

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 797**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2013 PCT/GB2013/050973**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13156772**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2013 E 13718618 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2847194**

54 Título: **Formas cristalinas de (S)-4-amino-N- (1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) piperidina-4-carboxamida**

30 Prioridad:

17.04.2012 US 201261625312 P

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

22.01.2018

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
SE-151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

TOMKINSON, GARY PETER

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 650 797 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de (S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-1-(7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il) piperidina-4-carboxamida.

Campo de la invención

- 5 La presente invención divulga algunas nuevas formas en estado sólido de (S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida, procesos para preparar dichas formas, composiciones farmacéuticas que las comprenden y el uso de dichas formas en terapia.

Antecedentes de la invención

- 10 En la formulación de composiciones de fármacos, es importante que la sustancia farmacológica esté en la forma en la cual pueda manejarse y procesarse convenientemente. Esto es importante no solo desde el punto de vista de la obtención de un proceso de fabricación comercialmente viable, sino también desde el punto de vista de la fabricación posterior de formulaciones farmacéuticas (por ejemplo, formas de dosificación oral, como comprimidos) que comprenden el compuesto activo.

- 15 Las diferentes propiedades físicas de las formas cristalinas entre sí y respecto del estado no cristalino pueden influir notablemente en el procesamiento químico y farmacéutico del compuesto, particularmente cuando el compuesto se prepara o utiliza a escala industrial.

- 20 Además, en la fabricación de las composiciones farmacológicas orales, es importante que se proporcione un perfil de concentración plasmática confiable y reproducible después de la administración a un paciente. La variación entre pacientes en el perfil de absorción de un fármaco en el estómago, intestino o torrente sanguíneo puede tener un efecto en la seguridad y en la eficacia del fármaco.

- 25 La estabilidad química, la estabilidad del estado sólido y la "vida útil" de los ingredientes activos también constituyen factores importantes. La sustancia farmacológica y las composiciones que la contienen deberían ser capaces de ser almacenadas efectivamente durante períodos considerables de tiempo sin exhibir un cambio significativo en las características físico-químicas del componente (por ejemplo, su composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad).

Además, es importante también poder proporcionar un fármaco en una forma que es lo más pura posible en términos químicos.

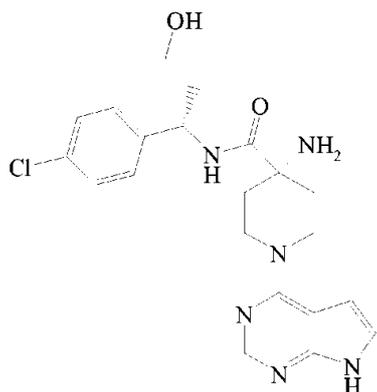
- 30 Los materiales amorfos pueden presentar problemas en este sentido. Por ejemplo, dichos materiales suelen ser difíciles de manejar y formular, proporcionar solubilidad no confiable y suele encontrarse que son inestables y químicamente impuros.

Un entendido en la técnica apreciará que, si un fármaco puede obtenerse inmediatamente en una forma cristalina que también es estable, se puede resolver uno de los problemas anteriormente citados. Por lo tanto, en la fabricación de composiciones farmacológicas farmacéuticamente aceptables y comercialmente viables es importante, de ser posible, proporcionar un fármaco en forma cristalina y estable.

- 35 Sin embargo, se debe notar que no siempre se puede lograr este objetivo. Es más, generalmente, no es posible predecir, desde una estructura molecular sola, cuál será la conducta de cristalización de un compuesto (solo o en la forma de una sal). Esto solo se puede determinar empíricamente.

- 40 WO2009/047563 divulga un grupo nuevo de heterociclos bicíclicos que pueden ser útiles en el tratamiento o en la prevención de una enfermedad o trastorno médico mediado a través de la proteína quinasa B (PKB, también conocida como AKT).

WO2009/047563 divulga además un heterociclo bicíclico específico identificado allí como (S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (Ejemplo 9). Este compuesto se designa en la presente como "Compuesto (I)", y se conoce alternativamente como "AZD5363".



Compuesto (I)

Se ha demostrado que el Compuesto (I) exhibe una actividad potente contra las 3 isoformas mamíferas de la enzima AKT – con IC_{50} de 3nM contra AKT1, IC_{50} de 7nM contra AKT2 e IC_{50} de 7nM contra AKT3. El Compuesto (I) se desarrolla actualmente como un potencial nuevo fármaco para el tratamiento de diferentes formas de cáncer, como una monoterapia o como parte de una terapia de combinación.

WO2009/047563 divulga además tres procesos para la preparación del Compuesto (I) – el Ejemplo 9 en sí mismo y las vías alternativas 1 y 2 para el Ejemplo 9. “La vía alternativa 1 del Ejemplo 9” incluye una suspensión del Compuesto (I) en acetato de etilo y los otros dos procesos aíslan el Compuesto (I) como un sólido evaporando fracciones diluidas de una columna. El presente inventor analizó (mediante XRD) tres lotes históricos del Compuesto (I) de nuestra recolección del compuesto que se sintetizaron utilizando un procedimiento idéntico a, o sustancialmente similar a, uno de estos tres procesos e identificó los tres como una forma semicristalina designada como “Forma A”.

Divulgación de la invención

Hemos descubierto que el Compuesto (I) puede obtenerse en un número de formas sólidas diferentes. Dos de estas nuevas formas sólidas se refieren en la presente como “Forma B” y “Forma C”. La Forma B es cristalina y la Forma C es semicristalina por naturaleza. El análisis por XRD ha determinado que estas formas son nuevas formas y que la Forma A no contiene ninguna Forma B o C significativa.

En un primer aspecto de la invención, el Compuesto (I) en forma cristalina está en la forma de la Forma B.

Por “forma cristalina” se incluye más de un 80% de forma cristalina, particularmente más de un 90%, y más de un 95%. Más preferentemente “forma cristalina” es mayor que un 98%. Por “forma semicristalina” incluimos más de un 5% pero menos de un 80% de forma cristalina. El grado (en %) de cristalinidad puede ser determinado por un entendido en la técnica utilizando difracción en polvo con rayos X (XRPD). Se pueden utilizar otras técnicas, como estado sólido RMN, FT-IR, espectroscopía Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC) y microcalorimetría.

La forma cristalina de la invención puede tener mejores propiedades, por ejemplo, estabilidad, por ejemplo, cuando se compara con el Compuesto (I) preparado como se describe en WO2009/047563.

De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona una forma cristalina estable del Compuesto (I). En particular, esta forma cristalina estable del Compuesto (I) es la Forma B. El presente inventor ha descubierto que una suspensión de la Forma A en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, acetonitrilo agitado durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 3 días, genera la Forma B. La Forma B también puede obtenerse agitando una suspensión de Forma C en un disolvente orgánico adecuado como acetona o alcohol de isopropilo (IPA) durante un período adecuado de tiempo. Habida cuenta de estas conversiones en el transcurso del tiempo de otras Formas a la Forma B, el presente inventor ha concluido que la Forma B es probablemente la forma más estable termodinámicamente. Por lo tanto se predice que la Forma B tiene propiedades beneficiosas cuando se compara con otras formas del Compuesto (I) por ejemplo en términos de su estabilidad y por lo tanto su propensión a convertirse o convertirse parcialmente en otras formas sólidas menos deseables. Esto hace que la Forma B sea potencialmente ventajosa para asegurar una vida útil mayor del producto y minimizar la variabilidad entre pacientes y en pacientes de la absorción del Compuesto (I).

El término “estabilidad” como se define en la presente incluye estabilidad química y/o estabilidad en estado sólido.

5 Por "estabilidad química" se establece que los compuestos respectivos pueden almacenarse de forma aislada, o en la forma de una formulación en donde se proporciona en una mezcla con vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes o adyuvantes (por ejemplo, en una forma de dosificación oral, como un comprimido, una cápsula, etc.), en condiciones de almacenamiento normales, con un grado limitado de degradación o descomposición química.

10 Por "estabilidad en estado sólido" se establece que los componentes respectivos pueden almacenarse en una forma de sólido aislado, o en la forma de una formulación sólida en donde se proporciona en una mezcla con vehículos, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, en una forma de dosificación oral, como un comprimido o cápsula, etc.), en condiciones de almacenamiento normales con un grado insignificante de transformación de estado sólido (por ejemplo, cristalización, recristalización, transición de fase de estado sólido, hidratación, deshidratación, solvatación, o desolvatación).

15 Los ejemplos de "condiciones de almacenamiento normales" incluyen temperaturas entre -80°C y 50°C (particularmente, entre 0°C y 40°C y más particularmente, temperaturas ambientes, como 15°C a 30°C), presiones entre 0.1 y 2 bar (particularmente a presión atmosférica), humedades relativas entre un 5 y un 95% (particularmente entre un 10 y un 75%) y/o exposición a 460 lux de rayos UV/luz visible, durante períodos prolongados (es decir, más de o igual a seis meses). En dichas condiciones, las formas cristalinas de la invención pueden ser menos de un 15%, más particularmente menos del 10%, y especialmente menos del 5%, degradadas/descompuestas químicamente, o transformadas a estado sólido, según corresponda. El entendido en la técnica apreciará que los límites superiores e inferiores de temperatura, presión y humedad relativa arriba mencionados representan extremos de condiciones de almacenamiento normales y que algunas combinaciones de estos extremos no se experimentarán durante el almacenamiento normal (por ejemplo, una temperatura de 50°C y una presión de 0.1 bar).

