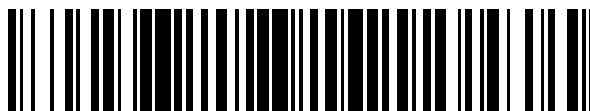


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 146**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2010 PCT/EP2010/055463**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.11.2010 WO10125004**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2010 E 10715240 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2424868**

54 Título: **Sales del inhibidor de cdk**

30 Prioridad:

29.04.2009 EP 09159030

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

21.03.2018

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
Viale Pasteur, 10 P.O. Box 11
20014 Nerviano (MI) , IT**

72 Inventor/es:

**ZAMPIERI, MASSIMO;
AIROLDI, ANNALISA;
FORNARETTO, MARIA GIOIA y
BRASCA, MARIA GABRIELLA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 660 146 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

Salas del inhibidor de cdk

5 La presente invención se refiere a nuevas sales cristalinas, solubles en agua, de un inhibidor de cdk, a un proceso para su preparación, a hidratos y polimorfos de nuevas formas de sal de ese tipo, a su utilidad en terapia y a las composiciones farmacéuticas que las contienen.

10 Es bien conocido que la progresión a través del ciclo celular está gobernada por una serie de controles de punto de regulación, referidos de otra manera como puntos de restricción, que están regulados por una familia de enzimas conocidas como quinasas dependientes de ciclina (cdk). A su vez, las cdk se autorregulan en muchos niveles, como, por ejemplo, en la unión a ciclinas.

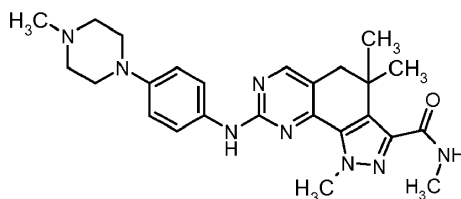
15 La activación e inactivación coordinada de diferentes complejos ciclina/cdk es necesaria para la progresión normal del ciclo celular. Las transiciones críticas, tanto de G1-S como G2-M se controlan por la activación de diferentes actividades ciclina/cdk. En G1, se piensa que tanto la ciclina D/cdk4 como la ciclina E/cdk2 median en el inicio de la fase S. La progresión a través de la fase S requiere de la actividad de ciclina A/cdk2, mientras que la activación de la ciclina A/cdc2 (cdk1) y la ciclina B/cdc2 se requieren para el inicio de la mitosis. Para una referencia general a ciclinas y quinasas dependientes de ciclina, ver, por ejemplo, Kevin R. Webster y otros, in Exp. Opin. Invest. Drugs, 1998, Vol. 7(6), 865-20 887.

25 Los controles del punto de regulación son defectuosos en las células tumorales debido, en parte, a la desregulación de la actividad de cdk. Por ejemplo, se ha observado la expresión alterada de la ciclina E y las cdk en células tumorales, y se ha demostrado que la delección del gen p27 KIP del inhibidor de cdk en ratones resulta en una mayor incidencia de cáncer.

30 La evidencia incrementada apoya la idea de que las cdk son enzimas limitantes de la velocidad en la progresión del ciclo celular y, como tales, representan objetivos moleculares para la intervención terapéutica. En particular, la inhibición directa de la actividad cdk/ciclina quinasa debe ser útil para restringir la proliferación desregulada de una célula tumoral.

35 Se ha demostrado que algunas pirazoloquinazolininas son inhibidores potentes de las enzimas quinasas dependientes de ciclina, particularmente de cdk2. Uno de estos compuestos se encuentra actualmente en desarrollo como agente anticancerígeno. Se entiende que los inhibidores de las Cdk bloquean el paso de las células desde la fase G2/M del ciclo celular.

Es un objetivo de la invención proporcionar, en un primer aspecto, una sal del *compuesto 125* que tiene la siguiente fórmula:



40 En la presente descripción, a menos que se especifique de cualquier otra manera, el *compuesto 125* es la metilamida del ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazoloquinazolina-3-carboxílico. Puede prepararse como se describe en la solicitud de patente internacional núm. WO 2004104007 publicada el 02.12.2004, y está dotada de la actividad inhibidora de la proteína quinasa y, por lo tanto, es de utilidad en la terapia como agente antitumoral. En particular, la preparación preferida del *compuesto 125* es la que se describe en el ejemplo 58 de la 45 solicitud de patente internacional anteriormente mencionada.

La solicitud de patente internacional núm. WO2007090794 publicada el 16.8.2007 describe y reivindica una combinación sinérgica específica de dicho compuesto con otros agentes antitumorales.

50 El *compuesto 125* es un compuesto escasamente soluble en agua, que muestra una solubilidad acuosa de menos de 0,1 mg/mL. La solubilidad del *compuesto 125* en la solución de dextrosa al 5% es inferior que 0,1 mg/mL, aproximadamente 0,8 mg/mL en polisorbato 80 acuoso al 10%, aproximadamente 8 mg/mL en polietilenglicol 400 acuoso al 50% y aproximadamente 10 mg/mL o superior cuando se formula como sal de HCl in situ.

55 Además, la base libre es ligeramente higroscópica ya que muestra una absorción máxima de aproximadamente 2% de agua a 90% de humedad relativa (RH) a 25°C.

60 La base libre obtenida inicialmente se convirtió en la sal de triclorhidrato para mejorar la solubilidad del compuesto y permitir la formulación del fármaco como solución acuosa (solubilidad de aproximadamente 10 mg/mL en solución de

dextrosa al 5%) para una evaluación farmacológica y toxicológica temprana (como se describió en el ejemplo 59 de la solicitud de patente internacional anteriormente mencionada).

5 A pesar de que resolvió el problema del enfoque de la formulación temprana, la sal de triclorhidrato obtenida era un sólido higroscópico amorfo, por lo tanto, no adecuado para el desarrollo de una formulación oral.

10 La absorción de humedad es una preocupación importante para los polvos farmacéuticos. Se ha demostrado que la humedad tiene un impacto significativo, por ejemplo, en las propiedades físicas, químicas y de fabricación de fármacos, excipientes y formulaciones. Es un factor clave, además, en la toma de decisiones relacionadas con el envasado, el almacenamiento, la manipulación y la vida útil, y un desarrollo exitoso requiere de una sólida comprensión de las propiedades higroscópicas.

15 Por ejemplo, la conversión de una forma anhidra a una forma hidratada puede observarse cuando la humedad relativa excede un nivel crítico y el contenido de humedad aumenta rápidamente en el sólido. Esto no solo tiene un impacto en las propiedades físicas y farmacéuticas del medicamento per se, sino también en su perspectiva biofarmacéutica. Además, es bien conocido, que las formas hidratadas usualmente tienden a ser menos solubles con respecto a una forma anhidra homóloga, con un potencial efecto perjudicial también sobre las propiedades de velocidad de disolución del compuesto activo per se y sobre su perfil de absorción a través del tracto gastrointestinal. De la misma manera, puede observarse la conversión de una forma cristalina a una amorfa en presencia de humedad, con posibles desventajas en términos de estabilidad física. La sustancia farmacológica activa amorfa, si es delicuescente, puede, por ejemplo, absorber cantidades relativamente grandes de agua de la atmósfera hasta su disolución, mientras que su estabilidad química puede verse afectada ya que la estructura amorfa, siendo termodinámicamente activa, es más propensa a la degradación química y a la interacción química con otras especies químicas. Así, el rendimiento y la eficacia de la formulación y el ingrediente activo pueden cambiar significativamente.

25 En consecuencia, existe una necesidad en la terapia de una sal hidrosoluble del *compuesto 125* dotado de una higroscopicidad inferior y buenas propiedades biofarmacéuticas reproducibles para permitir una administración oral más segura y eficaz.

30 Los presentes inventores han resuelto el problema técnico anteriormente descrito proporcionando sales novedosas, así como nuevas formas cristalinas de sales del *compuesto 125* que tienen propiedades fisicoquímicas mejoradas. De hecho, las nuevas sales son sólidos cristalinos, menos higroscópicos, de disolución rápida, con alta solubilidad en agua y que presentan importantes ventajas en la manipulación, el almacenamiento y las formulaciones, etc., además de poseer todas las otras ventajas, en particular ventajas terapéuticas, exhibidas por la forma conocida de base libre amorfa y sal de triclorhidrato.

35 Sorprendentemente, se encontraron nuevas formas salinas y de base libre del *compuesto 125* y se demostraron que eran cristalinas. La propiedad de ser polvos cristalinos hace que estas formas sean particularmente adecuadas para el desarrollo farmacéutico.

40 Breve descripción de los dibujos

La invención se ilustra, además, mediante la referencia a los dibujos adjuntos descritos más abajo.

45 Figura 1 muestra los difractogramas de rayos X de la base libre del *compuesto 125* y sus sales cristalinas que informan ángulos 2-theta (grados) en el eje x mientras que la intensidad (CPS) se informa en el eje y. En particular, los espectros se refieren a la base libre del *compuesto 125* forma I (A) y a las siguientes sales: sales de triclorhidrato forma I (B), L - malato forma I (C), glicolato forma I (D), malonato forma I (E).

50 Figura 2 muestra los difractogramas de rayos X de la base libre del *compuesto 125* forma I (A) y las siguientes sales: sales de maleato forma II (B), succinato forma I (C), adipato forma I (D).

55 Figura 3 muestra los difractogramas de rayos X de la base libre del *compuesto 125* forma I (A) y las sales siguientes: sales de diclorhidrato forma I (B), L - lactato forma I (C), mesilato forma I (D), fosfato forma I (E), fumarato semicristalino forma I (F).

Figura 4 muestra los difractogramas de rayos X de la base libre del *compuesto 125* forma I (A) y las sales siguientes: sales de triclorhidrato de I (B), diclorhidrato forma I (C), clorhidrato forma I (D).

60 Figura 5 muestra los difractogramas de rayos X de la sal de maleato del *compuesto 125* forma I (A) en la relación molar de 0,5:1 entre la base libre y el contraión, la sal de maleato del *compuesto 125* forma II (B) en la relación molar 2:1 entre base libre y contraión, la sal de maleato del *compuesto 125*, forma I (C) en la relación molar 2:1 entre base libre y contraión, y la sal de maleato del *compuesto 125*, forma III (D) en la relación molar 1: 1 entre la base libre y contraión.

65 Figura 6 muestra los difractogramas de rayos X de la sal de glicolato del *compuesto 125*, forma I.

- Figura 7 muestra los difractogramas de rayos X de la sal de malonato del *compuesto 125*, forma I.
- Figura 8 muestra los difractogramas de rayos X de la sal de triclorhidrato del *compuesto 125*, forma I.
- 5 Figura 9 muestra los difractogramas de rayos X de la sal de diclorhidrato del *compuesto 125*, forma I.
- Figura 10 muestra los difractogramas de rayos X de la sal de clorhidrato del *compuesto 125*, forma I.
- 10 Figura 11 muestra los difractogramas de rayos X de la sal de maleato del *compuesto 125*, forma I e una relación molar de 1:1 entre la base libre y el contraión.
- Figura 12 muestra los difractogramas de rayos X de la sal de maleato del *compuesto 125*, forma II en la relación molar de 1:1 molar ratio entre la base libre y el contraión.
- 15 Figura 13 muestra los difractogramas de rayos X de la sal de maleato del *compuesto 125*, forma III en la relación molar de 1:1 molar ratio entre la base libre y el contraión.
- Figura 14 muestra los difractogramas de rayos X de la base libre del *compuesto 125*, forma I.
- 20 Figura 15 muestra los difractogramas de rayos X de la base libre del *compuesto 125*, forma II obtenida mediante la precipitación de una sal del *compuesto 125* disuelta en la solución tampón a pH 6.8.
- Figura 16 muestra los termogramas de DSC de la base libre del *compuesto 125* forma I (A) y las sales siguientes: malonato forma I (B), fosfato forma I (C), mesilato forma I (D), fumarato semicristalino forma I (E), L - malato forma I (F). El termograma informa la temperatura (°C) en el eje x mientras que el flujo de calor (mW) se informa en el eje y.
- 25 Figura 17 muestra los termogramas de DSC de la base libre del *compuesto 125* forma I (A) y las sales siguientes: sales de glicolato forma I (B), adipato forma I (C), L - lactato forma I (D), succinato forma I (E) y maleato forma II (F).
- 30 Figura 18 muestra los termogramas de DSC del triclorhidrato del *compuesto 125* forma I (A), diclorhidrato forma I (B) y clorhidrato forma I (C).
- Figura 19 informa los termogramas de DSC de las sales del *compuesto 125* L - lactato forma I (A), succinato forma I (B) y adipato forma I (C) sometidas a secado adicional como se describe en el ejemplo 6.
- 35 Figura 20 informa un termograma de DSC típico de la sal de maleato del *compuesto 125*.
- Figura 21 informa un termograma de TGA de la sal de maleato (A) del *compuesto 125* y un termograma de TGA de la sal de maleato del *compuesto 125* sometido, por ejemplo, al equilibrio por medio de, por ejemplo, una prueba de higroscopicidad (DVS) similar al proceso descrito en el ejemplo 8. El termograma TGA informa la temperatura (°C) en el eje x mientras que el peso porcentual (%) se informa en el eje y.
- 40
- En un primer aspecto, la presente invención se refiere a nuevas sales del *compuesto 125* y sus formas cristalinas seleccionadas de la sal de maleato, malonato y glicolato.
- 45
- Se encontró que estas sales eran cristalinas y que estas formas son particularmente adecuadas para el desarrollo farmacéutico.
- 50
- Tales sales del *compuesto 125* pueden obtenerse mediante métodos de analogía conocidos por medio de la adición molar deseada de disolvente o soluciones acuosas del contraión a la base libre disuelta en un disolvente adecuado. Tal disolvente es preferentemente un disolvente orgánico, en particular anhidro, elegido preferentemente entre metanol, etanol, diclorometano y sus mezclas. Si es necesario, puede favorecerse la precipitación o la cristalización de la sal obtenida por adición o reelaboración en un disolvente apolar anhidro, por ejemplo, dietiléter, n-hexano o ciclohexano.
- 55
- De acuerdo con la presente invención, la definición de sales comprende, además, hidratos y polimorfos de estos. La presente invención en particular se refiere a nuevas formas cristalinas e hidratos de la sal de maleato del *compuesto 125*.
- 60
- El término "hidratos" como se usa en la presente descripción, significa compuestos formados por solvatación, en donde el disolvente es agua.
- 65
- Un objetivo adicional de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende cualquier sal del *compuesto 125* como se definió anteriormente o una forma cristalina o hidrato de la sal de maleato del *compuesto 125*, como ingrediente activo y un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o portador.
- Un objetivo adicional de la invención es proporcionar cualquier sal del *compuesto 125* como se definió anteriormente o

una forma cristalina o hidrato de la sal de maleato del *compuesto 125*, para su uso como medicamento, en particular como un inhibidor de CDK.

5 La presente invención describe, además, un método para tratar un mamífero, que incluye un ser humano, que necesita inhibición de CDK, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier sal del *compuesto 125* como se definió anteriormente o una forma cristalina o hidrato de la sal de maleato del *compuesto 125*. Además, la presente invención se refiere a cualquier sal del *compuesto 125* como se definió anteriormente o una forma cristalina o hidrato de la sal de maleato del *compuesto 125*, para su uso en un método de tratamiento de un mamífero, que comprende un ser humano, que padece un estado de enfermedad tratable por inhibición de CDK, que significa trastornos proliferativos celulares tales como cáncer, infecciones virales, enfermedades autoinmunes y trastornos neurodegenerativos. En consecuencia, cualquier sal del *compuesto 125* como se definió anteriormente, una forma cristalina o hidrato de la sal de maleato del *compuesto 125*, solo o en asociación con otros agentes terapéuticos, es útil para tratar un mamífero, que comprende seres humanos, que padecen una enfermedad que puede tratarse por inhibición de CDK, o en la preparación de un medicamento para tal tratamiento.

