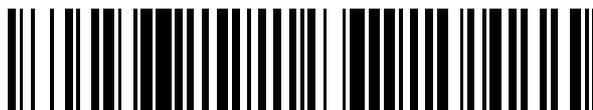


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 698**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2008 PCT/US2008/005155**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2008 WO08133866**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2008 E 08743165 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 2155752**

54 Título: **Polimorfo del derivado de dihidropirazolopirimidinona como inhibidor de la cinasa Wee1**

30 Prioridad:

25.04.2007 JP 2007115448
24.10.2007 US 185 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.03.2019

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (50.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US y
MSD K.K. (50.0%)

72 Inventor/es:

KAWASAKI, MASASHI;
MIZUNO, HIROO;
SAKAMOTO, TOSHIHIRO;
SUZUKI, KIMIMASA y
MCKEOWN, ARLENE, E.

74 Agente/Representante:

PADIAL MARTÍNEZ, Ana Belén

Observaciones :

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

ES 2 702 698 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

Polimorfo del derivado de dihidropirazolopirimidinona como inhibidor de la cinasa Wee1

Campo técnico

- 5 La presente invención es útil en el campo de la medicina. Más precisamente, la presente invención se refiere a las formas cristalinas de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (compuesto A) o una sal del mismo, que son útiles en el campo del tratamiento de diversos cánceres como inhibidor de cinasas, especialmente como un inhibidor de la cinasa Wee1.

Técnica anterior

- 10 Las células tienen un mecanismo de punto de control tal que, cuando el ADN está dañado, las células detienen temporalmente el ciclo celular y reparan el ADN dañado (Cell Proliferation, Vol. 33, pp. 261-274). En aproximadamente la mitad de los cánceres humanos, un gen supresor de cáncer, p53, está mutado o agotado y, de ese modo, las células han perdido la función de punto de control de G1 del mismo. Sin embargo, dichas células cancerosas aún mantienen la función de punto de control de G2 que permanece, lo que se considera un factor de disminución de la sensibilidad de las células a los antineoplásicos activos en el ADN y a las radiaciones.

- 15 Una cinasa Wee1 es una tirosina cinasa que participa en el punto de control de G2 de un ciclo celular. Wee1 fosforila la tirosina 15 Cdc2(Cdk1) que participa en el progreso a la fase M desde la fase G2 en un ciclo celular, inactivando de ese modo Cdc2 y deteniendo temporalmente el ciclo celular en la fase G2 (The EMBO Journal, Vol. 12, pág. 75-85). En consecuencia, en las células cancerosas que han perdido la función de p53 de las mismas, se considera que la función del punto de control de G2 por parte de Wee1 es importante para reparar el ADN dañado a fin de evadir la muerte celular. Hasta ahora, se ha informado de que la reducción de la expresión de Wee1 por interferencia de ARN o la inhibición de Wee1 por compuestos puede aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la adriamicina, los rayos X o los rayos gamma (Cancer Biology & Therapy, Vol. 3, pp. 305-313; Cancer Research, Vol. 61, pp. 8211-8217). De lo anterior, se considera que un inhibidor de Wee1 puede inhibir la función de punto de control de G2 de las células cancerosas con p53 agotado, aumentando de ese modo la sensibilidad de las células a los antineoplásicos activos en el ADN y a las radiaciones.
- 20
- 25

Como un inhibidor de la cinasa Wee1 de bajo peso molecular, por ejemplo, se conocen compuestos descritos en la solicitud de patente de EE. UU. 2005/0250836, el documento WO2003/091255, Cancer Research, vol. 61, pp. 8211-8217 o Bioorg & Med. Chem. Lett., Vol. 15, pp. 1931-1935. Sin embargo, los compuestos descritos en estas referencias difieren bastante de los compuestos de la invención en términos de sus estructuras.

- 30 El documento WO03/091255 se publicó el 6 de noviembre de 2013 y divulga derivados de pirrolocarbazol que inhiben específicamente una o ambas de las cinasas de puntos de control Wee1 y Chk1.