25 De conformidad con un aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la producción del Compuesto (I) en forma cristalina en la forma de la Forma B, que comprende agitar una suspensión del Compuesto (I), particularmente el Compuesto (I) en la forma de la Forma A o la Forma C, más particularmente la Forma A, en un disolvente adecuado como acetona o acetonitrilo, particularmente acetonitrilo, seguido por la filtración y secado. En dicho proceso, es importante dejar que la suspensión se agite durante un período de tiempo suficiente para lograr la conversión óptima a la Forma B. El tiempo dependerá también de la temperatura de la suspensión. Si la suspensión está a 50°C, se podrán lograr rendimientos de conversión aceptables si la reacción se agita durante al menos 3 días.

35 De conformidad con un aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la producción del Compuesto (I) en forma cristalina en la forma de la Forma C, que comprende agitar una suspensión del Compuesto (I), particularmente el Compuesto (I) en la forma de la Forma A en metanol, seguido por la filtración y secado. En dicho proceso, es importante dejar que la suspensión se agite durante un período de tiempo suficiente para lograr la conversión óptima a la Forma C. El tiempo dependerá también de la temperatura de la suspensión. Si la suspensión está a temperatura ambiente, se podrán lograr rendimientos de conversión aceptables si la reacción se agita durante al menos 3 días.

En un aspecto alternativo de la invención, el Compuesto (I) en forma cristalina está en la forma de la Forma B y está sustancialmente libre de otras Formas.

40 En un aspecto alternativo de la invención, el Compuesto (I) en forma cristalina está en la forma de la Forma B y está sustancialmente libre de la Forma A.

En un aspecto alternativo de la invención, el Compuesto (I) en forma cristalina está en la forma de la Forma B y está sustancialmente libre de la Forma C.

45 En un aspecto alternativo de la invención, el Compuesto (I) en forma cristalina está en la forma de la Forma B y está sustancialmente libre de la Forma A y de la Forma C.

En un aspecto alternativo, el Compuesto (I) está en la forma de la Forma C y está sustancialmente libre de otras Formas.

En un aspecto alternativo, el Compuesto (I) está en la forma de la Forma C y está sustancialmente libre de la Forma A.

50 En un aspecto alternativo, el Compuesto (I) está en la forma de la Forma C y está sustancialmente libre de la Forma B.

En un aspecto alternativo, el Compuesto (I) está en la forma de la Forma C y está sustancialmente libre de la

Forma A y de la Forma B.

El término “sustancialmente libre” se refiere a menos de un 10% de otra Forma o Formas, preferentemente menos de un 5%.

5 Otra información acerca de los procesos de la invención y de los productos obtenibles de ellos se describe en los Ejemplos de la presente.

10 Las formas cristalinas de la invención pueden aislarse utilizando técnicas que son conocidas por los entendidos en la técnica, por ejemplo, decantación, filtración o centrifugación. Las formas cristalinas de la invención pueden secarse utilizando técnicas estándar. Un entendido en la técnica apreciará que la temperatura de secado y el tiempo de secado pueden afectar las propiedades de estado sólido de compuestos que tienen la forma de solvatos (por ejemplo, la desolvatación puede producirse a determinadas temperaturas y/o presión reducida).

Las formas cristalinas de la invención pueden caracterizarse inmediatamente utilizando los métodos de difracción en polvo con rayos X (XRPD), por ejemplo, como se describe en la presente. Las técnicas estándar de DSC y TGA también pueden utilizarse. (TGA = análisis termogravimétrico).

15 Las Formas A, B, y C del Compuesto (I) pueden distinguirse por referencia al comienzo de su fusión, patrones de difracción en polvo con rayos X y/o datos de rayos X de cristal único. En todas las reivindicaciones, aspectos y realizaciones indicadas en la presente, los picos de los patrones de difracción de rayos X se miden utilizando la radiación CuK α (es decir, rayos X con una longitud de onda de 1.54Å).

20 La Forma A del Compuesto (I) se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción en polvo con rayos X como sustancialmente se muestra en la Figura 1. En la Tabla A se muestran diez picos de difracción en polvo de rayos X (obtenidos utilizando rayos X 1.54Å es decir, radiación CuK α).

Ángulo (2 θ)	14.3	3.1	19.6	18.9	23.9	25.9	15.5	16.5	17.4	9.2
Intensidad (%)	100	39.7	67.2	64.9	55.2	49.4	40.8	28.2	32.2	17.8

Tabla A: Diez picos de difracción en polvo de rayos X para la Forma A del Compuesto (I)

Por lo tanto, la Forma A del Compuesto (I) tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente igual al patrón de difracción en polvo de rayos X que aparece en la Figura 1.

25 La Forma A del Compuesto (I) proporciona patrones de difracción en polvo de rayos X sustancialmente iguales a los patrones de difracción en polvo de rayos X que aparecen en la Figura 1 y tiene diez picos [valores de ángulo 2-theta (2 θ)] que aparecen en la Tabla A. Se entenderá que los valores 2-theta del patrón de difracción en polvo de rayos X pueden variar apenas de una máquina a otra o de una muestra a otra, y por ende, los valores cotizados no se interpretan como absolutos.

30 El análisis DSC de la Forma A del Compuesto (I) muestra una endotermia de fusión con un comienzo de 155.2°C (Figura 2).

Forma b del compuesto (i)

35 Cuando la Forma B del Compuesto (I) se preparó mediante el método indicado en el “Ejemplo 1” y analizado utilizando un difractómetro en polvo de rayos X Bruker D8, se obtuvo el patrón de difracción en polvo de rayos X de la Figura 3.1 (utilizando rayos X 1.54Å, es decir radiación CuK α).

40 Por lo tanto, la Forma B del Compuesto (I) puede caracterizarse en proporcionar al menos uno de los siguientes valores 2 θ medidos utilizando radiación CuK α : 15.0 y 19.2. La Forma B puede caracterizarse por proporcionar un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 3.1. En base al patrón de difracción de rayos X como se muestra en la Figura 3.1, en la Tabla B-1 se muestran diez picos de difracción en polvo de rayos X (utilizando rayos X 1.54Å es decir radiación CuK α) en relación con la Forma B:

Ángulo (2 θ)	15.0	19.2	12.3	10.0	17.1	24.4	16.4	26.0	15.5	23.9
Intensidad (%)	100	57.7	54.7	36.0	32.7	31.0	22.1	21.8	21.2	19.0

Tabla B-1: Diez picos de difracción con rayos X para la Forma B (en base a la Figura 3.1)

Cuando se preparó la Forma B del Compuesto (I) mediante el método descrito en la presente en el Ejemplo 3 y se analizó utilizando difractor en polvo de rayos X PANalytical CUBIX PRO, donde se alcanzó una relación mejorada de señal – ruido, se obtuvo el patrón de la difracción de rayos X de la Figura 3.2 (utilizando rayos X 1.54A, es decir, radiación CuK α).

- 5 Por lo tanto, la Forma B puede caracterizarse en mejorar un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 3.2. En base al patrón de difracción de rayos X como se muestra en la Figura 3.2, diez picos de difracción en polvo de rayos X (utilizando rayos X 1.54A, es decir, radiación CuK α) en relación con la Forma B se muestran en la Tabla B-2:

Ángulo (2 θ)	10.0	5.0	15.0	19.2	17.1	12.3	24.4	30.2	32.3	23.3
Intensidad (%)	100	57.8	48.7	24	14.1	13.8	12.4	11.4	9.8	8.2

Tabla B-2: Diez picos de difracción de rayos X para la Forma B (en base a la Figura 3.2)

- 10 De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 15.0°.
- De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 19.2°.
- 15 De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 12.3°.
- De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos dos picos específicos a aproximadamente 2-theta = 15.0° y 19.2°.
- 20 De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos tres picos específicos a aproximadamente 2-theta = 12.3°, 15.0° y 19.2°.
- De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 10.0, 12.3, 15.0, 17.1, 19.2, y 24.4°.
- 25 De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 15.0, 19.2, 12.3, 10.0, 17.1, 24.4, 16.4, 26.0, 15.5, y 23.9°.
- 30 De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 10.0, 5.0, 15.0, 19.2, 17.1, 12.3, 24.4, 30.2, 32.2, y 23.3°.
- De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma B del Compuesto (I) que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente igual al patrón de difracción en polvo de rayos X que aparece en la Figura 3.1.
- 35 De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma B del Compuesto (I) que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente igual al patrón de difracción en polvo de rayos X que aparece en la Figura 3.2.
- De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos un pico específico a 2-theta = 15.0° más o menos 0.2° 2-theta.
- 40 De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos un pico específico a 2-theta = 19.2° más o menos 0.2° 2 theta.
- 45

De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma B del Compuesto (I) que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 12.3^\circ$ más o menos 0.2° 2-theta .