15 Por lo tanto, la presente invención describe además el uso de cualquier sal del *compuesto 125* como se definió anteriormente o de una forma cristalina o hidrato del compuesto sal de maleato del *compuesto 125*, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado de enfermedad tratable por la inhibición de CDK.

20 El término "estado de enfermedad tratable" significa que el tratamiento de acuerdo con la invención proporciona la remisión del estado de enfermedad o al menos se mejoran las afecciones y la calidad de vida del mamífero bajo tratamiento.

25 Ejemplos de tales estados de enfermedad son en particular diferentes cánceres que pueden incluir todos los tipos de carcinomas, tumores hematopoyéticos de linaje mielóide o linfóide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, mesotelioma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma y sarcoma de Kaposi, pero también enfermedades proliferativas celulares tales como la hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociadas con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis, estenosis posquirúrgica y reestenosis, rechazo del trasplante de órganos y enfermedad del huésped frente al injerto.

30 La dosis efectiva de las sales del *compuesto 125* puede variar de acuerdo con la enfermedad, la gravedad del trastorno y las afecciones del paciente a tratar. Por lo tanto, el médico, como siempre, debe establecer la dosis óptima para cada paciente. De cualquier manera, el intervalo de dosificación efectiva puede ser de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, preferentemente de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 150 mg/día (calculado como base libre), ya sea como una o múltiples dosificaciones divididas diariamente.

35 Una sal del *compuesto 125* como se definió anteriormente, una forma cristalina o hidrato de la sal de maleato del *compuesto 125*, o una forma cristalina del *compuesto 125* como base libre, se absorbe fácilmente por vía oral, por lo tanto, se administra preferentemente por vía oral.

Basta decir que los compuestos de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía de administración, por ejemplo, por vía parenteral, tópica, rectal y nasal.

45 Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a las sales de maleato, malonato y glicolato del *compuesto 125*.

La sal más preferida del *compuesto 125* es maleato.

50 Como se indicó anteriormente, la presente invención se refiere, además, a nuevas formas cristalinas e hidratos de sales del *compuesto 125*.

55 Como aspecto adicional, se ha encontrado que la sal de maleato del *compuesto 125* puede obtenerse como un sólido cristalino en tres formas cristalinas diferentes denominadas Forma I, Forma II y Forma III.

60 La Forma I es una forma de cristal de alto punto de fusión de la sal de maleato del *compuesto 125* que se caracteriza como una forma hidratada que muestra adsorción reversible de aproximadamente 1 mol de agua en condiciones ambientales (por ejemplo, 25°C/60% de RH) y experimenta la conversión a la Forma III mediante el efecto de la exposición a condiciones de temperatura y/o humedad acentuadas (por ejemplo, almacenamiento a 40°C/75% de RH).

La absorción total de aproximadamente 3,0±3,5% a 25°C y 90% de humedad relativa (RH) es reversible al disminuir la RH a aproximadamente 20% a la misma temperatura.

65 La Forma II es una forma de cristal de alto punto de fusión del *compuesto 125* que muestra la propiedad de retener cantidades no estequiométricas de disolventes en la red cristalina (por ejemplo, alcoholes tales como etanol, butanol,

ES 2 660 146 T3

propanol) y se convierte en la Forma I o III mediante el efecto de las condiciones de secado o exposición a condiciones de temperatura y humedad acentuadas (por ejemplo, almacenamiento a 40°C/75% de RH).

5 La Forma III es una forma de cristal de alto punto de fusión de la sal de maleato del *compuesto 125* que se caracteriza como una forma hidratada que muestra adsorción reversible de aproximadamente 1 mol de agua en condiciones ambientales (por ejemplo, 25°C/60% de RH). La absorción de aproximadamente 3,0±3,5% a 25°C y 90% de humedad relativa (RH) es reversible al disminuir la RH a aproximadamente 20% a la misma temperatura.

10 Como un aspecto adicional, se ha encontrado que la sal de maleato del *compuesto 125* puede obtenerse como un sólido cristalino en las relaciones molares de 0,5:1, 1:1 y 2:1.

La sal de glicolato del *compuesto 125* y la sal de malonato del *compuesto 125* son ligeramente higroscópicas, mostrando ambas una absorción de agua reversible de aproximadamente 2,5% a 25°C/90% de RH.

15 Las sales del *compuesto 125* muestran buena solubilidad, en particular, la solubilidad de las sales de maleato, malonato y glicolato en una solución de dextrosa al 0,5% es de aproximadamente 10 mg/mL o superior.

20 Además de la ventaja de exhibir alta solubilidad en agua, las sales del *compuesto 125*, en particular, las sales de maleato, malonato, glicolato, son también particularmente adecuadas para que se fabriquen reproduciblemente en una relación de ácido/base clara.

Este hallazgo hace que estas sales sean particularmente adecuadas para su uso en las formulaciones líquidas para formulaciones tanto orales, así como intravenosas.

25 Tabla 1 - Descripción de las propiedades de estado sólido de las sales y formas de base libre del *compuesto 125*.

	<i>Compuesto 125</i> Sal (*)	Forma crsitalina	Figura PXR	Tabla PXR	Picos significativos PXR (2-zeta, grado) (**)	Figura de DSC
30	Maleato	I	11	7	5,3, 6,0, 11,9, 12,7, 13,5, 14,5, 17,9, 19,4, 20,9, 22,9, 23,2, 24,7	20
35	Maleato	II	2B, 12	8	4,8, 9,6, 11,6, 15,7, 16,0, 16,7, 19,3, 20,9, 21,3, 22,1, 23,3, 27,7,	17F
40	Maleato	III	5D, 13	9	6,0, 11,8, 12,3, 13,3, 14,3, 16,3, 17,8, 20,8, 22,8, 24,3, 26,4, 27,6	20
45	Malonato	I	1E, 7	3	11,5, 12,4, 14,3, 15,8, 18,8, 20,9, 21,8, 22,7, 23,0, 24,8	16B
50	Glicolato	I	1D, 6	2	6,6, 11,8, 12,2, 12,7, 16,1, 17,5, 19,4, 21,9, 23,6, 23,9, 25,9, 27,8	17B
55	Triclorhidrato	I	1B, 4B, 8	4	7,7, 8,2, 10,6, 11,1, 17,6, 22,1, 23,2, 24,4, 25,1, 26,4, 28,1, 31,9	18A
60	Diclorhidrato	I	4C, 9	5	7,7, 8,1, 11,0, 22,1, 26,4, 25,1, 31,8, 24,3, 28,1, 10,6, 17,6, 23,0	18B
65	Clorhidrato	I	4D, 10	6	4,6, 5,2, 5,4, 8,1, 8,4, 9,4, 10,2, 10,6, 14,6, 21,0, 23,5, 24,9	18C
	Base libre	I	1A, 2A, 3A, 4A, 14	10	5,6, 9,3, 10,9, 11,4, 14,4, 14,5, 17,3, 19,3, 19,6, 21,8, 22,4, 25,5	16A, 17A
	Base libre	II	15	11	6,1, 10,3, 11,4, 11,9, 12,6, 14,5, 18,5, 18,9, 20,3, 23,0, 24,8, 25,7	No disponible

(Continuación)

Nota (*): si no se especifica de forma diferente, las sales descritas están destinadas a la relación molar de 1: 1 entre base libre y contraión,

5 Nota (**): los picos de PXRD informados se han seleccionado de acuerdo con su mayor intensidad en comparación con el conjunto de datos completo,

10 En una modalidad preferida, la forma I de la sal de maleato esencialmente pura del *compuesto* 125 en la relación molar 1:1 entre la base libre y el contraión, se muestra en el diagrama de difracción de rayos X indicado en la Figura 11.

Se da una alta preferencia, además, a la forma I de la sal de maleato del *compuesto* 125 en la relación molar 1:1 entre la base libre y el contraión, que muestra un diagrama de difracción de rayos X del tipo mostrado en la Figura 11, con intensidades de pico significativas a aproximadamente los valores de 2-theta (grados) descritos en la tabla 1.

15 En las muestras que están libres de materiales adicionales (otras formas cristalinas, excipientes), sería posible observar picos de difracción a aproximadamente los valores 2-theta (grados) descritos en la tabla 7.

20 En otra modalidad preferida, la forma II de la sal de maleato esencialmente pura del *compuesto* 125 en la relación molar 1:1 entre la base libre y el contraión, se muestra en el diagrama de difracción de rayos X indicado en la Figura 12.

Se da una alta preferencia, además, a la forma II de la sal de maleato del *compuesto* 125 en la relación molar 1:1 entre la base libre y el contraión, que muestra un diagrama de difracción de rayos X del tipo mostrado en la Figura 12, con intensidades de pico a los valores de 2-theta (grados) descritos en la tabla 1.

25 En las muestras que están libres de materiales adicionales (otras formas cristalinas, excipientes), sería posible observar picos de difracción a aproximadamente los valores 2-theta descritos en la tabla 8.

30 En otra modalidad preferida, la forma III de la sal de maleato esencialmente pura del *compuesto* 125 en la relación molar 1:1 entre la base libre y el contraión, se muestra en el diagrama de difracción de rayos X indicado en la Figura 13.

Se da una alta preferencia, además, a la forma III de la sal de maleato del *compuesto* 125 en la relación molar 1:1 entre la base libre y el contraión, que muestra un diagrama de difracción de rayos X del tipo mostrado en la Figura 13, con intensidades de pico a los valores de 2-theta (grados) descritos en la tabla 1.

35 En las muestras que están libres de materiales adicionales (otras formas cristalinas, excipientes), sería posible observar picos de difracción a aproximadamente los valores 2-theta (grados) descritos en la tabla 9.

40 En otra modalidad preferida, la forma I de la sal glicolato esencialmente pura del *compuesto* 125 muestra en la relación molar 1:1 entre la base libre y el contraión, el diagrama de difracción de rayos X indicado en la Figura 6.

Se da una alta preferencia, además, a la forma I de la sal de glicolato del *compuesto* 125 en la relación molar 1:1 entre la base libre y el contraión, que muestra un diagrama de difracción de rayos X del tipo mostrado en la Figura 6, con intensidades de pico a los valores de 2-theta (grados) descritos en la tabla 1.

45 En las muestras que están libres de materiales adicionales (otras formas cristalinas, excipientes), sería posible observar picos de difracción a aproximadamente los valores 2-theta (grados) descritos en la tabla 2.

50 En otra modalidad preferida, la forma I de la sal malonato esencialmente pura del *compuesto* 125 en la relación molar 1:1 entre la base libre y el contraión, muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en la Figura 7.

Se da una alta preferencia, además, a la forma I de la sal de maleato del *compuesto* 125 en la relación molar 1:1 entre la base libre y el contraión, que muestra un diagrama de difracción de rayos X del tipo mostrado en la Figura 7, con intensidades de pico a los valores de 2-theta (grados) descritos en la tabla 1.

55 En las muestras que están libres de materiales adicionales (otras formas cristalinas, excipientes), sería posible observar picos de difracción a aproximadamente los valores 2-theta (grados) descritos en la tabla 3.

60 La forma I de la sal de triclorhidrato del *compuesto* 125 muestra un diagrama de difracción de rayos X del tipo mostrado en la Figura 8, con intensidades de pico en los valores de 2-theta (grados) descritos en la tabla 1.

En las muestras que están libres de materiales adicionales (otras formas cristalinas, excipientes), sería posible observar picos de difracción a aproximadamente los valores 2-theta (grados) descritos en la tabla 4.

65 La forma I de la sal de diclorhidrato esencialmente pura del *compuesto* 125 muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en la Figura 9.

- La forma I de la sal de diclorhidrato del *compuesto 125* muestra un diagrama de difracción de rayos X del tipo mostrado en la Figura 9, con intensidades de pico en los valores de 2-theta (grados) descritos en la tabla 1.
- 5 En las muestras que están libres de materiales adicionales (otras formas cristalinas, excipientes), sería posible observar picos de difracción a aproximadamente los valores 2-theta (grados) descritos en la tabla 5 más abajo.
- La forma I de la sal de clorhidrato esencialmente pura del *compuesto 125* muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en la Figura 10.
- 10 La forma I de la sal de clorhidrato del *compuesto 125* muestra un diagrama de difracción de rayos X del tipo mostrado en la Figura 10, con intensidades de pico en los valores de 2-theta (grados) descritos en la tabla 1.
- 15 En las muestras que están libres de materiales adicionales (otras formas cristalinas, excipientes), sería posible observar picos de difracción a aproximadamente los valores 2-theta (grados) descritos en la tabla 6 más abajo.
- La forma I de la base libre esencialmente pura del *compuesto 125* muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en la Figura 14.
- 20 La forma I de la base libre del *compuesto 125* muestra un diagrama de difracción de rayos X del tipo mostrado en la Figura 14, con intensidades de pico en los valores de 2-theta (grados) descritos en la tabla 1.
- En las muestras que están libres de materiales adicionales (otras formas cristalinas, excipientes), sería posible observar picos de difracción a aproximadamente los valores 2-theta (grados) descritos en la tabla 10 más abajo.
- 25 La forma II de la base libre del *compuesto 125* esencialmente pura muestra el diagrama de difracción de rayos X indicado en la Figura 15.
- La forma I de la base libre del *compuesto 125* muestra un diagrama de difracción de rayos X del tipo mostrado en la Figura 15, con intensidades de pico en los valores 2-theta (grados) descritos en la tabla 1.
- 30 En las muestras que están libres de materiales adicionales (otras formas cristalinas, excipientes), sería posible observar picos de difracción a aproximadamente los valores 2-theta (grados) descritos en la tabla 11 más abajo.
- 35 Como un aspecto adicional, se ha encontrado que la sal de maleato del *compuesto 125* puede obtenerse como un sólido cristalino en la relación molar de 0,5:1 entre la base libre y el contraión.
- En otra modalidad preferida, la forma I de la sal de maleato esencialmente pura del *compuesto 125* en la relación molar 0,5:1 entre la base libre y el contraión, se muestra en el diagrama de difracción de rayos X codificado como A en la Figura 5.
- 40 Como un aspecto adicional, se ha encontrado que la sal de maleato del *compuesto 125* puede obtenerse como un sólido cristalino en la relación molar de 2:1 entre la base libre y el contraión.
- 45 Se da alta preferencia, además, para la forma I de la sal de maleato esencialmente pura del *compuesto 125* en la relación molar 2:1 entre base libre y contraión, que muestra el diagrama de difracción de rayos X codificado como C en la Figura 5.
- 50 En otra modalidad preferida, la forma II de la sal de maleato esencialmente pura del *compuesto 125* en la relación molar 2:1 entre base libre y contraión, se muestra en el diagrama de difracción de rayos X codificado como B en la Figura 5.
- Esencialmente puro significa que las formas cristalinas de la presente invención tienen una pureza de al menos 90%. Con mayor preferencia, las formas cristalinas de la presente invención tienen una pureza de al menos 95%, y con máxima preferencia de al menos 99% en peso de los cristales de una sal de adición ácida o base libre del *compuesto 125* se presentan en la forma cristalina de acuerdo con la invención.
- 55 Como un aspecto adicional relacionado con la caracterización de estado sólido por medio de DSC, se ha encontrado que las sales de succinato, L-lactato, adipato, fosfato, mesilato, fumarato y L-malato del *compuesto 125*, caracterizadas como materiales cristalinos por medio de PXRD, muestran un perfil de DSC complejo. Tales sales experimentan transiciones térmicas que implican procesos de desolvatación/deshidratación y posterior fusión de las formas desolvatadas/deshidratadas caracterizadas por sus temperaturas máximas de fusión de DSC. Otras transiciones térmicas pueden surgir cuando, por ejemplo, ocurre la degradación.
- 60 Como un aspecto adicional relacionado con la caracterización en estado sólido por medio de DSC, se ha encontrado que el triclorhidrato, diclorhidrato y clorhidrato del *compuesto 125* muestran además un perfil de DSC complejo. Tales sales experimentan transiciones térmicas que implican procesos de desolvatación/deshidratación y características
- 65

posteriores referidas a la fusión con degradación y pérdida de HCl se caracterizaron por sus temperaturas máximas de fusión de DSC. Como un aspecto adicional relacionado con la caracterización en estado sólido por medio de DSC, se ha encontrado que la sal de malonato del *compuesto 125* muestra además un perfil de DSC complejo. Esta sal experimenta transiciones térmicas que implican fusión y posterior degradación y vaporización del contraión, probablemente seguidas por la cristalización de la base libre y su posterior fusión, caracterizándose por sus temperaturas máximas de fusión de DSC.

