mediante la adición en forma de gotas de ácido clorhídrico acuoso 2 M. La lechada resultante se agitó durante 15 minutos. La mezcla se filtró y el sólido aislado se lavó con agua (20 ml) y se secó durante la noche en vacío a 40°C. Se obtuvo de esta manera 7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (5.96 g; 96% de pureza HPLC utilizando el Método A, tiempo de retención 3.34 minutos); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.6-1.75 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 8.0 (s, 1H).

Ejemplo 4

20 7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona

25 Tert-butóxido de potasio (3.77 g) se agregó a una solución de 1-(2-hidroxietil)-4-metilpiperazina (Solicitud Internacional WO 01/94341, Ejemplo 2, Nota [9]; 1.78 g) en THF (30 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La solución resultante se agregó a una lechada agitada de 7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (2.96 g) en THF (50 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Se agregó una segunda porción de tert-butóxido de potasio (2.52 g) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó agua (25 ml) y el volumen del solvente orgánico se evaporó. El residuo se neutralizó mediante la adición en forma de gotas de ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice utilizando mezclas de cloruro de metileno polares en aumento y metanol como eluyente. Se obtuvo de esta manera 7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (3.1 g; 91% de pureza HPLC utilizando el Método B, tiempo de retención 1.1 minutos); Espectro de RMN: (CDCl₃) 1.9-2.0 (m, 2H), 2.0-2.15 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.4-2.8 (br m, 8H), 2.85 (t, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 4.1-4.15 (m, 2H), 4.2 (t, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.9 (s, 1H).

Ejemplo 5

35 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5,7-difluoroquinazolina (ruta 1)

40 Se agregó cloruro de fosforilo (3.32 ml) a una mezcla agitada de 5,7-difluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (5 g), diisopropiletilamina (7.16 ml) y acetonitrilo (120 ml) que se enfrió en un baño de hielo. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 2 horas. Se agregó una segunda porción de cloruro de fosforilo (1.52 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante unas 2.75 horas adicionales para proporcionar una solución de 4-cloro-5,7-difluoroquinazolina que se utilizó sin ser aislada. Se agregó una solución de 6-cloro-2,3-metilenodioxianilina (Solicitud Internacional WO 01/94341, Ejemplo 17, Nota [30]; 4.95 g) en acetonitrilo (15 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una solución de una segunda porción de 6-cloro-2,3-metilenodioxianilina (1.18 g) en acetonitrilo (5 ml) y la mezcla de reacción se recalentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. La lechada resultante se filtró y el sólido aislado se lavó con acetonitrilo (20 ml) y se secó. Se obtuvo de esta manera 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5,7-difluoroquinazolina como una sal de mono-clorhidrato (7.88 g, 99.3% de pureza HPLC utilizando el Método A, tiempo de retención 4.46 minutos); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 5.5-6.0 (br s, 1H), 6.15 (s, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.7 (s, 1H). 1.9-2.0 (m, 2H).

Ejemplo 6

50 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5,7-difluoroquinazolina (ruta 2)

55 Se agregó trimetilaluminio (solución 2 M en tolueno, 4.69 ml) a una solución agitada de 6-cloro-2,3-metilenodioxianilina (1.07 g) en tolueno (10 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Una solución de 2,4,6-trifluorobenzonitrilo (0.98 g) en tolueno (10 ml) se agregó en forma de gotas y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego calentó a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (20 ml). La solución orgánica se extrajo con 10% de solución de ácido cítrico acuoso. La solución acuosa se basificó con hidróxido de sodio acuoso 2

M y se extrajo con cloruro de metileno (50 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se obtuvo de esta manera *N*¹-(6-cloro-2,3-metilenodioxifenil)-2,4,6-trifluorobenzamidina (0.92 g).

5 Se agregó sal de ácido de formamidina acético (0.185 g) a una solución agitada de *N*¹-(6-cloro-2,3-metilenodioxifenil)-2,4,6-trifluorobenzamidina (0.204 g) en tolueno (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Se agregó una segunda porción (0.185 g) de sal de ácido de formamidina acético y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante unas 16 horas adicionales. Se agregó trietilamina (0.25 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante unos 3 días adicionales. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y se dividió en partes entre cloruro de metileno (25 ml) y una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (25 ml). La solución orgánica se lavó con 10% de ácido cítrico acuoso (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando mezclas de polares en aumento de isohexano y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo de esta manera 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5,7-difluoroquinazolina (0.068 g).