5 De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos dos picos específicos a $2\text{-theta} = 15.0^\circ$ y 19.2° donde dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta .

De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos tres picos específicos a $2\text{-theta} = 12.3^\circ$, 15.0° y 19.2° donde dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta .

10 De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a $2\text{-theta} = 10.0$, 12.3 , 15.0 , 17.1 , 19.2 y 24.4° donde dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta .

15 De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a $2\text{-theta} = 15.0$, 19.2 , 12.3 , 10.0 , 17.1 , 24.4 , 16.4 , 26.0 , 15.5 , y 23.9° donde dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta .

20 De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a $2\text{-theta} = 10.0$, 5.0 , 15.0 , 19.2 , 17.1 , 12.3 , 24.4 , 30.2 , 32.2 , y 23.3° donde dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta . De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 15.0^\circ$.

De conformidad con la presente invención se proporciona una forma cristalina, la Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 19.2^\circ$.

De conformidad con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 12.3^\circ$.

25 De conformidad con la presente invención se proporciona una forma cristalina, la Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos dos picos específicos a $2\text{-theta} = 15.0^\circ$ y 19.2° .

30 De conformidad con la presente invención se proporciona una forma cristalina, la Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo con rayos X con al menos tres picos específicos a $2\text{-theta} = 12.3^\circ$, 15.0° y 19.2° .

De conformidad con la presente invención se proporciona una forma cristalina, la Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a $2\text{-theta} = 10.0$, 12.3 , 15.0 , 17.1 , 19.2 y 24.4° .

35 De conformidad con la presente invención se proporciona una forma cristalina, la Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo con rayos X con picos específicos a $2\text{-theta} = 15.0$, 19.2 , 12.3 , 10.0 , 17.1 , 24.4 , 16.4 , 26.0 , 15.5 y 23.9° .

De conformidad con la presente invención se proporciona una forma cristalina, la Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a $2\text{-theta} = 10.0$, 5.0 , 15.0 , 19.2 , 17.1 , 12.3 , 24.4 , 30.2 , 32.2 , y 23.3° .

40 De conformidad con la presente invención se proporciona una forma cristalina, la Forma B del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X como se muestra en la Figura 3.1.

De conformidad con la presente invención se proporciona una forma cristalina, la Forma B del Compuesto (I) que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X como se muestra en la Figura 3.2.

45 El análisis DSC de la Forma B del Compuesto (I) [preparado mediante el método del Ejemplo 1 a continuación] muestra una endotermia de fusión con un comienzo de 162.3°C y un pico a 167.1° (Figura 4).

El análisis DSC de la Forma B del Compuesto (I) [preparado mediante el método del Ejemplo 3, a continuación] muestra una endotermia de fusión con un comienzo de 168.5°C y un pico a 171.0°C (Figura 7).

Por lo tanto, la Forma B preparada mediante el método del Ejemplo 1 tiene un punto de fusión apenas más bajo que la Forma B como se preparó mediante el Ejemplo 3. Se especula que esta pequeña diferencia en el punto de fusión surge porque la Forma B como se preparó mediante el método del Ejemplo 3 es aún más cristalina que la Forma B como se produjo mediante el método del Ejemplo 1.

5 Por lo tanto, el análisis DSC muestra que la Forma B del Compuesto (I) puede ser un sólido de fusión alta con un comienzo de fusión en aproximadamente 162.3°C y un pico a aproximadamente 167.1°C.

De la misma manera, el análisis DSC muestra que la Forma B del Compuesto (I) puede ser un sólido de fusión alta con un comienzo de 168.5°C y un pico a 171.0°C.

10 Por lo tanto, en una realización, aspecto o reivindicación de la presente, la Forma B del Compuesto (I) tiene un pico de punto de fusión (como se mide por DSC) en el intervalo entre 165°C y 173°C.

15 La Forma B del Compuesto (I) proporciona patrones de difracción en polvo de rayos X sustancialmente iguales a los patrones de difracción en polvo de rayos X que aparecen en las Figuras 3.1 y 3.2 y tiene los diez (valores del ángulo 2-theta) que aparecen en las Tablas B-1 y B-2. Se entenderá que los valores 2-theta del patrón de difracción en polvo con rayos X pueden apenas variar de una máquina a otra o de una muestra a otra y por ende, los valores cotizados no se deben interpretar como absolutos. Es más, dicha variación es evidente en las Figuras 3.1 y 3.2, y las Tablas B-1 y B-2 correspondientes.

20 La Forma C del Compuesto (I) se caracteriza por proporcionar al menos uno de los siguientes valores 2θ medidos utilizando radiación CuKα: 23.2 y 16.2. La Forma C del Compuesto (I) se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción en polvo de rayos X, sustancialmente como se muestra en la Figura 5. En la Tabla C se muestran diez picos de difracción en polvo de rayos X (utilizando rayos X 1.54A, es decir radiación CuKα):

Ángulo (2θ)	23.2	16.2	15.2	11.6	24.1	19.3	17.5	21.7	20.5	25.0
Intensidad (%)	100	67.9	53.1	51.2	49.8	45.2	43.2	41.8	39.9	34.1

Tabla C: Diez picos de difracción en polvo de rayos X para la Forma C del Compuesto (I)

25 Por lo tanto, se proporciona una Forma C del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos un pico específico en aproximadamente 2-theta = 23.2°. Por ende, se proporciona la Forma C del Compuesto (I), que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos un pico específico en aproximadamente 2-theta = 16.2°.

Por lo tanto, se proporciona la Forma C del Compuesto (I) que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos dos picos específicos en aproximadamente 2-theta = 23.2° y 16.2°.

30 Por lo tanto, se proporciona la Forma C del Compuesto (I) que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos en aproximadamente 2-theta = 23.2, 16.2, 15.2, 11.6, 24.1, 19.3, 17.5, 21.7, 20.5 y 25.0°.

Por lo tanto, se proporciona la Forma C del Compuesto (I) que tiene un patrón de difracción en polvo con rayos X sustancialmente igual al patrón de difracción en polvo con rayos X que aparece en la Figura 5.

35 Por lo tanto, se proporciona la Forma C del Compuesto (I) que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos un pico específico en 2-theta = 23.2° más o menos 0.2° 2-theta.

Por lo tanto, se proporciona la Forma C del Compuesto (I) que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos un pico específico en 2-theta = 16.2° más o menos 0.2° 2-theta.

40 Por lo tanto, se proporciona la Forma C del Compuesto (I) que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos dos picos específicos en 2-theta = 23.2° y 16.2° donde dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta.

Por lo tanto, se proporciona la Forma C del Compuesto (I) que tiene un patrón de difracción en polvo con rayos X con picos específicos en 2-theta = 23.2, 16.2, 15.2, 11.6, 24.1, 19.3, 17.5, 21.7, 20.5 y 25.0° donde dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta.

45 Por lo tanto, se proporciona la Forma C del Compuesto (I) que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos un pico específico en 2-theta = 23.2°.

Por lo tanto, se proporciona la Forma C del Compuesto (I) que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos un pico específico en $2\text{-theta} = 16.2^\circ$.

Por lo tanto, se proporciona la Forma C del Compuesto (I) que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos dos picos específicos en $2\text{-theta} = 15.0^\circ$ y 19.2° .

- 5 Por lo tanto, se proporciona la Forma C del Compuesto (I) que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos en $2\text{-theta} = 23.2, 16.2, 15.2, 11.6, 24.1, 19.3, 17.5, 21.7, 20.5$ y 25.0° .

Por lo tanto, se proporciona la Forma C del Compuesto (I) que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X como se muestra en la Figura 5.

- 10 El análisis DSC de la Forma C del Compuesto (I) muestra una endotérmica amplia con un comienzo en 41.7°C y un pico en 67.2° seguido por una posterior endotérmica marcada con un comienzo en 142.7°C y un pico en 149.2°C seguido por una endotérmica pequeña con un comienzo de 161.6°C y un pico en 164.5°C (Figura 6).

- 15 La Forma C del Compuesto (I) proporciona patrones de difracción en polvo de rayos X sustancialmente iguales a los patrones de difracción en polvo con rayos X que aparecen en la Figura 5 y tiene los diez (valores del ángulo 2-theta) que aparecen en la Tabla C. Se entenderá que los valores 2-theta del patrón de difracción en polvo de rayos X puede variar apenas de una máquina a otra o de una muestra a otra, y los valores cotizados no han de interpretarse como absolutos.

- 20 Es de conocimiento que el patrón de difracción en polvo con rayos X puede obtenerse y tiene uno o más errores de medición en función de las condiciones de medición (como el equipo o máquina utilizada). En particular, es de conocimiento general que las intensidades en el patrón de difracción en polvo de rayos X pueden fluctuar en función de las condiciones de medición. Por lo tanto, debe entenderse que las Formas de la presente invención no se limitan a los cristales que proporcionan patrones de difracción en polvo de rayos X idénticos al patrón de difracción en polvo de rayos X que aparece en las Figuras y todo cristal que brinda patrones de difracción en polvo de rayos X sustancialmente iguales a aquellos que aparecen en las Figuras recae en el alcance de la invención. Un entendido en la técnica de la difracción en polvo de rayos X puede juzgar la identidad sustancial de los patrones de difracción en polvo de rayos X.