Se entenderá que los valores de inicio y/o temperatura máxima de DSC pueden variar ligeramente de una máquina a otra, de un método a otro o de una muestra a otra, por lo que los valores citados no deben interpretarse como absolutos. De hecho, las temperaturas observadas dependerán de la velocidad de cambio de temperatura, así como de la técnica de la preparación de la muestra y del instrumento particular empleado. Se estimará y tomará en cuenta que los valores de temperatura obtenidos aplicando dichas condiciones diferentes pueden variar en más o menos aproximadamente 4°C. Los resultados se describen además en la tabla I y el ejemplo 6.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, una composición farmacéutica puede formularse de acuerdo con el método conocido en la técnica en cualquiera de las formas farmacéuticas conocidas en la técnica para la administración a un mamífero, que incluye los seres humanos.

Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende una sal del *compuesto 125* como se define en la presente descripción en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes y elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intramuscular o como un supositorio para la dosificación rectal.

Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales con el uso de excipientes farmacéuticos convencionales bien conocido en la técnica.

Así, las composiciones para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes o conservantes.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de tableta incluyen, por ejemplo, rellenos tales como lactosa, manitol, celulosa microcristalina, carbonato de sodio, almidón pregelatinizado, fosfato de calcio o carbonato de calcio; agentes de granulación y desintegración tales como croscarmelosa sódica, almidón de maíz, crospovidona o almidón de glicolato de sodio; agentes aglutinantes tales como almidón, celulosa microcristalina, povidona, sacarosa; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, polietilenglicoles o talco; deslizantes, tales como dióxido de silicio coloidal; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes, tales como ácido ascórbico.

Formulaciones de las tabletas pueden ser ya sea, sin recubrir o recubiertas, para modificar su desintegración y la posterior absorción del ingrediente activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en ambos casos, con el uso de agentes de recubrimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en la técnica. Las composiciones para uso oral pueden estar en la forma de cápsulas de gelatina duras en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, e incluyen los excipientes mencionados para las formulaciones de tabletas, o como cápsulas de gelatina blandas en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tales como, aceite de cacahuete, parafina líquida, aceite de frijol de soja, aceite de coco, o preferentemente aceite de oliva o cualquier otro vehículo aceptable. Las composiciones para uso oral pueden estar además en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se formula como una dispersión sólida o semisólida farmacéuticamente estable que comprende el ingrediente activo y, por ejemplo, un portador hidrofílico, un derivado de vitamina E soluble en agua como agente antioxidante y opcionalmente otros excipientes. Generalmente, las suspensiones acuosas contienen el ingrediente activo en forma de polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxietileno), o productos de condensación del óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitán.

Las suspensiones acuosas pueden contener además uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo), antioxidantes (tal como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes y agentes edulcorantes (tales como, sacarosa, sacarina o aspartamo). Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión de los ingredientes activos en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite

de coco), o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas pueden contener además un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico.

5 Los agentes edulcorantes, tales como los mencionados anteriormente y agentes saborizantes pueden añadirse para proporcionar una preparación oral agradable al paladar.

Estas composiciones pueden conservarse por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

10 Los polvos de dispersión o liofilizados y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión o solución acuosa mediante la adición de agua, generalmente, contienen el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes.

15 Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ilustran por aquellos ya mencionados anteriormente.

Los excipientes adicionales, tales como los agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes, también pueden encontrarse.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención además pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua.

La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, tal como por ejemplo, parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de estos.

25 Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas de origen natural tales como goma arábica o goma de tragacanto; fosfátidos de origen natural tales como frijol de soya, lecitina, unos ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán), y productos de condensación de dichos ésteres parciales monooleato con óxido de etileno tal como monooleato de polioxietileno sorbitán.

30 Las emulsiones pueden contener además agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.

35 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y pueden contener, además, un agente demulcente, conservante, saborizante y/o colorante. Las composiciones farmacéuticas pueden estar además en forma de suspensión acuosa u oleosa, soluciones, emulsiones o sistemas particulares inyectables estériles, que se pueden formular de acuerdo con los procedimientos conocidos con el uso de uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, que se han mencionado anteriormente.

40 Una preparación inyectable estéril puede ser, además, una suspensión o solución inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en propilenglicol.

Las formulaciones de supositorios pueden prepararse mediante la mezcla del ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco.

45 Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Las formulaciones tópicas, tales como cremas, ungüentos, geles y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, pueden obtenerse, generalmente, formulando un ingrediente activo con un vehículo o diluyente convencional, tópicamente aceptable, con el uso del procedimiento convencional bien conocido en la técnica.

50 Las composiciones para administración por insuflación pueden estar en forma de un polvo finamente dividido que contiene partículas de diámetro promedio de, por ejemplo, 30 μm o mucho menos preferentemente 5 μm o menos y con mayor preferencia entre μm y 1 μm , el polvo en sí comprende ya sea el ingrediente activo solo o diluido con uno o más portadores fisiológicamente aceptables tal como lactosa.

55 El polvo para insuflación se retiene convenientemente en una cápsula que contiene, por ejemplo, 1 a 50 mg de ingrediente activo para su uso con un dispositivo turboinhalador. Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el ingrediente activo como un aerosol que contiene gotitas sólidas o líquidas finamente divididas.

60 Pueden usarse propelentes de aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorados volátiles o hidrocarburos y el dispositivo de aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad exacta de ingrediente activo. Ejemplos de composiciones para uso oral en forma de cápsulas de gelatina dura se describen en el ejemplo 10.

65 **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Las temperaturas se expresan en grados Celsius (°C).

5 A menos que se indique de cualquier otra manera, las reacciones o experimentos tienen lugar a temperatura ambiente.

Abreviaturas:

10 RT: temperatura ambiente
RH: Humedad Relativa
PXR: difracción de rayos X en polvo
DSC: Calorimetría Diferencial de Barrido
DVS: Sorción dinámica de vapor
15 TGA: Análisis termogravimétrico (TGA)

Ejemplo 1: experimentos de formación de la sal *compuesto 125*

20 Una alícuota del *compuesto 125* (aproximadamente 500 mg) se disolvió a temperatura ambiente en 10 mL de una mezcla 1:1 de metanol y diclorometano, obteniéndose una concentración nominal de aproximadamente 50 mg/mL.

25 Se realizaron después varios experimentos de formación de sal mediante la adición de cantidades molares 1:1 de los contraiones a 0,7 ml de la solución de base libre del *compuesto 125* a RT.

30 Se llevaron a cabo los experimentos de cristalización en frío a -30°C con tiempos de reposo de aproximadamente 24-36h.

Los precipitados obtenidos se recogieron mediante la filtración al vacío y se secaron a 40°C al vacío.

35 Cuando no se produjo la cristalización, las soluciones se concentraron por evaporación a RT bajo un flujo de nitrógeno suave para permitir la precipitación.

En algunos casos, se requirió una etapa adicional de recristalización (por ejemplo, el compuesto triturado en dietiléter) para aislar una muestra cristalina o al menos en polvo a partir de un residuo pegajoso.

40 Se permitió el secado a 40°C bajo condiciones de vacío.

La identificación química del *compuesto 125* y el contraión ácido se realizó mediante ¹H NMR (se describe en el ejemplo 9).

Ejemplo 2: Preparación a escala de gramo de las sales de glicolato, maleato y malonato *compuesto 125*

45 La base libre se disolvió a reflujo en etanol absoluto cuando se preparaban las sales de glicolato y maleato mientras se usó el metanol para preparar también la sal de malonato en condiciones de reflujo. Se añadió 1 equivalente del contraión ácido después de la disolución completa de la base libre.

50 Después de una duración apropiada del trabajo en reflujo en el recipiente de reacción, se interrumpió el calentamiento para lograr el enfriamiento espontáneo hasta la RT. Esta fase permitió la precipitación de la sal de glicolato, mientras que las sales de maleato y malonato requirieron, respectivamente, un enfriamiento adicional hasta 0°C y -20°C. Los materiales precipitados se filtraron después, y se secaron durante al menos 24 horas a 40°C al vacío.

Ejemplo 3: preparación del escalado de la sal de maleato *compuesto 125*

55 Una cantidad de la base libre del *compuesto 125* se calentó a reflujo y bajo agitación en etanol absoluto durante 30 minutos, permitiendo la disolución completa del material de partida (concentración de aproximadamente 25g/L).

Después de ese tiempo, se disolvió 1 equivalente de ácido maleico en etanol (concentración de aproximadamente 315 g/L) y se añadió a la solución de base libre.

60 Después de 30 minutos a reflujo para alcanzar la salificación completa, se ralentizó la agitación y se interrumpió el calentamiento.

La mezcla se dejó espontáneamente a temperatura ambiente durante la noche permitiendo la precipitación.

65 El día después de que la suspensión se enfriara a 0°C, se agitó durante 30 minutos a esa temperatura y se filtró después, en un filtro de fibra de vidrio.

Después, el reactor se lavó con las aguas madres y la suspensión obtenida se filtró en el panel existente.

El material obtenido se secó luego a 50°C durante 48 horas.

5

Ejemplo 4: Solubilidad del *compuesto 125* sales y base libre

10

La determinación de la solubilidad de las sales del *compuesto 125* se ha realizado por medio del siguiente procedimiento si no se especifican otras condiciones: cantidades conocidas de las sales del *compuesto 125* o base libre obtenidas por la evaporación de una solución madre de DMSO en una placa de 96 pocillos se le añadieron los medios informados más abajo para alcanzar una concentración objetivo de 10 mg/mL o 20 mg/mL. Las preparaciones obtenidas se agitaron a TA durante 30 minutos, se filtraron y se analizaron por medio de HPLC.

15

Los resultados se informan más abajo; el logro del valor objetivo (10 mg/mL o 20 mg/mL) se especifica mediante la indicación "o superior".

20

Se determinaron los valores de solubilidad de la sal glicolato del *compuesto 125* en diferentes medios acuosos y se encontró que eran los siguientes:

6,2 mg/mL en solución de glucosa al 5%; 10,0 mg/mL o superior en solución tampón pH 1,2 (tampón cloruro) y solución tampón pH 4,5 (tampón acetato); 0,2 mg/mL en solución tampón pH 6,8 (tampón de fosfato).

25

Los valores de solubilidad de la sal de malonato del *compuesto 125* en una solución de glucosa al 5% es 18,4 mg/mL.

Los valores de solubilidad de la sal de triclorhidrato del *compuesto 125* de forma I en una solución de glucosa al 5% es de 10 mg/mL o superior.

30

Los valores de solubilidad de la sal diclorhidrato del *compuesto 125* en una solución de glucosa al 5% es 20 mg/mL o superior.

Se determinaron los valores de solubilidad de la sal de maleato del *compuesto 125* forma III en diferentes medios acuosos y se encontró que eran los siguientes:

35

10,0 mg/mL o superior en solución de glucosa al 5%; aproximadamente 40,0 mg/mL en solución tampón pH 4,5 (tampón de acetato); < 0,1 mg/mL en solución tampón pH 6,8 (tampón fosfato).

40

La determinación de la solubilidad de la sal de maleato del *compuesto 125* forma III en soluciones tampón se realizó mediante la adición de 10 mL del medio a 40 mg del *compuesto 125*. Los frascos se agitaron mecánicamente a 37°C y se protegieron de la luz. Después de 16 horas, las muestras se retiraron y la solubilidad se ensayó por medio de un ensayo de HPLC específico.

45

Se determinaron los valores de solubilidad de la base libre del *compuesto 125* en diferentes medios acuosos y se encontró que eran los siguientes:

solución < 0,1 mg/mL en solución de glucosa al 5%; 7,2 mg/mL en polietilenglicol 400 al 50% en solución de glucosa al 5%; 0,8 mg/mL en polisorbato 80 al 10% en solución de glucosa al 5%; 10 mg/mL cuando se formula como sal de clorhidrato in situ.

Ejemplo 5: Resultados analíticos por medio de la difracción de rayos X en polvo (PXRD)

50

Las sales del *compuesto 125* se caracterizaron por difracción de rayos X en polvo (PXRD) realizada con el uso de un aparato Thermo/ARL XTRA, irradiando las muestras de polvo con una fuente de CuK α (45 kV, 40 mA, 1,8 kW - radiación K α 1, longitud de onda λ = 1,54060 Angstrom) entre 2-theta 5° y 34° a temperatura ambiente.

55

La velocidad de barrido fue de 1,20°/min (etapa de 0,020° con un tiempo de conteo de 1 segundo por etapa).

En los difractogramas de rayos X, los ángulos de difracción 2-theta se trazan en el eje horizontal (eje x) y la intensidad de línea en el eje vertical (eje y).

60

En los párrafos que definen los picos de difracción de rayos X en polvo para las formas cristalinas de las sales y la base libre del *compuesto 125*, el término 'a aproximadamente' se usa en la expresión '...a aproximadamente 2-theta ángulos informados en la tabla...' para indicar que la posición precisa de los picos (es decir, los valores enumerados del ángulo 2-theta) no debe interpretarse como valores absolutos porque, como se apreciará por los expertos en la técnica, la posición exacta de los picos puede variar ligeramente entre una máquina y otra, de una muestra a otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medición utilizadas.