Por otro lado, la solicitud de patente japonesa n.º 2006-124208 (presentada el 27 de abril de 2006, publicada como el documento WO2007/126122) divulga el compuesto A *per se* y una cierta forma sólida del mismo, que tienen un excelente efecto inhibidor de la cinasa Wee1 y son útiles en el campo del tratamiento del cáncer.

Breve descripción de los dibujos

- 35 La figura 1 es el patrón de difracción de rayos X (XRPD) de la forma G (monohidrato) del compuesto A.
- La figura 2 es el patrón XRPD de la forma A del compuesto A.
- La figura 3 es el patrón XRPD de la forma B del compuesto A.
- La figura 4 es el patrón XRPD de la forma C (sesterhidrato) del compuesto A.
- 40 La figura 5 es el patrón XRPD de la forma D del compuesto A.
- La figura 6 es el patrón XRPD de la forma H del compuesto A.
- La figura 7 es el patrón XRPD del clorhidrato del compuesto A.
- La figura 8 es el patrón XRPD del metanosulfonato del compuesto A.
- La figura 9 es el patrón XRPD del citrato (etanolato) del compuesto A.
- 45 La figura 10 es el patrón XRPD del sulfato del compuesto A.
- La figura 11 es el patrón XRPD del bencenosulfonato (sesquihidrato) del compuesto A.
- La figura 12 es el patrón XRPD del tosilato del compuesto A.

La figura 13 es el patrón XRPD del fumarato (hemihidrato) del compuesto A.

La figura 14 es el patrón XRPD del fosfato del compuesto A.

La figura 15 es el patrón XRPD del bromhidrato del compuesto A.

La figura 16 es el patrón XRPD de L-malato del compuesto A.

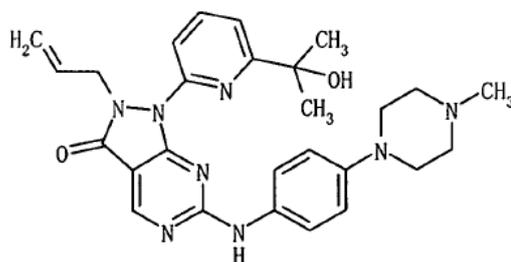
5 La figura 17 es el patrón XRPD del maleato de la forma A (hemihidrato) del compuesto A.

La figura 18 es el patrón XRPD del maleato de la forma B del compuesto A.

La figura 19 es el patrón XRPD del succinato del compuesto A.

Divulgación de la invención

La invención proporciona novedosas formas cristalinas del compuesto A de fórmula estructural:



Compuesto A

10

o una sal del mismo, que se seleccionan del grupo que consiste en la forma G (monohidrato), forma B, forma C (sesterhidrato), clorhidrato, metanosulfonato, citrato (etanolato), sulfato, bencenosulfonato (sesquihidrato), tosilato, fumarato (hemihidrato), fosfato, bromhidrato, L-malato, maleato de la forma A (hemihidrato), maleato de la forma B y succinato.

15 Las novedosas formas cristalinas del compuesto A o una sal del mismo, especialmente la forma G, se pueden proporcionar de manera estable y constante desde el punto de vista del procedimiento de fabricación, y son útiles en el campo del tratamiento del cáncer.

20 Las novedosas formas cristalinas del compuesto A o una sal del mismo, así como el compuesto A *per se*, tienen un efecto inhibitor de cinasas, especialmente un efecto inhibitor de la cinasa Wee1 y, por lo tanto, son útiles como fármacos para el tratamiento de diversos cánceres tales como cáncer cerebral, cáncer cervicocerebral, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, cáncer microcítico, cáncer no microcítico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de vesícula biliar / conductos biliares, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de ovario, coriocarcinoma, cáncer de cuerpo uterino, cáncer uterocervical, cáncer de pelvis renal / uréter, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de testículos, cáncer fetal, 25 cáncer de Wilms, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma de tejido blando, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielógena crónica, linfoma hodgkiniano.

30 En particular, las novedosas formas cristalinas del compuesto A o una sal del mismo, así como el compuesto A *per se*, son útiles como fármacos, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de ovario, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielógena crónica, linfoma hodgkiniano.