- 30 Los entendidos en la técnica de la difracción en polvo de rayos X se darán cuenta de que la intensidad relativa de los picos puede verse afectada, por ejemplo, por granos de más de $30\mu\text{m}$ en tamaño y relaciones de aspecto no unitario, que pueden afectar el análisis de las muestras. El entendido en la técnica también se dará cuenta que la posición de las reflexiones puede verse afectada por la altura precisa en la que la muestra se coloca en el difractómetro y la calibración en cero del difractómetro. La superficie plana de la muestra también puede tener un pequeño efecto. Por lo tanto, los datos del patrón de difracción presentados no han de tomarse como valores absolutos. (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, Londres; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

- 40 Generalmente, un error de medición de un ángulo de difracción en un difractograma en polvo de rayos X es aproximadamente más o menos $0.2^\circ 2\text{-theta}$ y dicho grado de un error de medición debería tenerse en cuenta cuando se considera el patrón de difracción en polvo de rayos X en las Figuras y cuando se leen las Tablas. Además, debería entenderse que las intensidades podrían fluctuar en función de las condiciones experimentales y la preparación de la muestra (orientación preferida).

De conformidad con otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende al Compuesto (I) en forma cristalina, como se define en la presente, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 45 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas) para la administración por inhalación (por ejemplo, un polvo dividido finamente o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo dividido finamente) o para la administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o como un supositorio para la dosificación rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, conocidos en la técnica. Por lo tanto, las composiciones

pretendidas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, endulzantes, saborizantes y/o conservantes.

Una formulación adecuada del Compuesto (I) en forma cristalina es aquella en donde el compuesto se coloca en una cápsula dura de hipromelosa blanca (HPMC) sin otros excipientes. La resistencia del producto farmacológico puede oscilar entre 5 y 165 mg.

La composición de esta cápsula es la siguiente:

Componente	Cantidad (por unidad)	Función
Compuesto (I)	5-165 mg (Nota A)	Sustancia farmacológica
Cápsula dura de HPMC blanca (Nota B)	1 (tamaño 0)	Envoltura de la cápsula

Nota A: la cantidad de la sustancia farmacológica del Compuesto (I) colocada en la cápsula es corregida para alcanzar la potencia del lote utilizado. Nota B: estas coberturas de cápsula a base de HPMC contienen hipromelosa, carragenano, cloruro de potasio, dióxido de titanio y cera de carnauba. Cada uno de estos ingredientes cumple con las normas USP/NF, de la Farmacopea Europea y JP o JPE.

Una formulación adecuada alternativa del Compuesto (I) en forma cristalina, (particularmente la Forma B) es una formulación en comprimidos, particularmente una formulación en comprimidos recubiertos.

Un ejemplo de una composición en comprimidos recubiertos adecuada que contiene el Compuesto (I) se describe a continuación:

Sustancia (núcleo del comprimido)	% en peso en el núcleo del comprimido
Forma B del Compuesto (I)	60
Celulosa microcristalina	25.88
Manitol	8.63
Croscarmelosa de sodio	4
Estearato de magnesio	1.5 (0.5 + 1.0) ^{Nota C}
Sustancia (revestimiento)	% en peso en relación con el núcleo del comprimido
Revestimiento Opadry™ II	3

Nota C: Como se describe con más detalle a continuación, el 0.5% en peso de estearato de magnesio se utiliza en un contexto intragranular, mientras que el 1.0% en peso restante se utiliza en un contexto extragranular.

Se pueden fabricar varios tamaños de comprimidos a partir de un gránulo (como se describe a continuación) utilizando procesos convencionales de mezcla convencional, granulación en seco, compresión y revestimiento, de conformidad con las normas de las Buenas Prácticas de Fabricación. Por ejemplo, los comprimidos que revisten de 50 mg a 500 mg del Compuesto (I) pueden prepararse utilizando la composición anteriormente mencionada usando los métodos descritos en la presente.

Preparación del gránulo: Se mezclaron Forma B del Compuesto (I), celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa de sodio, y estearato de magnesio intragranular en un mezclador a 16 revoluciones/minuto durante 5 minutos para lograr una distribución uniforme del compuesto (I) en la mezcla. Esta mezcla se colocó posteriormente en un rodillo compactador para producir una cinta que se trituró y se pasó a través de una pantalla de 1 mm para lograr una granulometría uniforme.

Preparación del núcleo del comprimido: el estearato de magnesio extragranular restante se agregó en los gránulos y la mezcla se combinó a 30 revoluciones/minuto durante 1 minuto. Esta mezcla se comprimió posteriormente en los núcleos del comprimido utilizando equipos de preparación de comprimidos utilizando punzones cóncavos estándar para alcanzar los tamaños del comprimido deseados.

Revestimiento de núcleos de comprimidos: los núcleos de comprimidos reducidos se revistieron con una suspensión acuosa (agua purificada) que contenía los componentes de revestimiento Opadry™ II, utilizando un revestidor de tambor perforado. El material de revestimiento Opadry™ II está disponible de Colorcon™ cuyo sitio web es www.colorcon.com.

En una realización de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto (I) en forma cristalina como se describe en la presente (particularmente como Forma B), en asociación con celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

En una realización se proporciona un comprimido farmacéutico (es decir, adecuado para la administración oral a un paciente humano) que comprende entre 50 y 500 mg de Compuesto (I) en forma cristalina (particularmente como Forma B) como se describe en la presente, en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 En una realización se proporciona un comprimido farmacéutico (es decir, adecuado para la administración oral a un paciente humano) que comprende entre un 0.5 y un 2% en peso de estearato de magnesio, entre un 2 y un 5% en peso de croscarmelosa de sodio, entre un 15 y un 60% en peso del Compuesto (I) en forma cristalina (particularmente como Forma B) como se describe en la presente, celulosa microcristalina y manitol, donde los pesos relativos de la celulosa microcristalina y el manitol en la composición del comprimido
10 farmacéutico están en una relación de entre 3:1 y 1:1.

En una realización se proporciona un comprimido farmacéutico (es decir, adecuado para la administración oral a un paciente humano) que comprende entre un 0.5 y un 2% en peso de estearato de magnesio, entre un 2 y un 5% en peso de croscarmelosa de sodio, entre un 15 y un 60% en peso del Compuesto (I) en forma cristalina (particularmente como Forma B) como se describe en la presente, celulosa microcristalina y manitol,
15 donde los pesos relativos de celulosa microcristalina y manitol en el comprimido están en una relación de entre 3:1 y 1:1 y donde la cantidad del Compuesto (I) en forma cristalina en el comprimido oscila entre 50 y 500 mg.

En un aspecto, realización o reivindicación que se refiere a un comprimido en esta memoria descriptiva, la cantidad del Compuesto (I) en forma cristalina en el comprimido puede oscilar entre 50 y 500mg.

20 En una realización se proporciona un comprimido farmacéutico (es decir, adecuado para la administración oral a un paciente humano) que comprende más de un 55% en peso del Compuesto (I) en forma cristalina como se describe en la presente (particularmente como Forma B).

En una realización, se proporciona un comprimido farmacéutico (es decir, adecuado para la administración oral a un paciente humano) que comprende entre un 50 y un 70% en peso del Compuesto (I) en forma cristalina como se describe en la presente (particularmente como Forma B).
25

Dicho comprimido puede comprender celulosa microcristalina (particularmente entre un 20 y un 30% en peso del comprimido total).

Dicho comprimido puede comprender manitol (particularmente entre un 5 y un 12% en peso del comprimido total).

30 Dicho comprimido puede comprender croscarmelosa de sodio (particularmente, entre un 2 y un 5% en peso del comprimido total).

Dicho comprimido puede comprender estearato de magnesio (particularmente entre un 0.5 y un 2% en peso del comprimido total).

35 Dicho comprimido puede incluir un revestimiento alrededor del núcleo del comprimido (particularmente donde el revestimiento comprende entre un 1 y un 5% en peso del comprimido total).

El Compuesto (I) en forma cristalina se administrará normalmente a un animal de sangre caliente a una dosis por unidad en el intervalo entre 5 y 5000 mg/m² de área corporal del animal, es decir, aproximadamente entre 0.1 y 100 mg/kg, y esto normalmente proporciona una dosis terapéuticamente efectiva. Una dosis por unidad como un comprimido o cápsula contendrá usualmente, por ejemplo, entre 1 y 500mg de ingrediente activo.
40 Particularmente, las dosis diarias podrían ser de 400 mg dos veces por día para monoterapia y de 320 mg dos veces por día (continua) o 360 mg dos veces por día (intermitente) para la combinación con otro quimioterapéutico. Sin embargo, la dosis diaria necesariamente variará en función del huésped tratado, la vía particular de administración y la gravedad de la enfermedad tratada. Por lo tanto, el médico que está tratando al paciente particular puede determinar la dosificación óptima.