65

Se afirma además, en los párrafos anteriores que las formas cristalinas de las sales y la base libre del *compuesto 125*

- proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvo 'esencialmente' iguales a los patrones de difracción de rayos X en polvo mostrados en la Figura 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15 tienen esencialmente los picos más prominentes en los valores del ángulo 2-theta que se muestran en las tablas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11. Se deberá apreciar que el uso del término 'esencialmente' en este contexto pretende indicar además, que los valores del ángulo 2-theta de los patrones de difracción de rayos X de polvo pueden variar ligeramente de una máquina a otra, de una muestra a otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medición utilizadas, por lo que las posiciones de los picos mostradas en las figuras o citadas en las tablas tampoco deben interpretarse como valores absolutos.
- A este respecto, se conoce en la técnica que puede obtenerse un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de medición (tales como el equipo, la preparación de muestra o la máquina utilizada). En particular, se conoce generalmente que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de la medición y la preparación de la muestra.
- Por ejemplo, las personas expertas en la técnica de la difracción de rayos X se darán cuenta de que la intensidad relativa de los picos puede afectarse, por ejemplo, por granos de tamaño superior a 30 micras y relaciones de aspecto no unitario, que pueden afectar el análisis de muestras.
- La persona con experiencia se dará cuenta también de que la posición de las reflexiones puede afectarse por la altura precisa a la que se encuentra la muestra en el difractómetro y la calibración cero del difractómetro.
- La planaridad superficial de la muestra puede tener además un efecto pequeño.
- Por lo tanto, una persona con experiencia en la técnica apreciará que los datos del patrón de difracción presentados en este documento no deben interpretarse como absolutos (para más información, ver "Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization, Pecharsky y Zavalij, Kluwer Academic Publishers, 2003). Por lo tanto, debe entenderse que la forma cristalina de las sales y la base libre del *compuesto 125* descritas en la presente invención no se limita a los cristales que proporcionan los patrones de difracción de rayos X en polvo idénticos a los patrones de difracción de rayos X en polvo mostrados en la Figura 1 y cualquiera de los cristales que proporciona patrones de difracción de rayos X en polvo esencialmente iguales a los mostrados en la Figura 1 se encuentran dentro del alcance de la presente invención.
- Una persona con experiencia en la técnica de difracción de rayos X en polvo puede juzgar la identidad esencial de los patrones de difracción de rayos X en polvo.
- Generalmente, un error de medición de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos X de polvo es aproximadamente 2-theta = 0,5 grados o menos (o, más adecuadamente, aproximadamente 2-theta = 0,2 grados o menos) y tal grado de error de medición debe tenerse en cuenta al considerar el patrón de difracción de rayos X en polvo de las figuras 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15, y al interpretar las posiciones máximas mencionadas tanto en el texto como en las tablas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11.
- Por lo tanto, cuando se establece, por ejemplo, que las sales y la base libre del *compuesto 125* tienen un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un máximo específico de aproximadamente 2-theta = 22,8 grados (o cualquiera de los otros ángulos mencionados) entonces esto puede interpretarse como 2-theta = 15,2 grados más o menos 0,5 grados, o 2-theta = 15,2 grados más o menos 0,2 grados.
- Las Figuras 1 a 5 informan los difractogramas de rayos X en polvo de las sales del *compuesto 125* aisladas a baja escala como se describe en el ejemplo 1, y de la base libre.
- Los principales picos de difracción de rayos X de la sal de glicolato (forma I), sal de malonato (forma I), sal de maleato (forma I, forma II y forma III) del *compuesto 125* se informan en las Figuras 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13 que informa los ejemplos de difractogramas de rayos X de polvo de las sales del *compuesto 125* obtenidas a una escala mayor de acuerdo con los ejemplos 2, 3 y 4 (sales de glicolato, malonato y maleato).
- La difracción de rayos X principal alcanza picos de ángulos 2-theta de la sal de glicolato (forma I), sal de malonato (forma I), sal de tri-clorhidrato (forma I), sal de di-clorhidrato (forma I), sal de hidrocioruro (forma I), sal de maleato (forma I, forma II y forma III) del *compuesto 125*, base libre (forma I y forma II) del *compuesto 125* se resumen más abajo en las siguientes tablas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11.

ES 2 660 146 T3

Tabla 2 - *Compuesto 125, sal de glicolato*

Posición (grado)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa
6, 6	525, 9	16, 5
9, 7	504, 5	15, 8
10, 6	277, 1	8, 7
10, 9	190, 9	6, 0
11, 8	2122, 7	66, 6
12, 2	1133, 9	35, 6
12, 7	852, 3	26, 7
13, 1	130, 6	4, 1
13, 8	74, 4	2, 3
15, 6	122, 5	3, 8
16, 1	525, 5	16, 5
16, 5	516, 8	16, 2
17, 3	198, 8	6, 2
17, 5	720, 2	22, 6
18, 1	86, 9	2, 7
19, 4	3187, 8	100, 0
20, 1	312, 9	9, 8
20, 4	355, 5	11, 2
20, 7	99, 6	3, 1
21, 0	189, 7	6, 0
21, 2	280, 3	8, 8
21, 9	1167, 1	36, 6
22, 5	386, 5	12, 1
22, 8	240, 3	7, 5
23, 6	1620, 6	50, 8
23, 9	1419, 2	44, 5
25, 9	1221, 0	38, 3
27, 8	859, 2	27, 0
28, 3	164, 6	5, 2
29, 2	152, 9	4, 8
30, 3	196, 2	6, 2
30, 7	203, 4	6, 4
31, 1	107, 6	3, 4
32, 5	156, 7	4, 9
33, 1	167, 6	5, 3

Tabla 3 - *Compuesto* 125, sal de malonato

Posición (grado)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa
5, 9	82, 1	14, 1
7, 8	55, 7	9, 6
10, 9	79, 1	13, 6
11, 5	280, 2	48, 1
12, 4	155, 1	26, 6
13, 9	73, 8	12, 7
14, 3	378, 3	64, 9
14, 6	83, 1	14, 3
15, 3	53, 7	9, 2
15, 8	125, 1	21, 5
16, 1	38, 8	6, 7
16, 4	48, 7	8, 4
17, 3	29, 9	5, 1
18, 2	32, 8	5, 6
18, 8	101, 7	17, 5
20, 9	582, 6	100, 0
21, 8	221, 0	37, 9
22, 7	155, 2	26, 6
23, 0	250, 6	43, 0
23, 7	37, 5	6, 4
24, 8	108, 7	18, 7
25, 2	18, 6	3, 2
25, 5	22, 7	3, 9
27, 4	45, 8	7, 9
29, 2	82, 5	14, 2
30, 4	24, 8	4, 3
33, 1	34, 9	6, 0

ES 2 660 146 T3

Tabla 4 - *Compuesto* 125, sal de triclorhidrato, Forma I

Posición (grado)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa
5, 4	183, 0	11, 1
7, 7	1483, 0	90, 0
8, 2	1642, 0	99, 6
10, 6	245, 7	14, 9
11, 1	1648, 3	100, 0
12, 2	95, 6	5, 8
13, 1	234, 0	14, 2
14, 6	138, 4	8, 4
15, 3	76, 9	4, 7
15, 6	72, 7	4, 4
16, 2	25, 6	1, 6
17, 3	182, 0	11, 0
17, 6	316, 5	19, 2
18, 4	37, 0	2, 3
20, 3	141, 4	8, 6
21, 2	196, 6	11, 9
21, 6	48, 8	3, 0
22, 1	561, 9	34, 1
22, 6	182, 1	11, 1
23, 1	195, 4	11, 9
23, 2	244, 8	14, 9
24, 4	268, 1	16, 3
24, 9	167, 1	10, 1
25, 1	318, 6	19, 3
25, 4	160, 4	9, 7
26, 4	641, 3	38, 9
28, 1	343, 9	20, 9
28, 6	104, 3	6, 3
30, 9	229, 2	13, 9
31, 9	387, 6	23, 5
33, 5	98, 6	6, 0

ES 2 660 146 T3

Tabla 5 - *Compuesto* 125, sal de diclorhidrato

Posición (grado)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa
5, 3	236, 3	12, 0
7, 7	1965, 7	100, 0
8, 1	1922, 5	97, 8
10, 6	288, 0	14, 7
11, 0	1694, 4	86, 2
13, 1	263, 9	13, 4
14, 6	210, 1	10, 7
15, 3	77, 1	3, 9
15, 5	107, 8	5, 5
17, 3	139, 2	7, 1
17, 6	279, 9	14, 2
18, 5	56, 2	2, 9
20, 1	47, 1	2, 4
20, 3	175, 7	8, 9
21, 2	185, 8	9, 5
21, 5	115, 8	5, 9
22, 1	545, 4	27, 8
22, 6	233, 9	11, 9
23, 0	270, 8	13, 8
23, 2	240, 9	12, 3
23, 4	91, 7	4, 7
24, 3	312, 2	15, 9
24, 9	200, 5	10, 2
25, 1	523, 9	26, 7
25, 4	209, 4	10, 7
26, 4	526, 5	26, 8
27, 2	83, 2	4, 2
28, 1	296, 7	15, 1
28, 5	169, 9	8, 6
30, 8	258, 4	13, 1
31, 8	445, 9	22, 7
33, 5	155, 1	7, 9

ES 2 660 146 T3

Tabla 6 - *Compuesto 125*, sal de clorhidrato

Posición (grado)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa
4, 6	191, 7	53, 9
5, 2	201, 1	56, 6
5, 4	172, 8	48, 6
7, 6	49, 7	14, 0
8, 1	355, 4	100, 0
8, 4	111, 5	31, 4
9, 4	112, 8	31, 7
10, 2	115, 5	32, 5
10, 6	176, 1	49, 5
11, 1	73, 5	20, 7
12, 0	23, 8	6, 7
12, 4	70, 4	19, 8
13, 5	76, 4	21, 5
13, 8	59, 7	16, 8
14, 0	74, 2	20, 9
14, 6	110, 4	31, 1
14, 8	45, 2	12, 7
16, 7	20, 2	5, 7
17, 0	40, 7	11, 5
17, 5	51, 5	14, 5
18, 7	43, 6	12, 3
19, 2	41, 4	11, 7
20, 1	44, 4	12, 5
21, 0	151, 9	42, 7
23, 5	159, 6	44, 9
24, 0	36, 4	10, 3
24, 9	221, 1	62, 2
26, 2	69, 6	19, 6
26, 9	32, 9	9, 3
27, 9	37, 3	10, 5
28, 4	26, 1	7, 3

ES 2 660 146 T3

Tabla 7 - *Compuesto 125, sal de maleato forma I*

Posición (grado)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa
5, 3	242, 3	20, 3
6, 0	435, 1	36, 4
11, 3	167, 8	14, 0
11, 9	271, 5	22, 7
12, 7	257, 1	21, 5
13, 5	534, 7	44, 7
14, 5	421, 6	35, 3
14, 7	114, 9	9, 6
15, 9	116, 2	9, 7
16, 6	175, 8	14, 7
16, 9	219, 6	18, 4
17, 9	835, 6	69, 9
19, 4	265, 1	22, 2
20, 9	1195, 1	100, 0
22, 9	295, 7	24, 7
23, 2	1106, 5	92, 6
23, 9	138, 4	11, 6
24, 7	415, 8	34, 8
25, 0	176, 2	14, 8
27, 0	126, 0	10, 6
28, 1	178, 7	15, 0
30, 9	90, 7	7, 6
32, 2	70, 5	5, 9

ES 2 660 146 T3

Tabla 8 - *Compuesto* 125, sal de maleato forma II

Posición (grado)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa
4, 8	2637, 5	100, 0
5, 8	104, 3	4, 0
8, 3	41, 9	1, 6
8, 6	32, 8	1, 3
9, 6	439, 1	16, 7
10, 8	103, 0	3, 9
11, 6	525, 6	19, 9
12, 1	75, 4	2, 9
13, 0	319, 6	12, 1
14, 4	261, 7	9, 9
15, 7	598, 3	22, 7
16, 0	766, 1	29, 1
16, 7	516, 7	19, 6
17, 6	181, 5	6, 9
18, 4	49, 9	1, 9
18, 7	98, 2	3, 7
19, 3	606, 7	23, 0
20, 9	735, 6	27, 9
21, 3	661, 9	25, 1
22, 1	1236, 0	46, 9
22, 7	307, 4	11, 7
23, 3	456, 5	17, 3
24, 0	192, 4	7, 3
24, 3	71, 6	2, 7
25, 7	424, 1	16, 1
27, 7	514, 0	19, 5
30, 1	286, 5	10, 9
32, 2	158, 2	6, 0

ES 2 660 146 T3

Tabla 9 - *Compuesto* 125, sal de maleato Forma III

Posición (grado)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa
5, 1	222, 0	9, 1
6, 0	441, 1	18, 1
8, 3	68, 2	2, 8
9, 3	43, 0	1, 8
10, 0	79, 3	3, 3
11, 2	246, 4	10, 1
11, 8	280, 8	11, 5
12, 3	373, 9	15, 3
13, 3	543, 8	22, 3
14, 3	414, 3	17, 0
14, 7	60, 2	2, 5
15, 9	204, 0	8, 4
16, 3	520, 7	21, 3
16, 9	126, 6	5, 2
17, 8	668, 4	27, 4
18, 2	173, 2	7, 1
19, 4	255, 3	10, 5
19, 8	250, 7	10, 3
20, 2	223, 7	9, 2
20, 8	773, 5	31, 7
21, 8	144, 8	5, 9
22, 8	2442, 6	100, 0
23, 7	271, 2	11, 1
24, 3	275, 9	11, 3
24, 7	81, 4	3, 3
24, 9	204, 9	8, 4
25, 9	115, 9	4, 7
26, 4	390, 9	16, 0
27, 6	333, 8	13, 7
28, 1	140, 8	5, 8
31, 1	85, 5	3, 5
32, 0	73, 8	3, 0

ES 2 660 146 T3

Tabla 10 - *Compuesto 125 base libre, Forma I*

Posición (grado)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa
5, 6	677, 9	38, 4
6, 3	22, 0	1, 3
7, 2	75, 5	4, 3
9, 3	1764, 7	100, 0
9, 7	12, 4	0, 7
10, 9	122, 6	7, 0
11, 4	865, 2	49, 0
12, 5	64, 0	3, 6
13, 0	91, 2	5, 2
14, 4	398, 6	22, 6
14, 5	127, 8	7, 2
16, 4	105, 5	6, 0
17, 3	169, 5	9, 6
18, 6	83, 1	4, 7
19, 3	285, 0	16, 2
19, 6	209, 9	11, 9
21, 6	94, 8	5, 4
21, 8	111, 3	6, 3
22, 4	134, 4	7, 6
24, 4	63, 4	3, 6
25, 5	122, 5	6, 9
28, 3	25, 0	1, 4
28, 7	35, 9	2, 0

Tabla 11 - *Compuesto 125* base libre, forma II

	Posición (grado)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa
5	6, 1	324, 5	35, 1
	8, 8	69, 3	7, 5
	10, 3	116, 7	12, 6
	11, 4	181, 8	19, 7
10	11, 9	925, 3	100, 0
	12, 6	174, 1	18, 8
	14, 3	70, 2	7, 6
15	14, 5	100, 6	10, 9
	16, 0	26, 2	2, 8
	16, 4	39, 7	4, 3
20	17, 7	41, 4	4, 5
	18, 0	38, 4	4, 2
	18, 5	208, 0	22, 5
25	18, 9	108, 4	11, 7
	20, 3	363, 7	39, 3
	21, 1	54, 1	5, 9
30	22, 2	76, 9	8, 3
	22, 7	99, 6	10, 8
	23, 0	118, 6	12, 8
35	23, 9	64, 3	7, 0
	24, 2	86, 8	9, 4
	24, 8	113, 0	12, 2
40	25, 7	106, 5	11, 5
	27, 0	82, 7	8, 9
	28, 0	34, 0	3, 7
	29, 3	12, 0	1, 3
45	30, 0	11, 0	1, 2
	31, 0	11, 4	1, 2
	31, 5	16, 3	1, 8
50	32, 2	27, 6	3, 0

Ejemplo 6: resultados analíticos por medio de calorimetría diferencial de barrido (DSC)

55 Los análisis de DSC se llevaron a cabo con un aparato Perkin-Elmer DSC-7. Se cargaron platillos de aluminio de DSC con aproximadamente 2 mg de muestra. El intervalo de temperatura de los análisis estaba entre 30°C y un valor máximo de 300°C. Las muestras se analizaron bajo flujo de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 10°C/min.

60 Las Figuras 16, 17, 18 informan los termogramas de DSC de las sales y la base libre del *compuesto 125* aislados a baja escala como se describió en el ejemplo 1 y las sales de clorhidrato obtenidas en diferentes relaciones.

65 La Figura 19 informa los termogramas de DSC de las sales de L-lactato forma I (A), succinato forma I (B) y adipato forma I (C) del *compuesto 125* aisladas a baja escala como se describió en el ejemplo 1 y después de un proceso de secado adicional a 65°C al vacío. La comparación con los termogramas de DSC originales (informados en la figura 17) muestra su naturaleza de formas hidratadas. De hecho, puede observarse que el perfil de DSC de las sales de L-Lactato y adipato mantienen el comportamiento térmico inicial, incluidas las características térmicas relacionadas con la

desolvatación y/o la transición de estado sólido. Por otro lado, el perfil de DSC de la sal de succinato se modifica significativamente mediante el secado con la aparición de una nueva transición térmica.

5 Se observa que el tratamiento térmico ejecutado en el experimento de DSC de las sales de L-lactato y adipato proporciona una conversión en una forma anhidra de estas sales que muestra un único pico de fusión.