El término "compuesto A", como se menciona en el presente documento, significa un compuesto de la fórmula estructural química descrita anteriormente e incluye cualquier forma amorfa, forma cristalina polimórfica, hidrato, solvato y la mezcla de los mismos.

La forma G es un monohidrato cristalino del compuesto A.

35 En un aspecto, la forma G se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 5,4°, 5,9° y 11,5°.

En otro aspecto, la forma G se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 5,4°, 5,9° y 11,5°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 9,7°, 12,8°, 17,8°, 20,5°, 22,0°, 23,8°, 24,5° y 25,0°.

40 En otro aspecto, la forma G se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 5,4°, 5,9°, 11,5° y 9,7°.

ES 2 702 698 T3

La forma B es una forma cristalina polimórfica del compuesto A.

En un aspecto, la forma B se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 6,4° y 6,5°.

- 5 En otro aspecto, la forma B se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 6,4° y 6,5°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 9,1°, 10,2°, 12,9°, 18,8° y 19,0°.

En otro aspecto, la forma B se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 6,4°, 6,5° y 10,2°.

La forma C es un sesterhidrato cristalino del compuesto A.

- 10 En un aspecto, la forma C se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 5,8°, 11,2°, 11,6° y 18,2°.

En otro aspecto, la forma C se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 5,8°, 11,2°, 11,6° y 18,2°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 5,2°, 13,8° y 23,4°.

- 15 En otro aspecto, la forma C se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 5,8°, 11,2°, 11,6°, 18,2° y 13,8°.

El clorhidrato es una sal cristalina del compuesto A.

En un aspecto, el clorhidrato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 10,6° y 16,7°.

- 20 En otro aspecto, el clorhidrato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 10,6° y 16,7°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 9,2°, 9,9°, 16,2° y 18,3°.

En otro aspecto, el clorhidrato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 10,6°, 16,7° y 18,3°.

- 25 El metanosulfonato es una sal cristalina del compuesto A.

En un aspecto, el metanosulfonato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 8,0° y 18,1°.

- 30 En otro aspecto, el metanosulfonato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 8,0° y 18,1°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 12,7°, 13,2°, 27,0° y 29,0°.

En otro aspecto, el metanosulfonato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 8,0°, 18,1° y 27,0°.

El citrato (etanolato) es una sal cristalina del compuesto A.

- 35 En un aspecto, el citrato (etanolato) se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 6,4° y 14,6°.

En otro aspecto, el citrato (etanolato) se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 6,4° y 14,6°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 11,6°, 13,0°, 24,5° y 27,4°.

- 40 En otro aspecto, el citrato (etanolato) se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 6,4°, 14,6° y 24,5°.

El sulfato es una sal cristalina del compuesto A.

En un aspecto, el sulfato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 8,3° y 16,7°.

- 45 En otro aspecto, el sulfato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 8,3° y 16,7°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 4,1°, 12,5°, 15,7° y 23,0°.

En otro aspecto, el sulfato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 4,1°, 8,3° y 16,7°.

El bencenosulfonato (sesquihidrato) es una sal cristalina del compuesto A.

5 En un aspecto, el bencenosulfonato (sesquihidrato) se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 6,7° y 12,8°.

En otro aspecto, el bencenosulfonato (sesquihidrato) se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 6,7° y 12,8°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 9,6°, 15,1°, 19,2° y 20,7°.

10 En otro aspecto, el bencenosulfonato (sesquihidrato) se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 6,7°, 12,8° y 19,2°.

El tosilato es una sal cristalina del compuesto A.

En un aspecto, el tosilato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 6,6° y 20,0°.

15 En otro aspecto, el tosilato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 6,6° y 20,0°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 9,8°, 13,2°, 14,5° y 19,2°.

En otro aspecto, el tosilato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 6,6°, 9,8° y 20,0°.

20 El fumarato (hemihidrato) es una sal cristalina del compuesto A.

En un aspecto, el fumarato (hemihidrato) se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 7,2° y 14,5°.

25 En otro aspecto, el fumarato (hemihidrato) se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 7,2° y 14,5°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 6,0°, 15,9°, 23,5° y 26,0°.