Ejemplo 7

4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5,7-difluoroquinazolina

15 Se agregó cloruro de fosforilo (4.96 ml) durante un periodo de 40 minutos a una mezcla agitada de 5,7-difluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (6.5 g), clorobenceno (64.9 ml), 6-cloro-2,3-metilenodioxianilina (7.08 g) y diisopropiletamina (7.47 ml) que se ha calentado a 95°C bajo una atmósfera de gas de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se calentó a 95°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 18°C y se agitó durante 30 minutos. Se detuvo la agitación y la mezcla de reacción se dejó reposar durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el sólido aislado se lavó con clorobenceno (2 x 23 ml) y se secó en vacío a 45°C. Se obtuvo de esta manera 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5,7-difluoroquinazolina como una sal de mono-clorhidrato (8.9 g, 96.5% de pureza HPLC utilizando el Método A, tiempo de retención 4.46 minutos); m.p. 234-237°C; Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 5.5-6.0 (br s, 1H), 6.15 (s, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.7 (s, 1H).

Ejemplo 8

4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina (ruta 1)

25 Una primera porción (0.25 g) de 7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona se agregó a una mezcla agitada de cloruro de fosforilo (1.76 ml), diisopropiletamina (3.95 ml) y acetonitrilo (10 ml) que se ha calentado a 80°C. La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 3 horas. Se agregó una segunda porción (0.25 g) de 7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona y la mezcla se calentó a reflujo durante unos 90 minutos adicionales. Se obtuvo de esta manera una solución de 4-cloro-7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina que se utilizó sin ser aislada. Se agregó una solución de 6-cloro-2,3-metilenodioxianilina (0.32 g) en acetonitrilo (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2.5 horas. Cuando la conversión requerida fue incompleta, la mezcla de reacción se evaporó y se agregó tolueno (15 ml) como solvente de reacción. Se agregó una segunda porción de 6-cloro-2,3-metilenodioxianilina (0.32 g) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió en partes entre cloruro de metileno y una solución de cloruro de sodio acuosa. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se obtuvo de esta manera 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina como una espuma (0.73 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.9-2.05 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.8-3.95 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.3 (s, 1H).

Ejemplo 9

40 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina (ruta 2)

Una mezcla de tert-butóxido de potasio (5.42 g) y THF (30 ml) se agregó a una solución de 4-hidroxitetrahidropiran (1.53 ml) en THF (30 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. Una lechada de sal de clorhidrato de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5,7-difluoroquinazolina (6 g) en THF (30 ml) se agregó y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1.75 horas. Se agregó una segunda porción (1.81 g) de tert-butóxido de potasio y la mezcla se calentó a reflujo durante unas 2 horas adicionales. Una segunda porción (0.15 ml) de 4-hidroxitetrahidropiran y una tercera porción (0.45 g) de tert-butóxido de potasio se agregaron y la mezcla se calentó a reflujo durante 0.5 horas. Se agregó una cuarta porción (0.9 g) de tert-butóxido de potasio y la mezcla se calentó a reflujo durante unos 20 minutos adicionales. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a 50°C y solución salina (60 ml) y agua (30 ml) se agregaron a su vez. Las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo a su vez con THF (30 ml) y con acetato de isopropilo (30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con solución salina (30 ml). La solución orgánica se evaporó. El sólido residual se agitó durante 1 hora bajo una mezcla de éter de metil tert-butilo (24 ml) e isohexano (12 ml). El sólido se aisló, se lavó con una mezcla 1:1 de éter de metil tert-butilo e isohexano y se secó en vacío durante la noche a 40°C. Se obtuvo de esta manera 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina (5.02 g, 93% de pureza HPLC utilizando el Método A, tiempo de retención 4.61 minutos). Una porción (3 g) del material obtenido de esta manera se disolvió en acetato de etilo caliente (54 ml). La solución caliente se filtró. El filtrado se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El sólido resultante se aisló por filtración, y se secó en vacío a temperatura ambiente. Se obtuvo de esta manera 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina (1.61 g, 99.2% de pureza HPLC utilizando el Método A, tiempo de retención 4.51 minutos); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.9-2.0 (m, 2H),

2.1-2.2 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.8-3.95 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.3 (s, 1H).