45 En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis" salvo que existan indicaciones específicas en contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deberían interpretarse de manera acorde.

Como se utiliza en la presente, el término "tratamiento" pretende tener su significado normal diario de manejar una enfermedad para aliviar, total o parcialmente, uno, algunos o todos los síntomas, o para corregir o
50 compensar la patología subyacente.

Como se utiliza en la presente, el término "profilaxis" pretende tener su significado normal diario e incluye la profilaxis primaria para evitar el desarrollo de la enfermedad y la profilaxis secundaria donde la enfermedad ya se ha desarrollado y el paciente está temporalmente o permanentemente protegido contra la exacerbación o empeoramiento de la enfermedad o el desarrollo de nuevos síntomas asociados con la enfermedad.

5 Como resultado de su actividad inhibitoria de PKB, se espera que el Compuesto (I) en forma cristalina sea útil en el tratamiento de enfermedades o dolencias médicas mediadas solas o en parte por la actividad PKB, por ejemplo, cáncer. Los tipos de cáncer que pueden ser susceptibles al tratamiento utilizando Compuesto (I) en forma cristalina de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer pancreático, glioma, glioblastoma, melanoma, cáncer de próstata, leucemia, linfoma, linfoma No-Hodgkins, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, tumor de estroma gastrointestinal (GIST), glioma, cáncer de tiroides, cáncer del conducto biliar, cáncer de endometrio, cáncer renal, linfoma anaplásico de linfocitos grandes, leucemia mieloide aguda (AML), mieloma múltiple, melanoma y mesotelioma. El cáncer de mama y más específicamente el cáncer de mama luminal pueden ser particularmente susceptibles al tratamiento utilizando compuestos de la presente invención. El Compuesto (I) en forma cristalina puede ser útil en el tratamiento del cáncer de mama, que incluye cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos, cáncer de próstata que incluye cáncer de próstata resistente a la castración y cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y cáncer gástrico. En un aspecto de la invención, el Compuesto (I) en forma cristalina puede ser útil en el tratamiento de cáncer de mama particularmente el cáncer de mama con receptores de estrógeno positivo. En otro aspecto de la invención, el Compuesto (I) en forma cristalina puede ser útil en el tratamiento del cáncer de próstata en particular el cáncer de próstata resistente a la castración. En otro aspecto de la invención, el Compuesto (I) en forma cristalina puede ser útil en el tratamiento del cáncer de próstata, en particular, cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. En otro aspecto de la invención, el Compuesto (I) en forma cristalina puede ser útil en el tratamiento del cáncer gástrico.

25 Se prevé que para los métodos de tratamiento del cáncer mencionados en la presente, el Compuesto (I) en forma cristalina se administrará a mamíferos, más particularmente a seres humanos. De manera similar, para los usos del Compuesto (I) en forma cristalina para el tratamiento del cáncer mencionado en la presente, se prevé que el Compuesto (I) en forma cristalina se administre a un mamífero, más particularmente a un ser humano.

30 De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona un Compuesto (I) en forma cristalina como se definió anteriormente, para uso como un medicamento.

De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona el Compuesto (I) en forma cristalina como se define en la presente para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada a través de PKB. De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona un Compuesto (I) en forma cristalina como se define en la presente para uso en el tratamiento del cáncer. De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona un Compuesto (I) en forma cristalina como se define en la presente para uso en el tratamiento del cáncer de mama, que incluye cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos, cáncer de próstata que incluye cáncer de próstata resistente a la castración y cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y cáncer gástrico.

40 De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso del Compuesto (I) en forma cristalina como se define en la presente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada a través de PKB. De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso del Compuesto (I) en forma cristalina como se define en la presente para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso del Compuesto (I) en forma cristalina como se define en la presente para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de mama, que incluye cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos, cáncer de próstata, que incluye cáncer de próstata resistente a la castración y cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y cáncer gástrico.

50 En una realización, aspecto o reivindicación donde se menciona "cáncer", el cáncer puede ser cáncer de mama.

En una realización, aspecto o reivindicación donde se menciona "cáncer", el cáncer puede ser cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos.

En una realización, aspecto o reivindicación donde se menciona "cáncer", el cáncer puede ser cáncer de próstata.

55 En una realización, aspecto o reivindicación donde se menciona "cáncer", el cáncer puede ser cáncer de

próstata resistente a la castración.

En una realización, aspecto o reivindicación donde se menciona "cáncer", el cáncer puede ser cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

5 En una realización, aspecto o reivindicación donde se menciona "cáncer", el cáncer puede ser cáncer gástrico.

El tratamiento del cáncer definido en la presente puede aplicarse como terapia única o puede incluir, además del compuesto de la invención, cirugía o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una combinación que comprende Compuesto (I) en forma cristalina con un modulador de señalización del receptor androgénico seleccionado de:

10 • MDV-3100 (4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)-fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il}-2-fluoro-N-metilbenzamida);

• AZD3514 (1-{4-[2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il }fenoxi)etil]-piperazin-1-il}etanona);

15 • abiraterona, o un profármaco de éster de esta ((3β)-17-(piridin-3-il)androsta-5, 16-dien-3-ol "abiraterona", o "acetato de abiraterona"); y

• bicalutamida (N-[4-ciano-3-(trifluorometil)-fenil]-3-[(4-fluorofenil)-sulfonil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida);

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

MDV-3100 se conoce alternativamente como "enzalutamida".

20 Dicha quimioterapia puede incluir también una combinación que comprende el Compuesto (I) en forma cristalina y un taxano, particularmente un taxano seleccionado de docetaxel y paclitaxel.

25 En la presente, donde se utiliza el término "combinación" debe entenderse que se refiere a la administración simultánea, independiente o secuencial. En un aspecto de la invención, "combinación" se refiere a la administración simultánea. En otro aspecto de la invención "combinación" se refiere a la administración independiente. En un aspecto de la invención, "combinación" se refiere a la administración secuencial. Donde la administración es secuencial o independiente, la demora en la administración del segundo componente no debería ser tal que cause la pérdida del efecto beneficioso y/o sinérgico de la combinación.

De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso del Compuesto (I) en forma cristalina como se define en la presente en combinación con un modulador de señalización del receptor androgénico seleccionado de:

30 • MDV-3100 (4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)-fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il}-2-fluoro-N-metilbenzamida);

• AZD3514 (1-{4-[2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]piperidin-4-il }fenoxi)etil]piperazin-1-il}etanona);

35 • abiraterona, o un profármaco de éster de este ((3β)-17-(piridin-3-il)androsta-5,16-dien-3-ol "abiraterona", o "acetato de abiraterona"); y

• bicalutamida (N-[4-ciano-3-(trifluorometil)-fenil]-3-[(4-fluorofenil)-sulfonil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida);

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

40 De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso del Compuesto (I) en forma cristalina como se define en la presente en combinación con un modulador de señalización del receptor androgénico seleccionado de:

• MDV-3100 (4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)-fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il}-2-fluoro-N-metilbenzamida);

• AZD3514 (1-{4-[2-(4-{1-[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-β]piridazin-6-il]piperidin-4-

il)fenoxi)etil]piperazin-1-il) etanona);

- abiraterona, o un profármaco de éster de este ((3 β)-17-(piridin-3-il)androsta-5,16-dien-3-ol "abiraterona", o "acetato de abiraterona"); y

- bicalutamida (N-[4-ciano-3-(trifluorometil)-fenil]-3-[(4-fluorofenil)-sulfonil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida);

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; para uso en el tratamiento del cáncer de próstata que incluye cáncer de próstata resistente a la castración y cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso del Compuesto (I) en forma cristalina como se define en la presente en combinación con un taxano, particularmente un taxano seleccionado de docetaxel y paclitaxel para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de mama, que incluye cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos.

De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona el Compuesto (I) en forma cristalina como se define en la presente en combinación con un taxano, particularmente un taxano seleccionado de docetaxel y paclitaxel para uso en el tratamiento de cáncer de mama, que incluye cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos. En una realización, el taxano es docetaxel. En otra realización, el taxano es paclitaxel.

15 **Lista de figuras**

Figura 1: Patrón de difracción en polvo de rayos X – Forma A del Compuesto (I).

Figura 2: Termograma DSC - Forma A del Compuesto (I).

Figura 3.1: Patrón de difracción en polvo de rayos X 1 – Forma B del Compuesto (I).

Figura 3.2: Patrón de difracción en polvo de rayos X 2 – Forma B del Compuesto (I).

20 Figura 4: Termograma DSC 1 - Forma B del Compuesto (I).

Figura 5: Patrón de difracción en polvo de rayos X – Forma C del Compuesto (I).

Figura 6: Termograma DSC - Forma C del Compuesto (I).

Figura 7: Termograma DSC 2 - Forma B del Compuesto (I).