10 La Figura 20 informa un termograma de DSC típico de la sal de maleato del *compuesto 125* obtenida de acuerdo con el ejemplo 1 y que caracteriza ambas formas I y III. Para la sal de maleato del *compuesto 125* la endoterma de fusión observada estuvo en aproximadamente 183°C (temperatura máxima) lo que muestra ΔH_f de aproximadamente 65 J/g. Se detecta comúnmente una endoterma de deshidratación en la parte inicial del termograma de DSC dependiendo del equilibrio de la absorción de agua del material.

15 Se entenderá que los valores de inicio y/o temperatura máxima de DSC pueden variar ligeramente de una máquina a otra, de un método a otro o de una muestra a otra, por lo que los valores citados no deben interpretarse como absolutos. De hecho, las temperaturas observadas dependerán de la velocidad de cambio de temperatura, así como de la técnica de la preparación de la muestra y del instrumento particular empleado. Se estimará y tomará en cuenta que los valores de temperatura obtenidos aplicando tales condiciones diferentes pueden variar en más o menos aproximadamente 4°C.

20 Ejemplo 7: Resultados analíticos por medio del análisis termogravimétrico (TGA)

25 Análisis de TGA se llevaron a cabo con un aparato Perkin-Elmer TGA-7. Se cargaron los platillos de aluminio de DSC con 5-10 mg de muestra. El intervalo de temperatura de los análisis estuvo entre 30°C y un valor máximo de aproximadamente 200°C. Las muestras se analizaron bajo flujo de nitrógeno (para eliminar los efectos oxidativos y pirolíticos) a una velocidad de calentamiento de 2°C/min.

30 La Figura 21 informa los termogramas típicos de TGA de la sal de maleato del *compuesto 125* obtenidos de acuerdo con el ejemplo 1 y que caracteriza el comportamiento de ambas formas I y III cuando se deshidrata (A) y se equilibra, por ejemplo, después de una rampa de sorción de DVS (B). La etapa de pérdida de peso detectada en los 60°C puede relacionarse con la endoterma de deshidratación comúnmente detectada en la parte inicial del termograma de de DSC, dependiendo del equilibrio de la absorción de agua del material.

Ejemplo 8: Resultados analíticos por medio de la sorción dinámica de vapor (DVS)

35 La absorción de agua de las sales y la base libre del *compuesto 125* se investigó sometiendo una muestra de tales sustancias a una prueba de higroscopicidad mediante un DVS 1000 (SMS). El aparato es una "microbalanza de atmósfera controlada" donde la muestra pesada está expuesta a variaciones programadas de la humedad relativa (RH) a una temperatura constante y controlada. Los parámetros medidos (peso, tiempo y RH), informados en hojas de trabajo de Excel, permiten obtener curvas de higroscopicidad en el intervalo de RH probado. Los ciclos de sorción/desorción entre 0% y 90% de RH pueden realizarse a una temperatura controlada de 25°C. Las variaciones progresivas de RH pueden ser del 10% y 3%; las que pueden ejecutarse mediante el programa durante el equilibrio del peso de la muestra. Esta condición puede definirse a una velocidad constante de la variación porcentual de peso, por ejemplo, 0,005%/min. Los resultados experimentales se informan tanto en los Informes Isotérmicos de DVS y Gráficos Isotérmicos. Un ejemplo de la absorción de agua de la sal de maleato del *compuesto 125* durante una rampa de sorción de DVS se resume más abajo en la siguiente tabla 12.

45 Tabla 12 - *Compuesto 125*, datos de sorción de DVS de la sal de maleato

Humedad Relativa (%)	Absorción de agua (%)
0, 0	0, 0
10, 0	0, 1
20, 0	0, 2
30, 0	1, 9
40, 0	2, 5
50, 0	2, 7
60, 0	2, 8
70, 0	2, 8
80, 0	2, 9
90, 0	3, 1

Ejemplo 9: Análisis de identificación por NMR

Los experimentos ^1H NMR se realizaron a una temperatura constante de 28°C , en un espectrómetro Varian Inova 500 que funciona a 499,8 MHz. Se disolvió una pequeña cantidad de cada muestra en 0,75 ml de DMSO- d_6 y se transfirió a un tubo de NMR de 5 mm para su posterior análisis. El análisis permite confirmar la estructura química esperada tanto de las moléculas como contraiones.

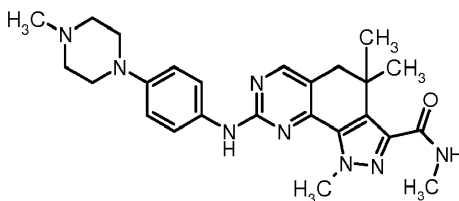
Ejemplo 10: composiciones en porcentaje de una formulación para uso oral

Ingrediente	Intervalo en %
<i>Compuesto 125</i>	5 - 70
Lactosa monohidrato	25 - 95
Estearato magnésico	0,05 - 2,5
Dióxido de silicio coloidal	0,05 - 1

La persona con experiencia en la técnica apreciará a partir de los datos y ejemplos descritos anteriormente que las nuevas sales del *compuesto 125* descritas en la invención son una herramienta nueva, mejorada y valiosa en terapia.

Reivindicaciones

1. Una sal del *compuesto* 125 que tiene la fórmula siguiente:



seleccionada de maleato, malonato y glicolato, que comprenden polimorfos e hidratos de estos.

2. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es maleato.

3. Un polimorfo de la sal de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho polimorfo se selecciona del grupo que consiste en maleato forma cristalina I, forma cristalina II y forma cristalina III, en donde dichas formas cristalinas tienen un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido de muestras de polvo irradiadas con una fuente CuK α , comprendiendo respectivamente picos de reflexión en los siguientes valores de ángulo 2-theta:

- forma I: 5,3, 6,0, 11,9, 12,7, 13,5, 14,5, 17,9, 19,4, 20,9, 22,9, 23,2, 24,7;
- forma II: 4,8, 9,6, 11,6, 15,7, 16,0, 16,7, 19,3, 20,9, 21,3, 22,1, 23,3, 27,7;
- forma III: 6,0, 11,8, 12,3, 13,3, 14,3, 16,3, 17,8, 20,8, 22,8, 24,3, 26,4, 27,6.

4. Un polimorfo de la sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho polimorfo se selecciona del grupo que consiste en maleato forma cristalina I, forma cristalina II y forma cristalina III, en donde dichas formas cristalinas tienen un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido de muestras de polvo irradiadas con una fuente CuK α , comprendiendo respectivamente picos de reflexión en los siguientes valores de ángulo 2-theta:

- glicolato forma I: 6,6, 11,8, 12,2, 12,7, 16,1, 17,5, 19,4, 21,9, 23,6, 23,9, 25,9, 27,8;
- malonato forma I: 11,5, 12,4, 14,3, 15,8, 18,8, 20,9, 21,8, 22,7, 23,0, 24,8.

5. Un polimorfo de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho polimorfo tiene una relación molar de 1:1 entre la base libre y el contraión de maleato.

6. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, la sal del *compuesto* 125, el polimorfo o el hidrato como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un excipiente y/o portador farmacéuticamente aceptable.

7. La sal, el polimorfo o el hidrato como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso como medicamento.

8. La sal, el polimorfo o el hidrato como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en un método para tratar un mamífero, que comprende un ser humano, que padece un estado de una enfermedad tratable mediante la inhibición de CDK.

9. La sal, el polimorfo o el hidrato como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el estado de enfermedad tratable por inhibición de CDK es un trastorno proliferativo celular, infección viral, enfermedad autoinmune o trastorno neurodegenerativo.

10. La sal, el polimorfo o el hidrato para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el trastorno proliferativo celular es cáncer.

11. La sal, el polimorfo o el hidrato para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el cáncer incluye todos los tipos de carcinomas, tumores hematopoyéticos de linaje mielóide o linfóide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, mesotelioma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma y sarcoma de Kaposi.