Ejemplo 10

4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina (ruta 3)

5 Se agregó en forma de porciones sal de clorhidrato de 4-(6-Cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5,7-difluoroquinazolina (80 g) a una mezcla agitada de tert-pentóxido de sodio (90.2 g) y *N*-metilpirrolidin-2-ona (500 ml) bajo una atmósfera de gas de nitrógeno. Se agregaron 4-Hidroxitetrahidropiran (23.5 ml) y *N*-metilpirrolidin-2-ona (35 ml) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 3 horas. Se agregó agua (764 ml) a la mezcla de reacción calentada durante 3 horas y la mezcla se agitó y calentó a 60°C durante unas 3 horas adicionales. La mezcla de reacción caliente se filtró y el sólido aislado se lavó con agua (2x230 ml) y se secó en vacío a peso constante. Se obtuvo de esta manera 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina (68.6 g, 95% de pureza HPLC utilizando el Método A, tiempo de retención 4.6 minutos); m.p. 209-212°C; E spectro de RMN: (DMSO_{d6}) 1.9-2.0 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.8-3.95 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.3 (s, 1H).

15 Ejemplo 11

4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina (ruta 1)

Una primera porción de 7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.19 g) en tolueno (3 ml) se agregó a una mezcla agitada de cloruro de fosforilo (0.059 ml), diisopropiletilamina (0.13 ml) y tolueno (3 ml) que se calentó a 80°C y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 6 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se recalentó a 80°C y se agregó una solución de 6-cloro-2,3-metilenodioxianilina (0.088 g) en tolueno (2 ml). La mezcla resultante se agitó y calentó a 80°C durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se decantó de la goma oleosa que se ha depositado. La goma oleosa se suspendió en DMF (3 ml), se agregó una segunda porción de 7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.088 g) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 9 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dividió en partes entre acetato de etilo y una solución de ácido clorhídrico acuoso 2 M (10 ml). La solución acuosa se basificó mediante la adición de solución de hidróxido de sodio acuoso 10 M (10 ml) y se extrajo con cloruro de metileno. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice utilizando mezclas de cloruro de metileno polares en aumento y metanol como eluyente. Se obtuvo de esta manera 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina (0.008 g); Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) 1.85-1.95 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.2-2.4 (m, 4H), 2.4-2.6 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 6.1 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.2 (s, 1H).

Ejemplo 12

4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina (ruta 2)

35 Bajo una atmósfera de gas de nitrógeno, cloruro de fosforilo (0.07 ml) se agregó a una mezcla agitada de 7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (0.2 g), diisopropiletilamina (0.22 ml) y butironitrilo (2 ml) que se ha calentado a 96°C y la mezcla resultante se calentó a 96°C durante 4 horas. Se agregó una segunda porción (0.12 ml) de cloruro de fosforilo y la mezcla resultante se calentó a 96°C durante 1.7 horas. 6-Cloro-2,3-metilenodioxianilina (0.098 g) se agregó y la mezcla resultante se calentó a 96°C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó agua (2 ml) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se lavó con butironitrilo (1 ml). La capa acuosa se basificó a pH 9 mediante la adición de solución de hidróxido de sodio acuosa concentrada (47% p/p) y se extrajo con *n*-butanol (2x2 ml). Las capas orgánicas resultantes se combinaron y se evaporaron. Se obtuvo de esta manera 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina (0.094 g).

45 Ejemplo 13

4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina (ruta 3)

Se agregó 4-(6-Cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina (0.5 g) a una mezcla agitada de hidróxido de potasio (0.168 g), 1-(2-hidroxietil)-4-metilpiperazina (0.69 g) y éter de di-(2-metoxietilo) (10 ml) que se han calentado a 120°C y la mezcla de reacción resultante se calentó a 120°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó a pH 1 hasta 3 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1 M (9 ml) y se lavó con acetato de isopropilo (20 ml). La solución acuosa se agitó y se basificó a pH 13 a 14 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso 2 M (5 ml). Después de 10 minutos, se agregó agua (22 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas para permitir la precipitación de un sólido a finalizar. La mezcla se enfrió a 10°C y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua (20 ml) y se secó en vacío a 40°C. Se obtuvo de esta manera 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina (0.47 g, 92.5% de pureza mediante HPLC utilizando el Método B, tiempo de retención 7.3 minutos); Espectro de RMN: (CDCl₃) 1.65 (br s, 3H), 1.9-2.05 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H),

2.31 (s, 3H), 2.4-2.8 (m, 8H), 2.9 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.2-4.25 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.25 (s, 1H).