Detalles de las técnicas utilizadas

25 Se utilizó un difractómetro en polvo de rayos X Siemens D5000 para obtener datos de difracción de rayos X en la Forma A del Compuesto (I). El espectro de difracción en polvo de rayos X se determinó montando una muestra del material cristalino en una oblea de cristal de silicio único Siemens (SSC) y esparciendo la muestra en una capa fina con la ayuda de un portaobjetos de un microscopio. La muestra se centrifugó a 30 revoluciones por minuto (para mejorar las estadísticas de conteo) y se irradió con rayos X generados por un tubo de enfoque largo de cobre operado a 40 kV y 40mA con una longitud de onda de 1.54Å (es decir, radiación CuK α). La fuente de rayos X dirigida pasó a través de un conjunto de corte de divergencia variable automático a V20 y la radiación reflejada se dirigió a través de un autodifusor de 2 mm y un detector de 0.2mm. La muestra se expuso durante 1 segundo por un aumento de 0.02 grados 2-theta (modo de barrido continuo) en un intervalo de 2 grados a 40 grados 2-theta en modo zeta-theta. El tiempo de ejecución fue de 35 31 minutos y 41 segundos. El instrumento se equipó con un contador de centelleo como detector. El control y la captura de datos se realizaron mediante una estación de trabajo Dell Optiplex 686 NT 4.0 que opera con software Diffract+.

Se utilizó un difractómetro con rayos X Bruker D8 para obtener datos de difracción de rayos X en las Formas B y C del Compuesto (I). El patrón de difracción con rayos X de la Figura 3.1 (pero no de la Figura 3.2) para la Forma B se obtuvo utilizando este difractómetro montando una muestra del material cristalino en una oblea de cristal de silicio único Siemens (SSC) y esparciendo la muestra en una capa fina con la ayuda de un portaobjetos de un microscopio. La muestra se centrifugó a 30 revoluciones por minuto (para aumentar las estadísticas de conteo) y se irradió con rayos X generados por un tubo de enfoque largo de cobre operado a 40kV y 40 mA con una longitud de onda de 1.54Å (es decir, radiación CuK α). La fuente de rayos X dirigida pasó a través de una hendidura de divergencia fija. La muestra se expuso durante 0.2 segundos por incremento de 0.014° 2-theta (modo de barrido continuo) en un intervalo de 2 grados a 40 grados 2-theta en

modo zeta-theta. El tiempo de ejecución fue de 9 minutos y 3 segundos aproximadamente. El instrumento se equipó con un detector sensible a la posición. El control y la captura de datos se realizaron mediante una estación de trabajo Dell Optiplex 686 NT 4.0 que opera con software Diffract+.

5 Se utilizó un difractor en polvo de rayos X PANalytical CUBIX PRO para analizar la Forma B del Compuesto (I). El patrón de difracción de rayos X de la Figura 3.2 (pero no de la Figura 3.1) para la Forma B se obtuvo utilizando este difractor montando una muestra del material cristalino en una oblea de cristal de silicio único Siemens (SSC) y esparciendo la muestra en una capa fina. La muestra se centrifugó a 30 revoluciones por minuto (para aumentar las estadísticas de conteo) y se irradió con rayos X generados por un tubo de enfoque fino de cobre operado a 45kV y 40mA con una longitud de onda de 1.54Å (es decir, radiación CuK α). La muestra se expuso durante 25 segundos por incremento de 0.025° 2-theta (modo de barrido continuo) en un intervalo de 2 grados a 40 grados 2-theta en un modo zeta-theta utilizando un detector X'celerator (longitud activa 2.55° 2 θ).

15 Se utilizó un calorímetro de barrido diferencial Q1000' de TA Instruments para analizar las Formas A, B y C del Compuesto (I). Generalmente, se calentó menos de 5mg de material (contenido en una batea de aluminio estándar con tapa) entre 25 y 300°C a una tasa de calentamiento constante de 10°C/minuto. Se utilizó gas de purga con nitrógeno – caudal 50mL por minuto.

20 Cualquier forma de cristal que proporciona un difractograma XRPD, espectro Raman/IR, espectro SSNMR o termograma DSC sustancialmente idénticos a los divulgados en la presente, está comprendida en el alcance de las presentes divulgaciones. Un entendido en la técnica tendrá la habilidad para determinar las identidades sustanciales de los difractogramas, espectros y termogramas.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1: preparación de la forma a

25 En WO 2009/047563 se divulgan tres procesos para la preparación del Compuesto (I) – el Ejemplo 9 y las vías alternativas 1 y 2. La “vía alternativa 1 del Ejemplo 9” incluye una suspensión del Compuesto (I) en acetato de etilo, los otros dos procesos aíslan el Compuesto (I) como un sólido mediante evaporación de fracciones de una columna. Tres lotes históricos del Compuesto (I) de nuestra colección de compuestos se sintetizaron utilizando un procedimiento idéntico a, o sustancialmente similar a uno de estos tres procesos y se analizaron con XRD y los tres se identificaron como una forma semicristalina, designada como Forma A, que tuvo un punto de fusión de 155.2°C (al comienzo).

30 Ejemplo 1: preparación de la forma b

35 Se colocaron aproximadamente 20mg de la Forma A del Compuesto (I) en un vial con una barra agitadora magnética y se agregaron aproximadamente 2mL de acetonitrilo. El vial se selló posteriormente con una tapa y se dejó agitar en una placa agitadora magnética. Después de 3 días, la muestra se retiró de la placa, se quitó la tapa y la suspensión se dejó secar en condiciones ambientales antes de ser analizada mediante XRPD y DSC. Esta forma (Forma B) se determinó como cristalina mediante XRPD. Este material tuvo un punto de fusión de 162.3°C (al comienzo). En la Figura 3.1 se muestra un difractograma en polvo de rayos X de la Forma B preparado mediante este método.

Ejemplo 2: preparación de la forma c

40 Se colocaron aproximadamente 20mg de la Forma A del Compuesto (I) en un vial con una barra magnética y se agregaron aproximadamente 2mL de metanol, el vial se selló posteriormente con una tapa y se dejó agitar en una placa agitadora magnética. Después de 3 días, la muestra se retiró de la placa, se sacó la tapa y la suspensión se dejó secar en condiciones ambientales antes de su análisis mediante XRPD y DSC. Esta forma (Forma C) se determinó como semi-cristalina mediante XRPD. Este material tuvo un punto de fusión de 142.7°C (al comienzo) y un pico a aproximadamente 149.2°C, seguido de una endoterma de fusión con un comienzo de 161.6°C y un pico a 164.5°C.

Ejemplo 3: preparación alternativa de la forma b

50 La Forma A del Compuesto (I) inicialmente producida puede convertirse en la Forma B utilizando el siguiente proceso: el Compuesto (I) se mezcla con 7 a 8 volúmenes relativos de etanol absoluto y la mezcla posteriormente se calienta a 70-75°C bajo reflujo. La mezcla posteriormente se filtra para remover la materia particulada no disuelta y el filtrado se enfría a 60-65°C. Una pequeña cantidad de cuentas preparadas previamente (por ejemplo, un 0.5% en peso de la Forma B del Compuesto (I)) se agrega posteriormente a la mezcla. El fluido que rodea al recipiente de reacción se enfría a -10°C a una tasa de enfriamiento de

5 0.3°C/minuto y posteriormente la mezcla se agita durante otras 8 a 12 horas antes de que el sólido resultante se aísle mediante filtración. Este sólido húmedo se seca posteriormente al vacío a una temperatura de 60 a 65°C para proporcionar Forma B del Compuesto (I). En la Figura 3.2 aparece un difractograma en polvo con rayos X de la Forma B preparada mediante este método. El análisis DSC de la Forma B del Compuesto (I) preparado mediante este método muestra una endotermia de fusión con un comienzo de 168.5°C y un pico a 171.0°C (Figura 7). Para evitar dudas, un “volumen relativo” significa que 1 mL de un líquido se utiliza por 1 g de compuesto.

REIVINDICACIONES

- 5 1. (S)-4-Amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]-pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida, (es decir, Compuesto (I)), en forma cristalina, en la forma de la Forma B donde dicha Forma B tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos tres picos específicos en 2-theta = 12.3°, 15.0° y 19.2°, donde dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta.
2. El Compuesto (I) en forma cristalina, de conformidad con la reivindicación 1, en la forma de la Forma B donde dicha Forma B tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos en 2-theta = 10.0, 12.3, 15.0, 17.1, 19.2 y 24.4°, donde dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta.
- 10 3. El Compuesto (I) en forma cristalina, de conformidad con la reivindicación 1, en la forma de la Forma B donde dicha Forma B tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente igual al que aparece en la Figura 3.1.
4. El Compuesto (I) en forma cristalina, de conformidad con la reivindicación 1, en la forma de la Forma B donde dicha Forma B tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente igual al que aparece en la Figura 3.2.
- 15 5. Una composición farmacéutica que comprende el Compuesto (I) en forma cristalina B, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. El Compuesto (I) en forma cristalina B, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso como un medicamento.
- 20 7. El uso del Compuesto (I) en forma cristalina B, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
8. El Compuesto (I) en forma cristalina B, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 25 9. Una composición farmacéutica que comprende el Compuesto (I) en forma cristalina B como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en asociación con celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.
10. Un comprimido farmacéutico que comprende entre 50 y 500 mg del Compuesto (I) en forma cristalina B como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 30 11. Un comprimido farmacéutico que comprende entre un 0.5 y un 2% en peso de estearato de magnesio, entre un 2 y un 5% en peso de croscarmelosa de sodio, entre un 15 y un 60% en peso del Compuesto (I) en forma cristalina B como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, celulosa microcristalina y manitol donde los pesos relativos de la celulosa microcristalina y manitol en el comprimido están en una relación de entre 3:1 y 1:1 y donde la cantidad del Compuesto (I) en forma cristalina en el comprimido oscila
- 35 entre 50 y 500 mg.