Figura 1

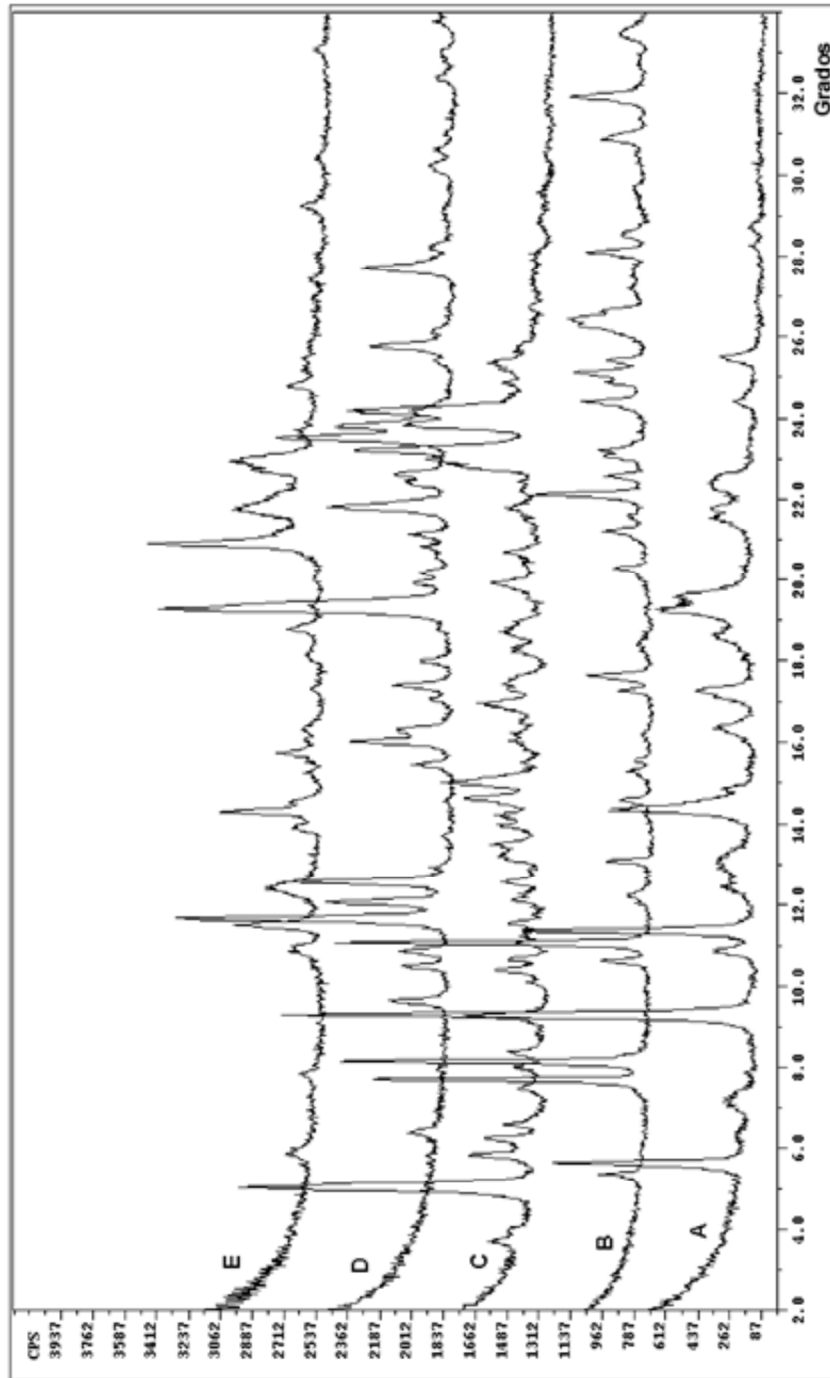


Figura 2

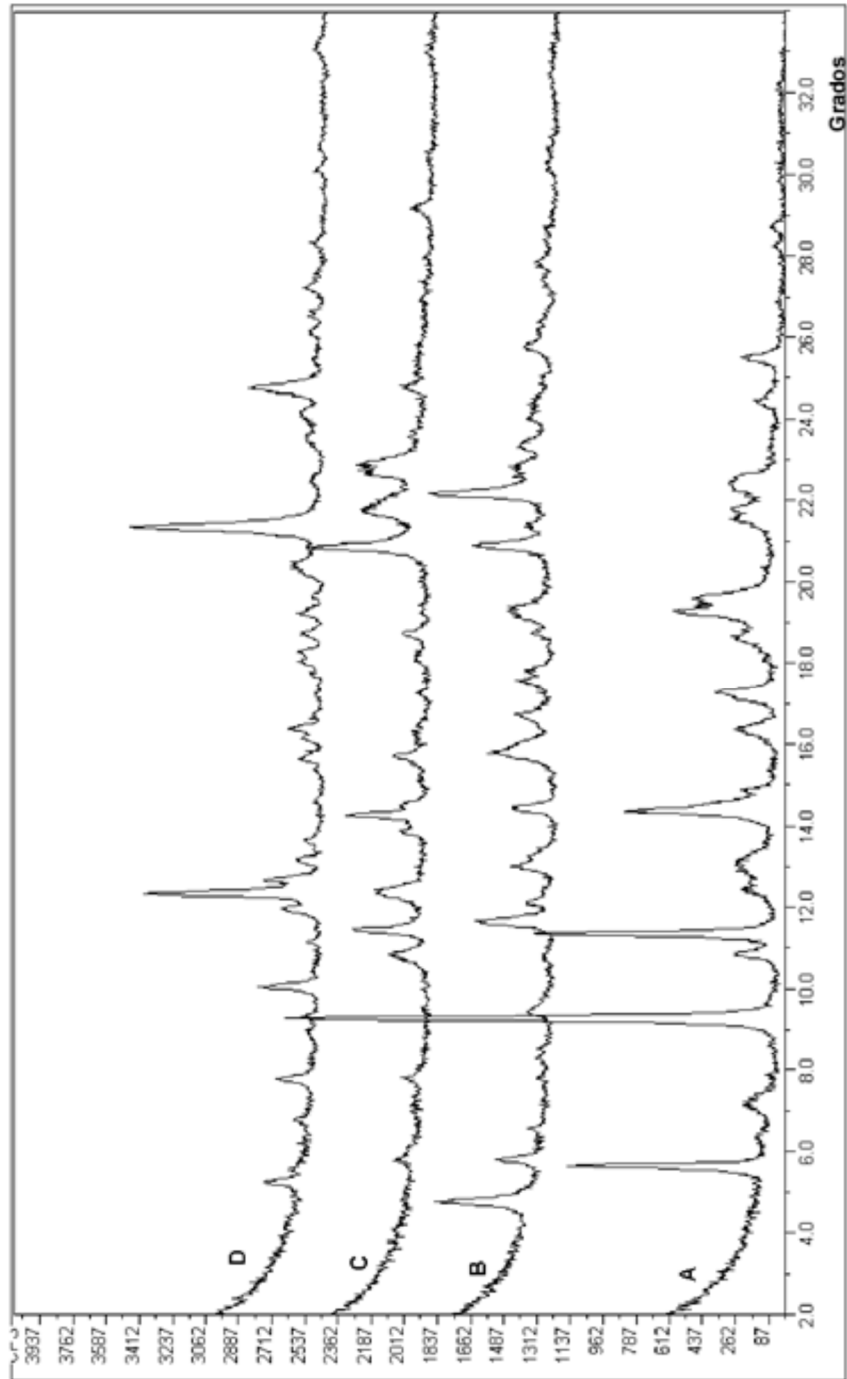


Figura 3

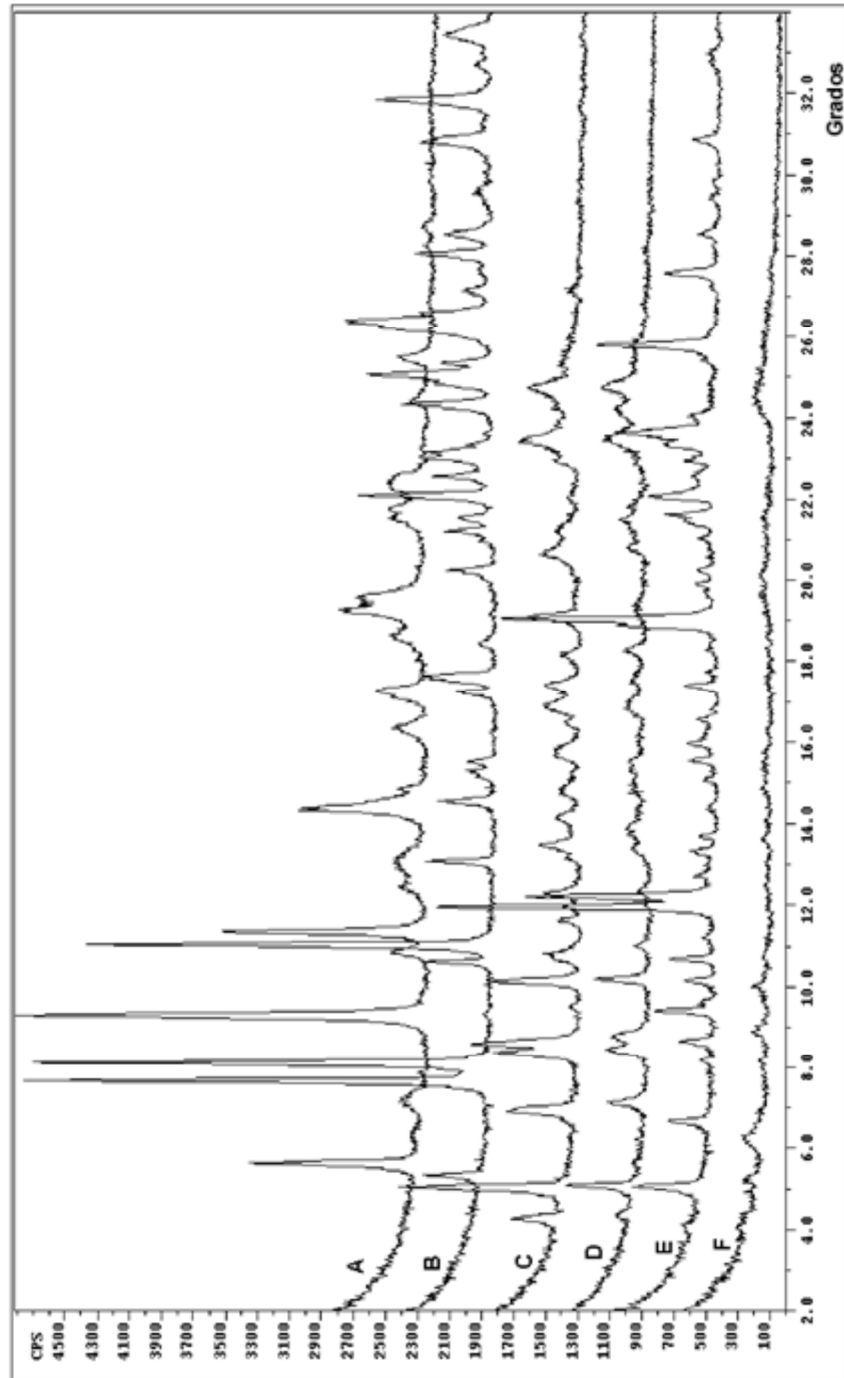


Figura 4

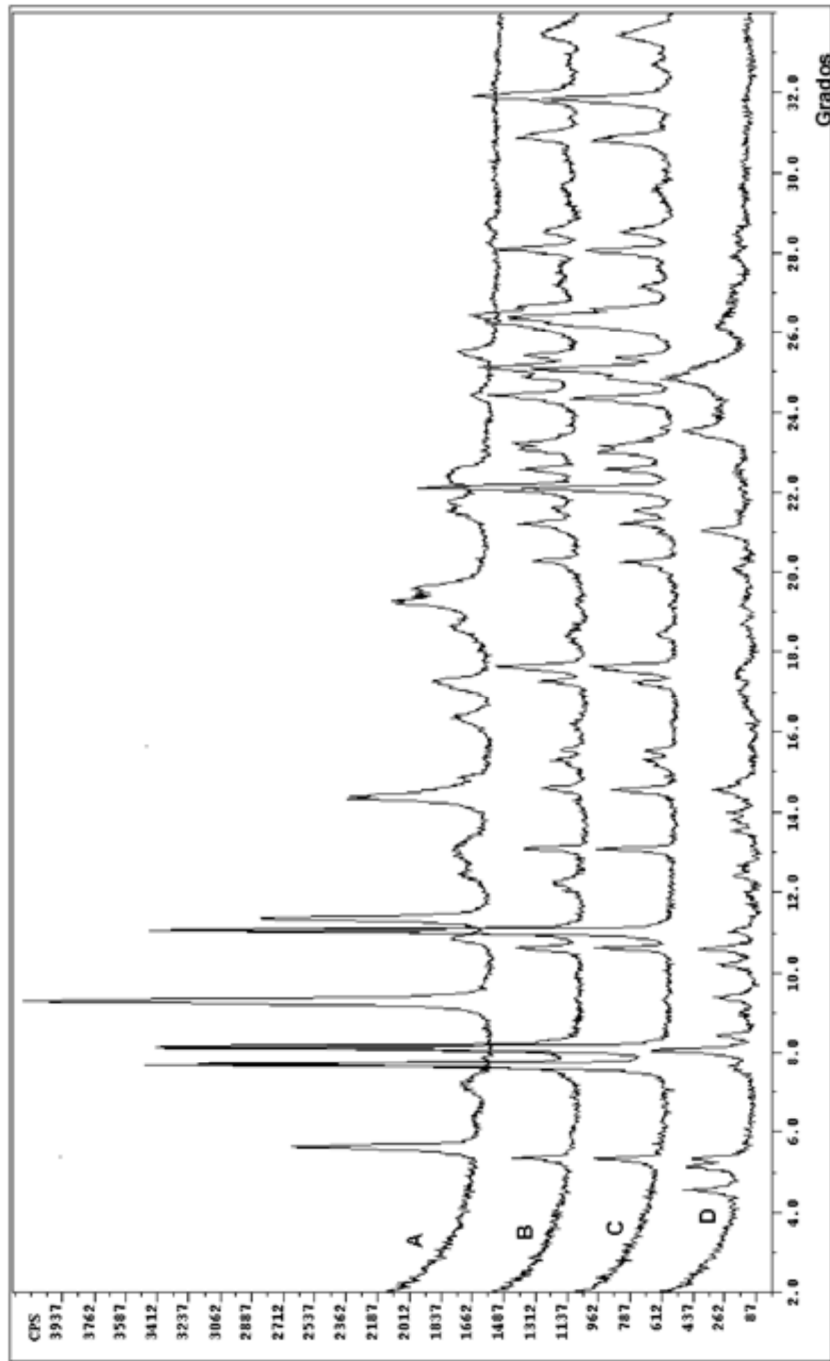


Figura 5

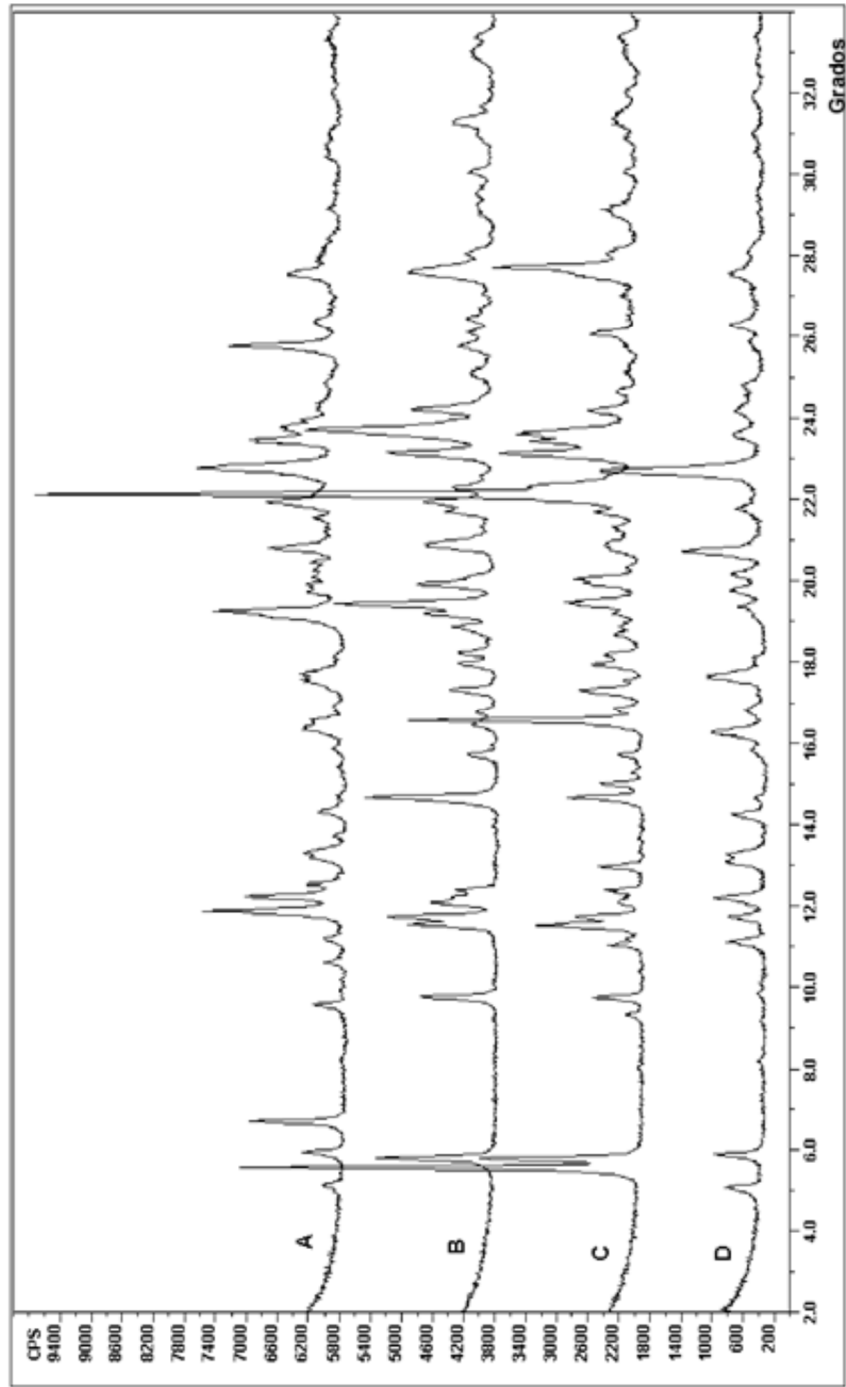


Figura 6