Ejemplo 14

4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina (ruta 4)

- 5 Bajo una atmósfera de gas de nitrógeno, se agregó 1-(2-hidroxietil)-4-metilpiperazina (13.93 g) a una mezcla agitada de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina (12.9 g), tert-pentóxido de sodio (9.87 g) y 1,2-dietoxietano (37.5 ml). Se agregaron agua (1.34 g) y 1,2-dietoxietano (25 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó y calentó a 86°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 50°C y, bajo destilación de vacío a aproximadamente 60 millibar de presión, se destiló aproximadamente 50 ml de solvente de reacción. La mezcla de
- 10 reacción se neutralizó a pH 7.0 a 7.6 mediante la adición de una mezcla de ácido clorhídrico acuoso concentrado (36%, 10 ml) y agua (84 ml) a una velocidad que conserva la temperatura de la mezcla de reacción a un máximo de 60°C. Cuando la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a 60°C, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (225 ml). La solución orgánica se lavó con agua (50 ml). Se agregó agua (25 ml) y, con la temperatura se mantiene a 60°C, la mezcla se agitó durante 10 minutos, luego se dejó reposar durante 30 minutos y la capa acuosa se separó. La
- 15 capa orgánica se concentró a un volumen de aproximadamente 100 ml mediante destilación de solvente en aproximadamente 90°C bajo presión atmosférica. La mezcla residual se enfrió durante 1 hora a 45°C y se mantiene a esa temperatura durante 2 horas para permitir cristalización del producto. La mezcla se calentó brevemente a 55°C y luego se enfrió durante 4 horas a 18°C y se conservó a esa temperatura durante 1 hora. El precipitado cristalino se aisló mediante filtración y se lavó a su vez con agua (17 ml) y con éter de tert-butil metilo (17 ml). Se obtuvo de esta manera 4-
- 20 (6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina como un trihidrato (11 g; 88% pureza mediante HPLC utilizando el Método B, tiempo de retención 7.3 minutos); Espectro de RMN: (CDCl₃) 1.65 (br s, 3H), 1.9-2.05 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.4-2.8 (m, 8H), 2.9 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.2-4.25 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.25 (s, 1H).
- 25 Una porción (10 g) del material obtenido de esta manera se colocó sobre un filtro y se secó a temperatura ambiente en una corriente de gas de nitrógeno seco. El material resultante se disolvió a 60°C en isopropanol seco (140 ml) mientras que mantiene una atmósfera de nitrógeno seco. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dejó reposar bajo una atmósfera de nitrógeno seco durante 2 días. El sólido cristalino de resultante se aisló mediante filtración bajo una atmósfera de nitrógeno seco. El material (8 g) obtenido de esta manera es una forma anhidra cristalina de 4-(6-cloro-2,3-
- 30 metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina, m.p. 142 a 144°C.

Ejemplo 15

Sal de difumarato de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina

- 35 Una mezcla de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina trihidrato (27.1 g), isopropanol (200 ml) y agua (10 ml) se calentó a 75°C. Una mezcla de ácido fumárico (12.8 g), isopropanol (200 ml) y agua (40 ml) se calentó a 80°C.

- 40 Una porción (80 ml) de la solución caliente del compuesto de quinazolina se agregó a la solución de ácido fumárico mientras que la temperatura se mantuvo a 75°C. La mezcla resultante se agitó a 75°C durante 75 minutos. El resto del compuesto de la solución de quinazolina se agregó durante 1 hora mientras que la temperatura se mantuvo a 75°C. Se agregó isopropanol (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a 75°C durante 7 horas.

- 45 La mezcla se enfrió lentamente durante por lo menos 25 minutos a 50°C y se agitó a esa temperatura durante 6 horas. La mezcla se enfrió lentamente durante por lo menos 20 minutos a 20°C y se agitó a esa temperatura durante 18.5 horas. El sólido cristalino se aisló mediante filtración, se lavó dos veces con una mezcla 10:1 de isopropanol y agua (50 ml y 100 ml respectivamente) y se secó en vacío a 45°C a peso constante. Se obtuvo de esta manera 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina sal de difumarato (37.0 g); m.p. 233-237°C; Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 1.76-1.88 (m, 2H), 2.1-2.17 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.6 (br s, 8H), 2.78 (t, 2H), 3.51-3.6 (m, 2H), 3.83-3.9 (m, 2H), 4.24 (t, 2H), 4.98-5.07 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 6.6 (s, 4H), 6.83 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

Ejemplo 16

- 50 Sal de difumarato de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina

Una mezcla de trihidrato de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina (27.1 g), isopropanol (210 ml) y agua (30 ml) se calentó a 40°C y la mezcla se filtró. El filtro se lavó con isopropanol (20 ml) y los lavados se agregaron al filtrado caliente. La solución resultante se calentó a 75°C.