Figura 1: Patrón de difracción en polvo de rayos X - Forma A del Compuesto (I)

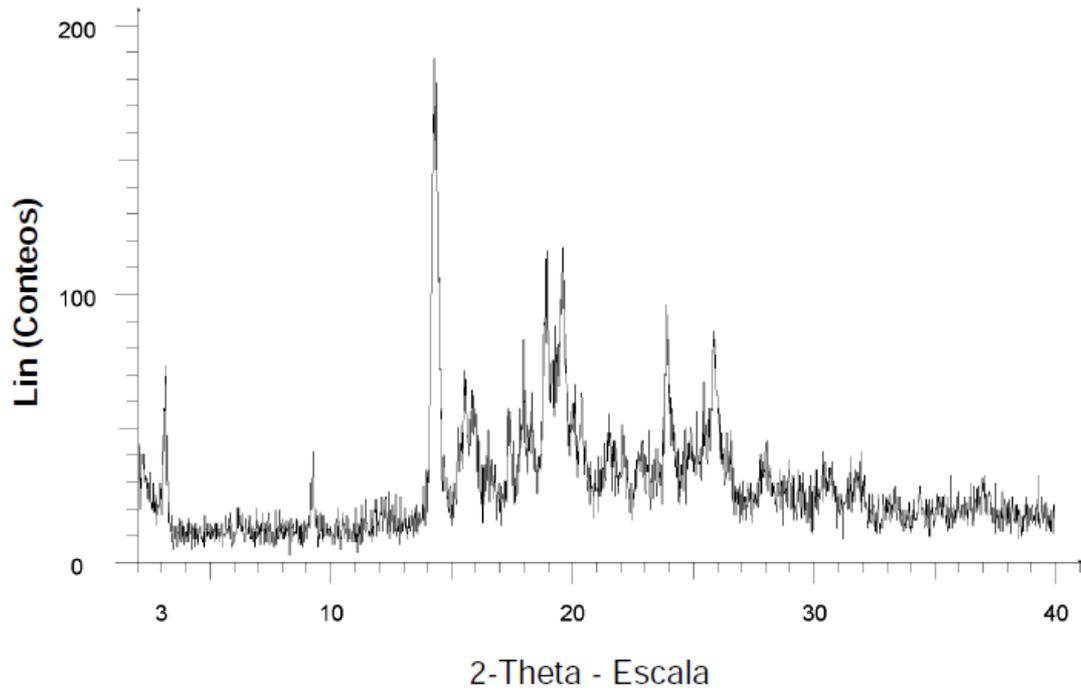


Figura 2: Termograma DSC - Forma A del Compuesto (I)

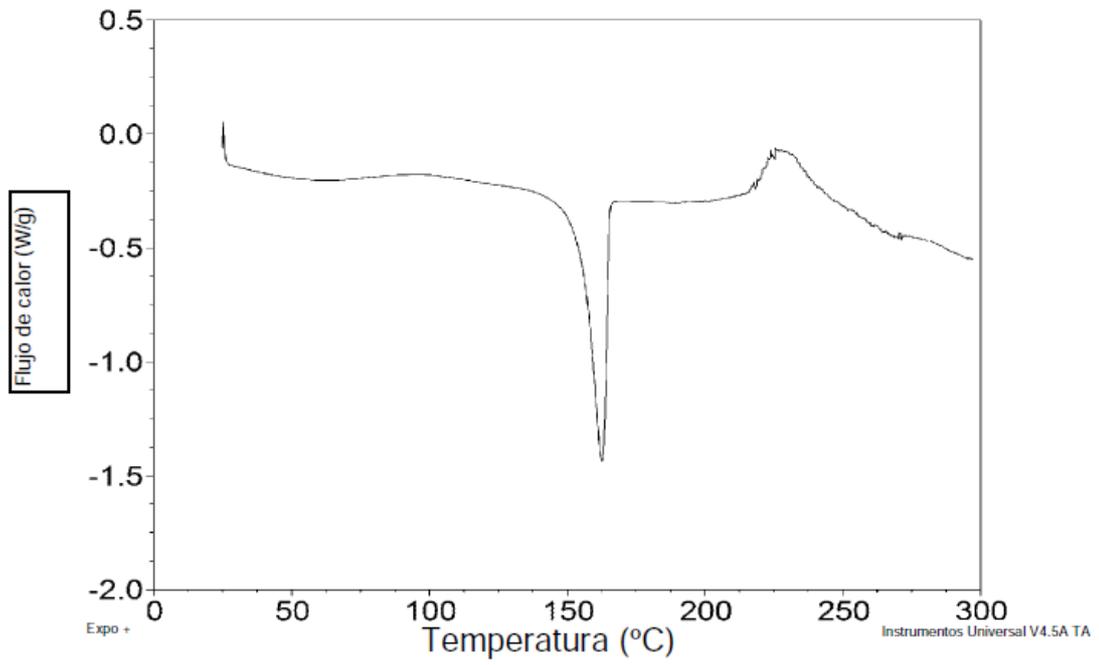


Figura 3.1: Patrón de difracción en polvo de rayos X 1- Forma B del Compuesto (I)

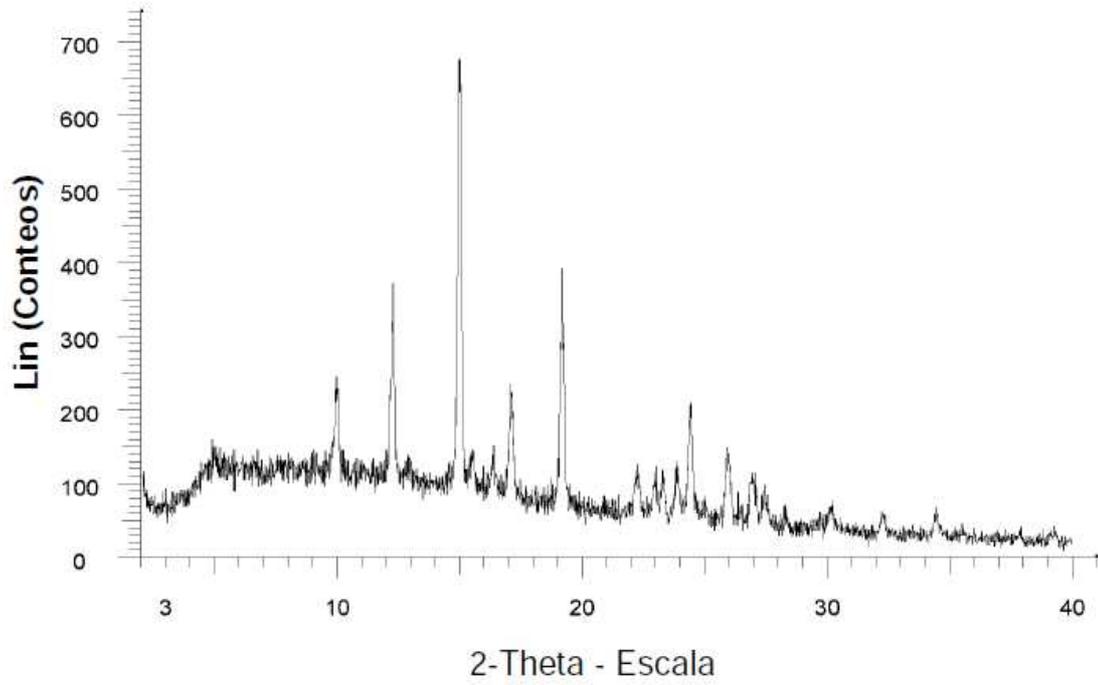


Figura 3.2: Patrón de difracción en polvo de rayos X 2- Forma B del Compuesto (I)