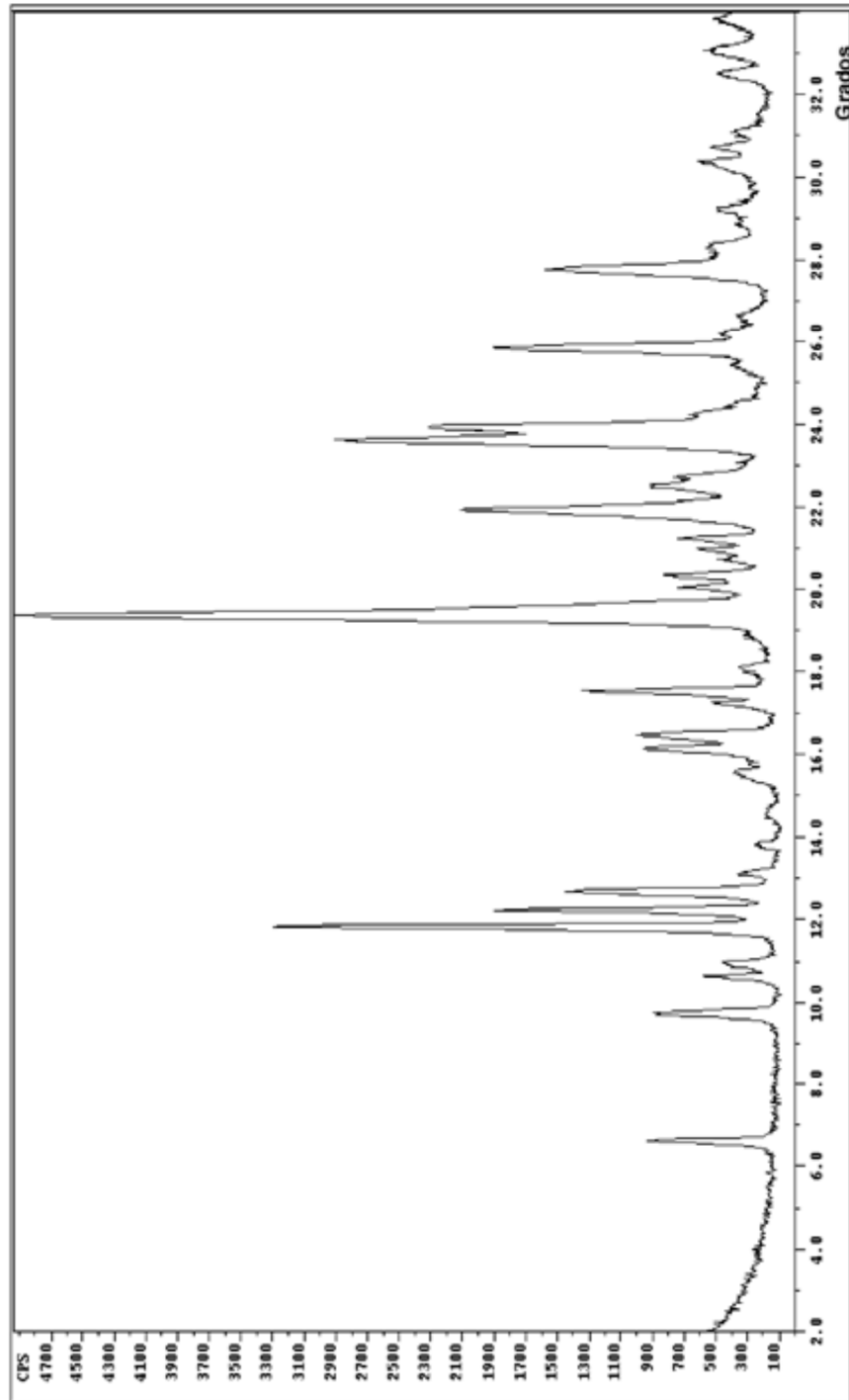


Figura 7

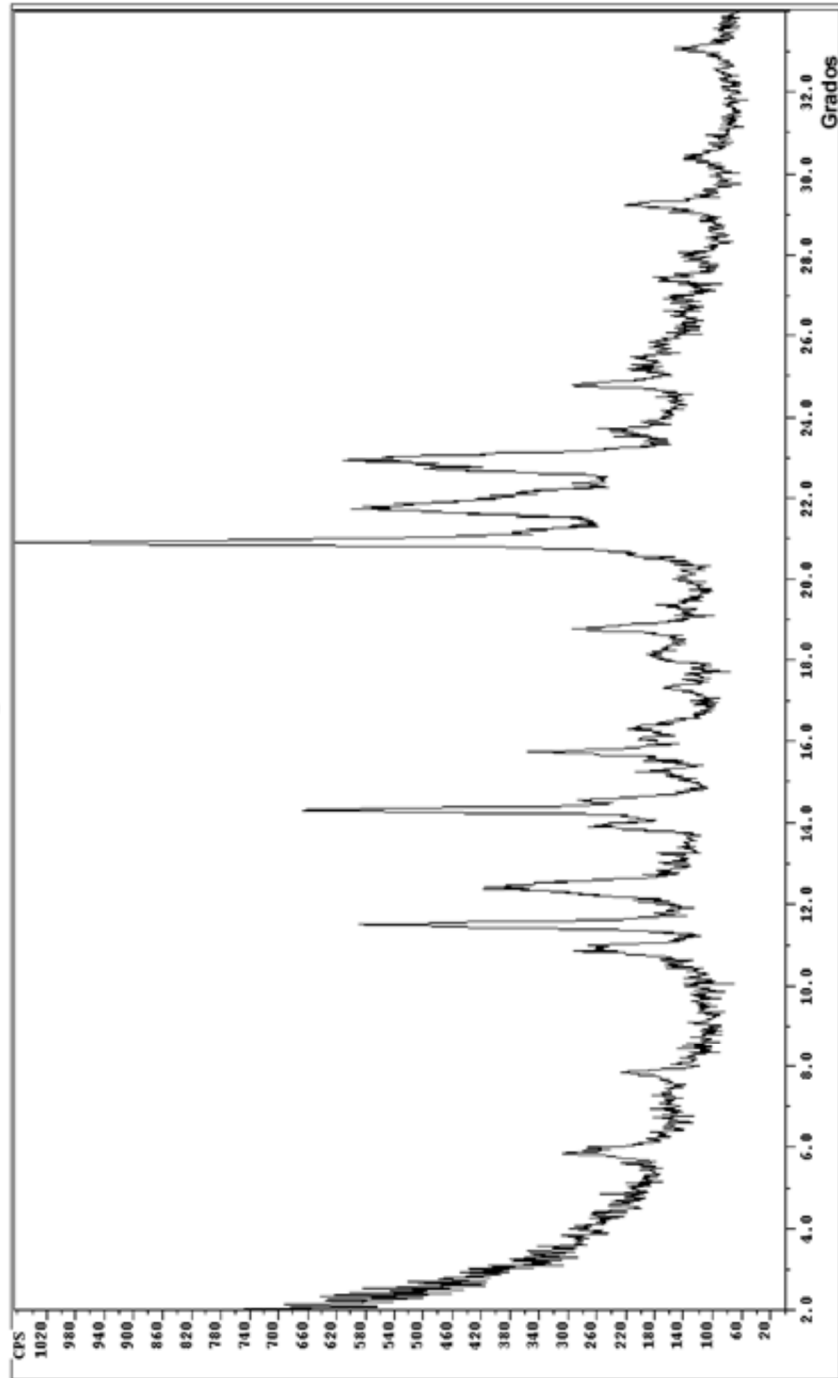


Figura 8

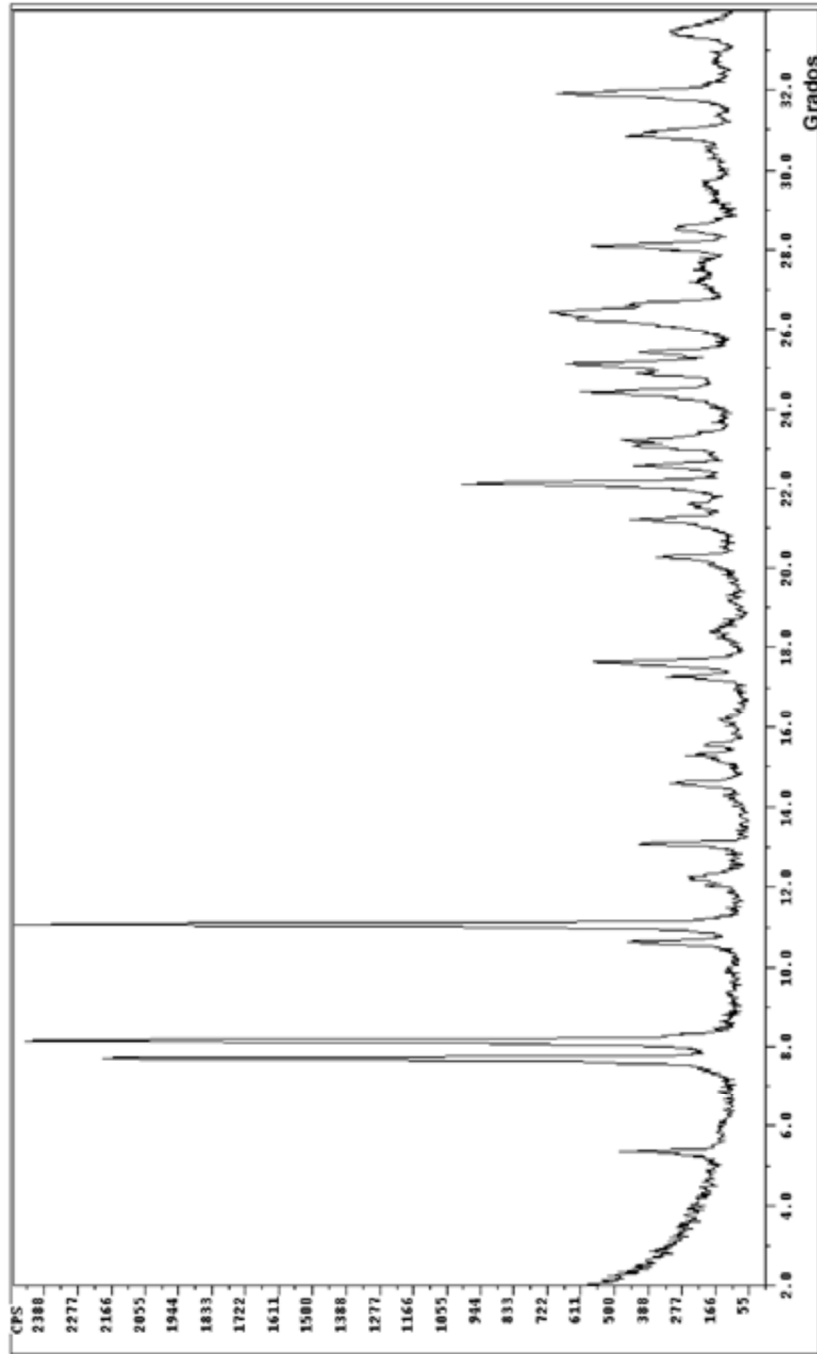


Figura 9

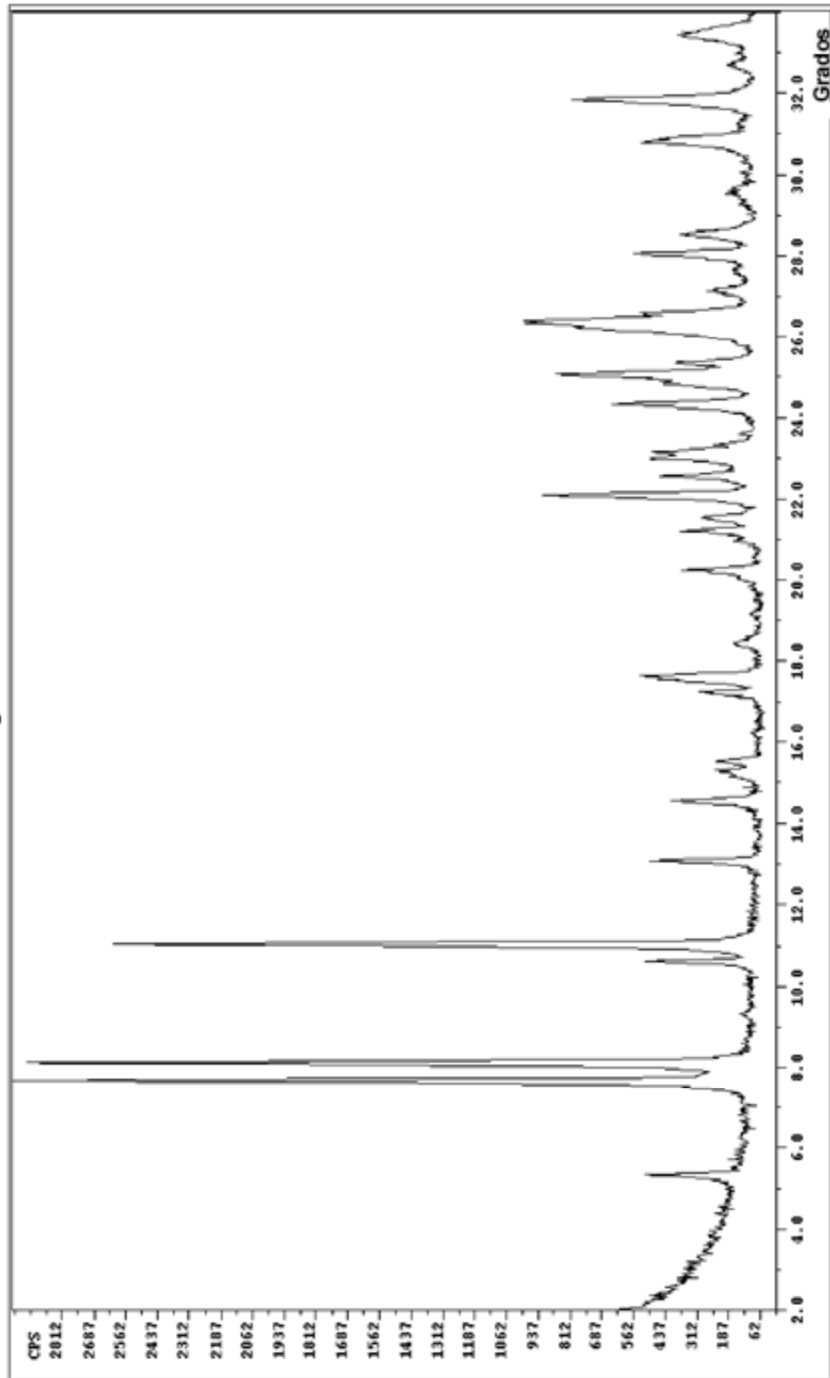


Figura 10

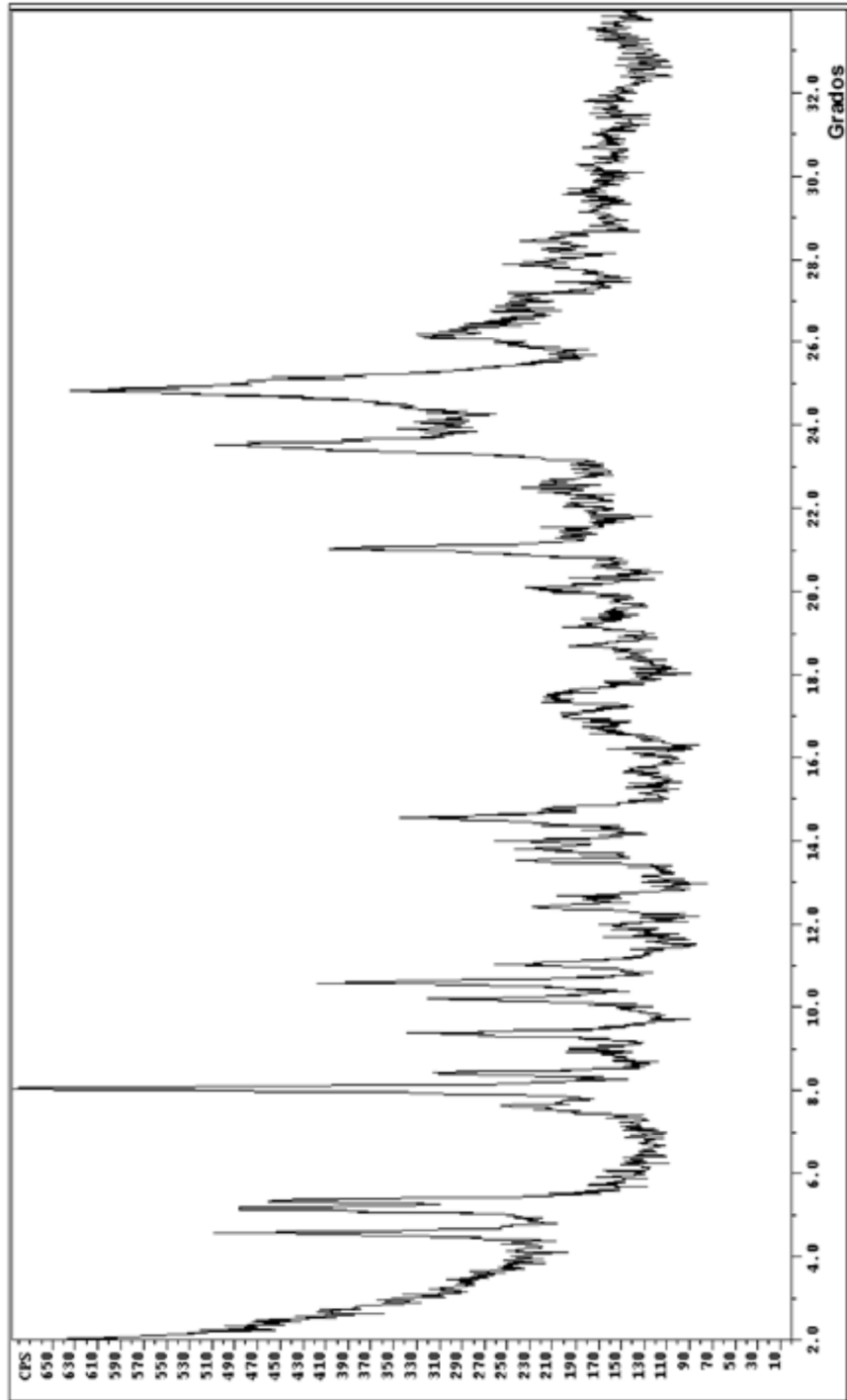


Figura 11