Una mezcla de ácido fumárico (12.8 g), isopropanol (200 ml) y agua (20 ml) se calentó a 70°C y la mezcla resultante se filtró. Una porción (110 ml) de la solución de ácido fumárico se agregó a la solución caliente de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloquinazolina mientras que la temperatura se mantuvo a 75°C. Se agregaron los cristales de semilla de sal de difumarato de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloquinazolina (0.02 g) y la mezcla resultante se agitó a 75°C durante 1 hora. El resto de la solución de ácido fumárico se agregó durante 1 hora mientras que la temperatura se mantuvo a 75°C y la mezcla resultante se agitó a 75°C durante 14 horas.

La mezcla se enfrió lentamente durante por lo menos 2 horas a 20°C y se agitó a esa temperatura durante 1 hora. El sólido cristalino se aisló mediante filtración, se lavó dos veces con una mezcla 10:1 de isopropanol y agua (50 ml y 100 ml respectivamente) y se secó en vacío a 45°C a peso constante. Se obtuvo de esta manera sal de difumarato de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloquinazolina (35.8 g); m.p. 234-237°C; Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 1.76-1.88 (m, 2H), 2.1-2.17 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.6 (br s, 8H), 2.78 (t, 2H), 3.51-3.6 (m, 2H), 3.83-3.9 (m, 2H), 4.24 (t, 2H), 4.98-5.07 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 6.6 (s, 4H), 6.83 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

15 **Ejemplo 17**

Sal de sesquifumarato de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloquinazolina

Una mezcla de difumarato de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloquinazolina (0.15 g) y agua (20 ml) se calentó utilizando una pistola de calor para obtener una solución. Se permitió que la muestra se evapore lentamente a temperatura ambiente a un volumen de aproximadamente 3 ml bajo un flujo de aire durante 24 horas después de lo cual se empezó a formar un precipitado. La mezcla se colocó en un refrigerador a 4°C durante 2 días. El precipitado resultante se aisló mediante filtración y se lavó con agua. Se obtuvo de esta manera 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloquinazolina como una sal de tetrahidrato de sesquifumarato (0.084 g) que se caracterizó utilizando técnicas XRPD, DSC, TGA, FTIR y RMN en solución.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina sustancialmente homogénea de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina sustancialmente en la forma de la sal de ácido difumárico (difumarato de AZD0530).
- 5 2. Difumarato de AZD0530 de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que tiene uno o más de los picos en aproximadamente 7.1, 9.1 y 10.6° sobre la escala 2θ.
3. Difumarato de AZD0530 de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que tiene uno o más de los picos en aproximadamente 5.3, 7.1, 9.1, 10.6, 18.3, 19.3 y 21.1° sobre la escala 2θ.
- 10 4. Difumarato de AZD0530 de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que incluye uno o más de los picos sobre la escala 2θ como se enumera a continuación:-

Escala 2θ	Intensidades relativas
5.3	M
7.1	S
9.1	S
10.6	VS
18.3	VS
19.3	VS
21.1	VS
21.4	VS
23.0	VS
24.3	VS

5. Difumarato de AZD0530 de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado por un termograma de Calorimetría de Escaneo Diferencial que tiene una endoterma con un pico en el rango de aproximadamente 231-240°C.
- 15 6. Difumarato de AZD0530 de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado por un termograma de Calorimetría de Escaneo Diferencial que muestra un endoterma que tiene un inicio de fusión en aproximadamente 235°C y un pico de punto de fusión en aproximadamente 237°C.
7. Difumarato de AZD0530 de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado por un espectro de Transformada de Fourier Infrarrojo de Reflectancia Difusa que tiene uno o ambos de los picos en aproximadamente 3359 y 1719 cm⁻¹.
- 20 8. Difumarato de AZD0530 de acuerdo con la Reivindicación 1 caracterizado por un espectro de Transformada de Fourier Infrarrojo de Reflectancia Difusa que tiene uno o más de los picos en aproximadamente 3359 (N-H), 3100-2700, 1719 (C=O), 1662, 1616, 1586, 1523, 1501, 1360-1200, 1200-1000 y 979 cm⁻¹.
9. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina sustancialmente en la forma de la sal de ácido difumárico (difumarato de AZD0530) de acuerdo con la Reivindicación 1 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.