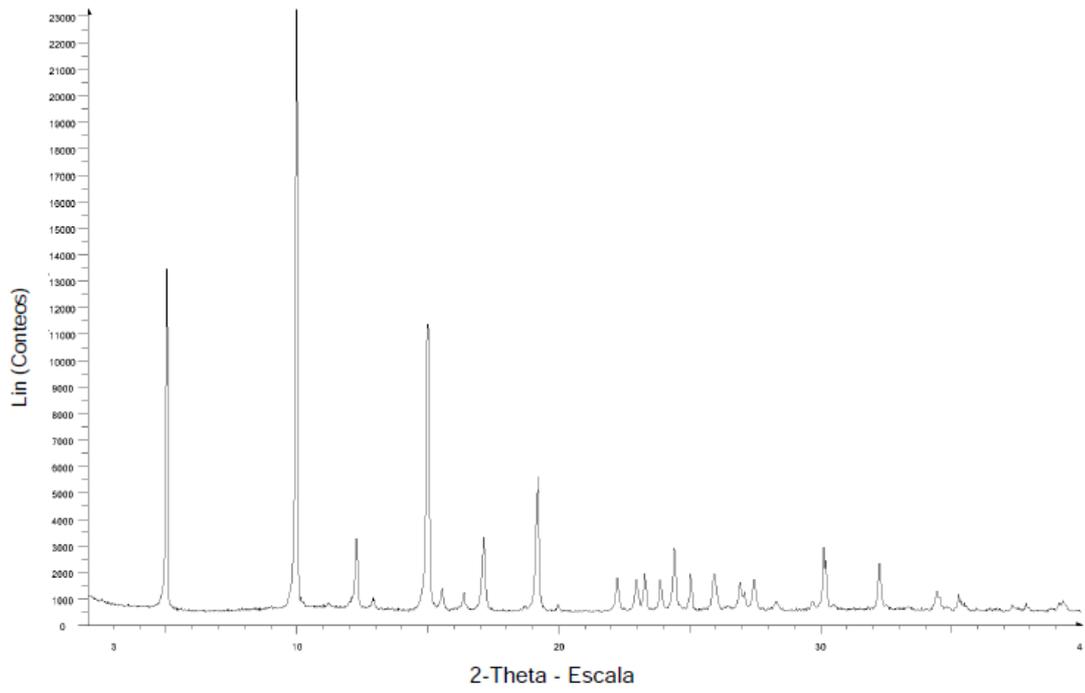


Figura 4: Termograma DSC 1- Forma B del Compuesto (I)

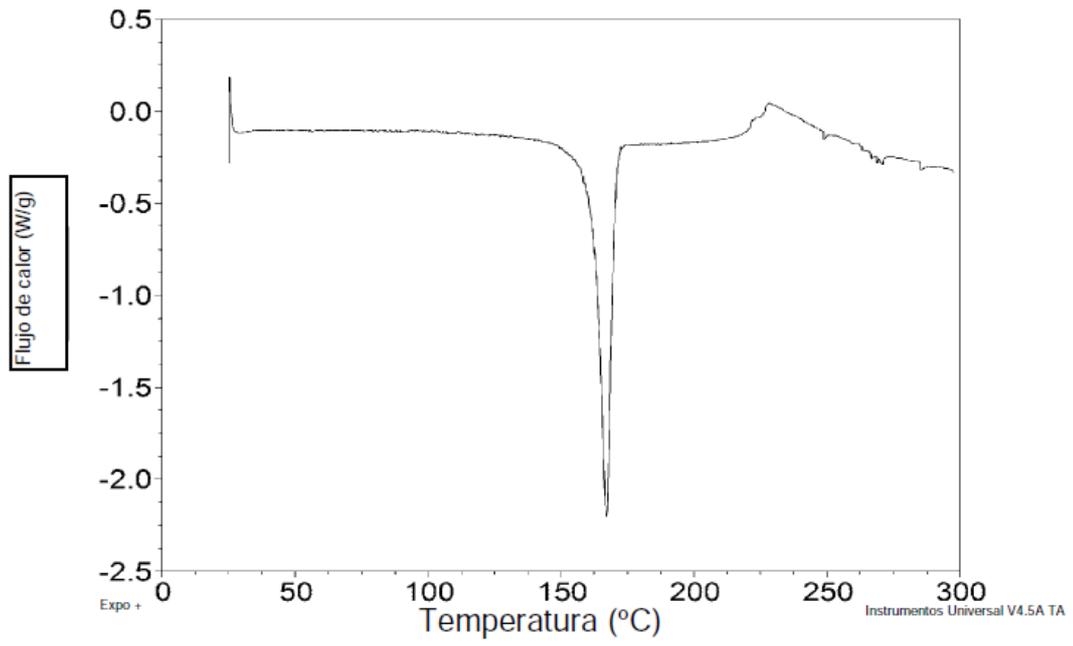


Figura 5: Patrón de difracción en polvo de rayos X - Forma C del Compuesto (I)

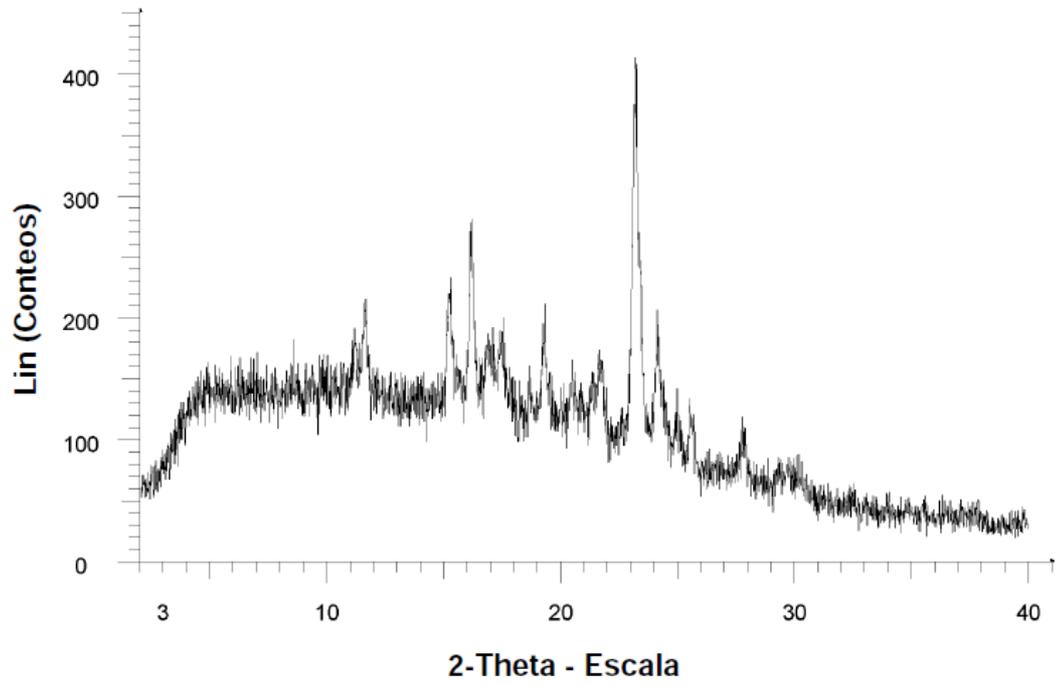


Figura 6: Termograma DSC - Forma C del Compuesto (I)

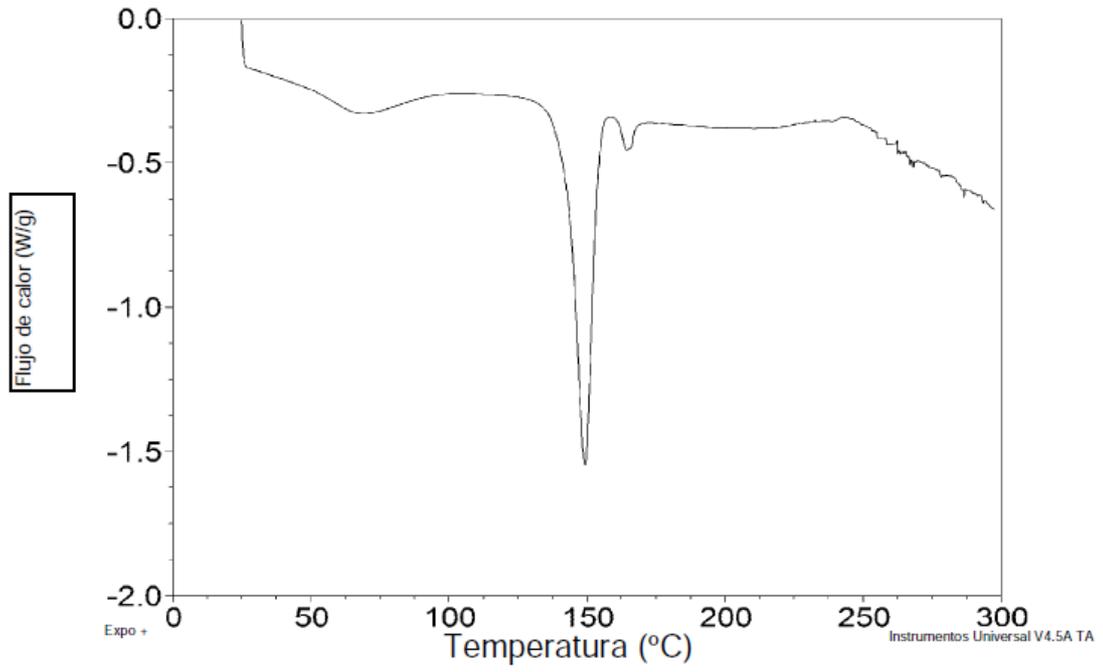


Figura 7: Termograma DSC 2- Forma B del Compuesto (I)