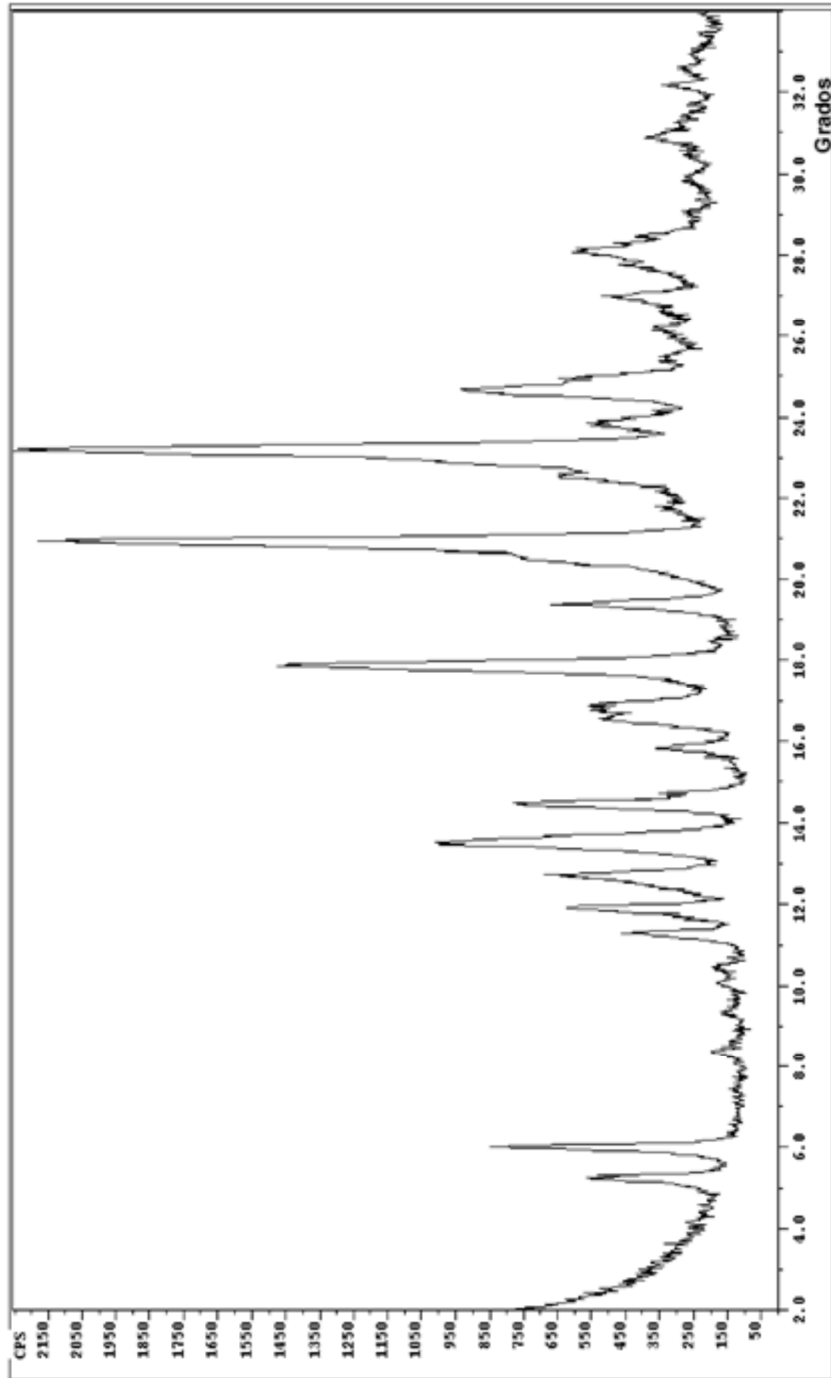


Figura 12

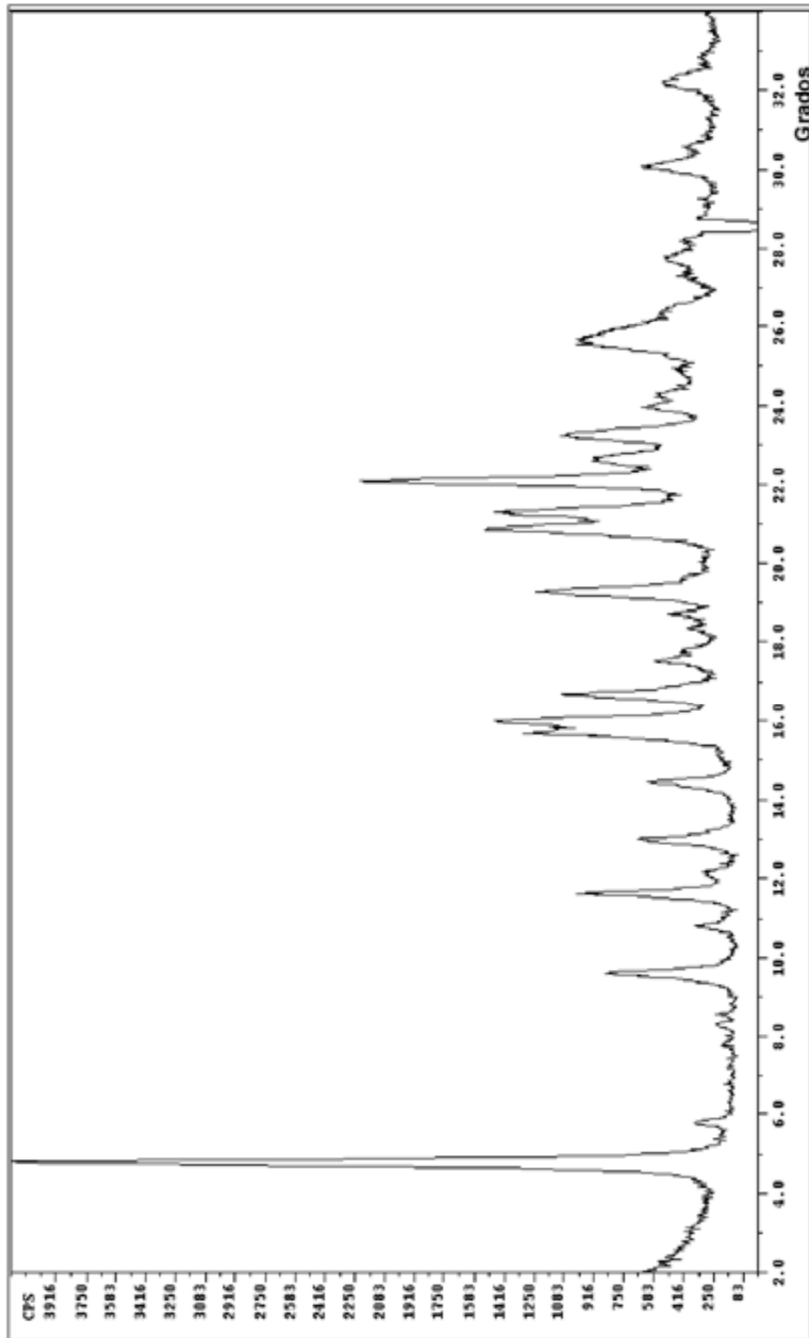


Figura 13

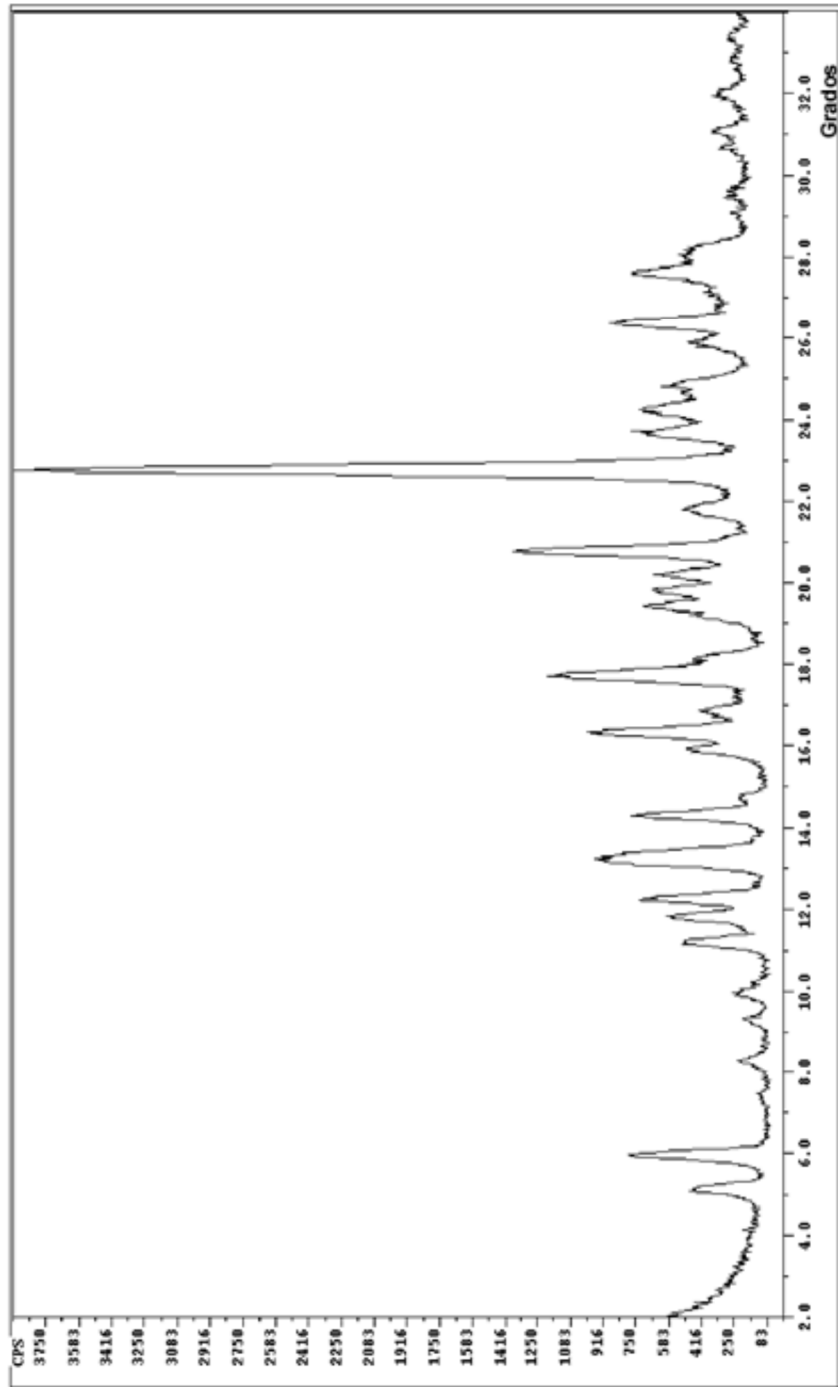


Figura 14

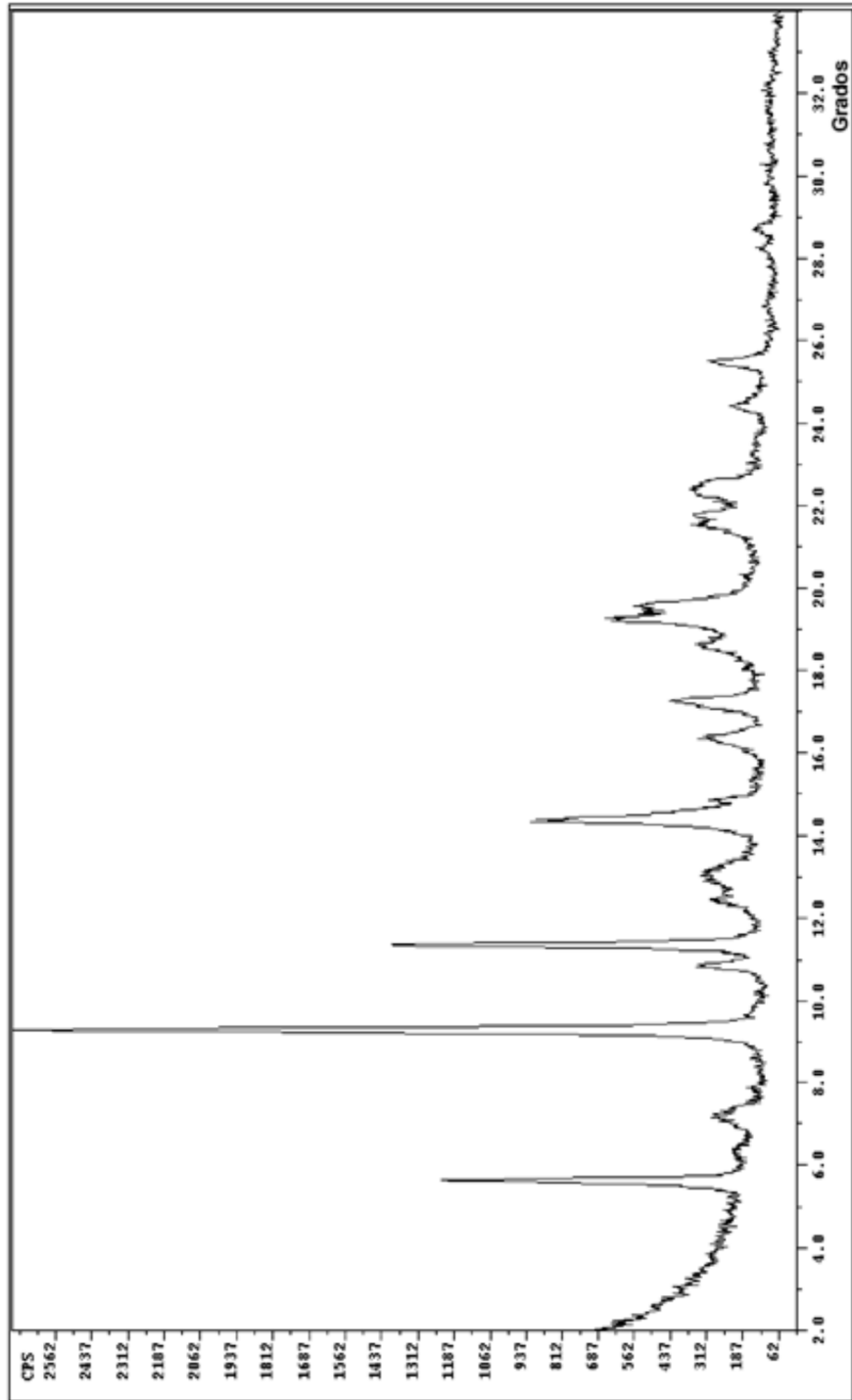


Figura 15

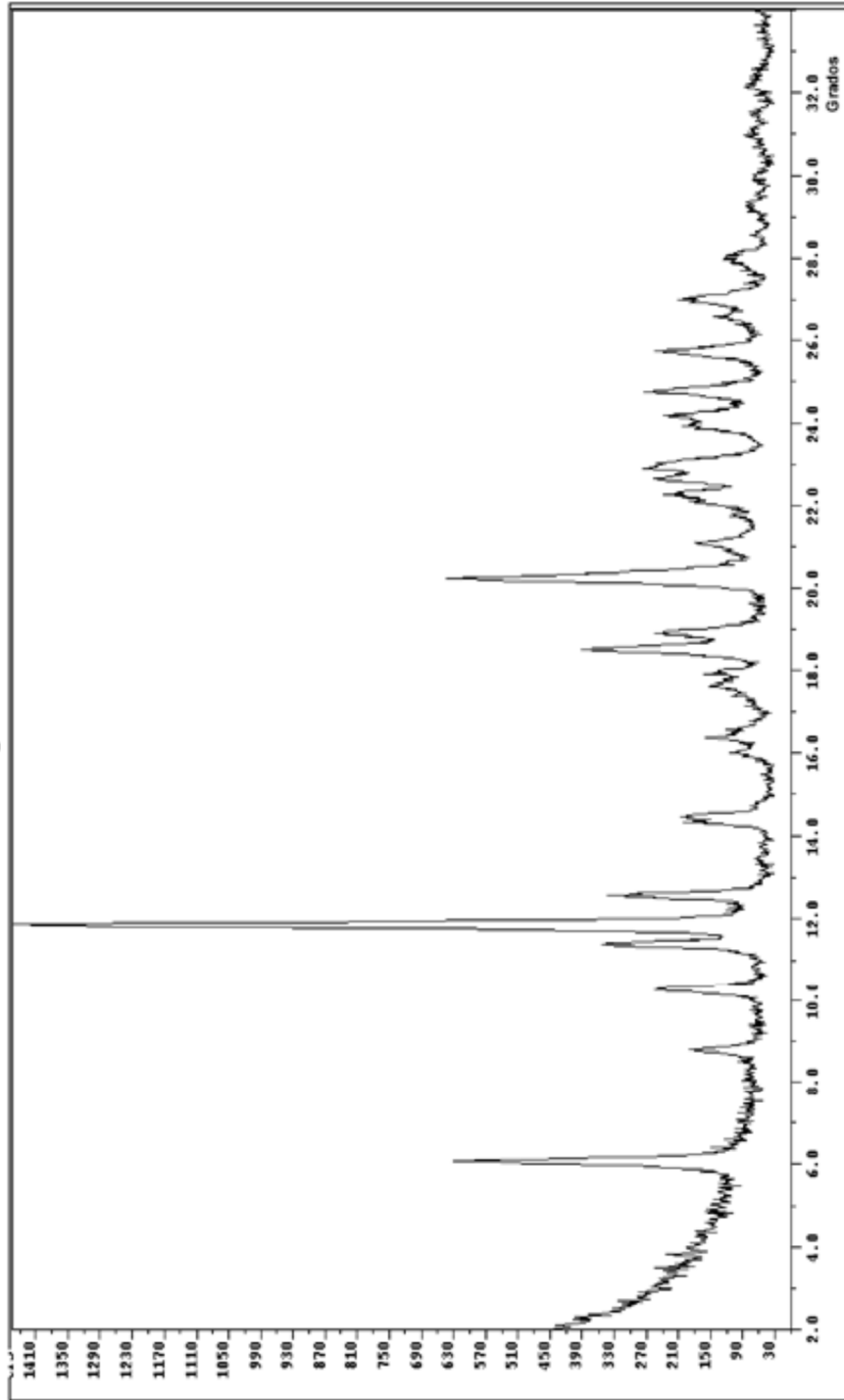


Figura 16