En otro aspecto, el fumarato (hemihidrato) se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 7,2°, 14,5° y 15,9°.

El fosfato es una sal cristalina del compuesto A.

30 En un aspecto, el fosfato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 9,9° y 15,5°.

En otro aspecto, el fosfato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 9,9° y 15,5°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 7,5°, 11,2°, 18,6° y 22,8°.

35 En otro aspecto, el fosfato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 9,9°, 15,5° y 18,6°.

El bromhidrato es una sal cristalina del compuesto A.

En un aspecto, el bromhidrato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 10,5° y 18,1°.

40 En otro aspecto, el bromhidrato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 10,5° y 18,1°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 16,0°, 16,6°, 23,8° y 28,2°.

En otro aspecto, el bromhidrato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 10,5°, 18,1° y 23,8°.

El L-malato es una sal cristalina del compuesto A.

45 En un aspecto, el L-malato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 23,0° y 25,1°.

- En otro aspecto, el L-malato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 23,0° y 25,1°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 8,8°, 17,6°, 19,3° y 21,7°.
- 5 En otro aspecto, el L-malato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 19,3°, 23,0° y 25,1°.
- El maleato de la forma A (hemihidrato) es una sal cristalina del compuesto A.
- En un aspecto, el maleato de la forma A (hemihidrato) se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 14,5° y 19,2°.
- 10 En otro aspecto, el maleato de la forma A (hemihidrato) se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 14,5° y 19,2°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 8,8°, 11,4°, 21,1° y 21,9°.
- En otro aspecto, el maleato de la forma A (hemihidrato) se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 14,5°, 19,2° y 21,9°.
- 15 El maleato de la forma B es una sal cristalina del compuesto A.
- En un aspecto, el maleato de la forma B se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 17,2° y 23,8°.
- En otro aspecto, el maleato de la forma B se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 17,2° y 23,8°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 11,0°, 15,5°, 19,1° y 23,2°.
- 20 En otro aspecto, el maleato de la forma B se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 17,2°, 23,2° y 23,8°.
- El succinato es una sal cristalina del compuesto A.
- En un aspecto, el succinato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 5,3° y 22,0°.
- 25 En otro aspecto, el succinato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 5,3° y 22,0°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 13,0°, 14,5°, 17,9° y 25,3°.
- En otro aspecto, el succinato se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 5,3°, 22,0° y 25,3°.
- 30 La forma A es una forma cristalina polimórfica del compuesto A.
- En un aspecto, la forma A se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 13,8° y 26,4°.
- En otro aspecto, la forma A se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 13,8° y 26,4°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 6,9°, 11,2°, 12,4°, 20,7° y 24,0°.
- 35 En otro aspecto, la forma A se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 13,8°, 26,4° y 11,2°.
- La forma D es una forma cristalina polimórfica del compuesto A.
- En un aspecto, la forma D se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 6,5° y 10,3°.
- 40 En otro aspecto, la forma D se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 6,5° y 10,3°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 9,3°, 14,6°, 18,7°, 19,5° y 22,2°.
- En otro aspecto, la forma D se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 6,5°, 10,3° y 19,5°.
- 45 La forma H es una forma cristalina polimórfica del compuesto A.

- En un aspecto, la forma H se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 5,8°, 11,5° y 11,6°.
- En otro aspecto, la forma H se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 5,8°, 11,5° y 11,6°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 5,2°, 16,6°, 23,3° y 24,0°.
- En otro aspecto, la forma H se identifica mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 5,8°, 11,5°, 11,6° y 16,6°.
- La forma G (monohidrato) también se identifica por una temperatura de fusión máxima en calorimetría diferencial de barrido (DSC) de 124 °C.
- La forma B también se identifica por una temperatura de fusión máxima en calorimetría diferencial de barrido (DSC) de 181 °C.
- La forma C (sesterhidrato) también se identifica por una temperatura de fusión máxima en un análisis termogravimétrico y térmico diferencial (TG-DTA) de 131 °C.
- El clorhidrato también se identifica por una temperatura de fusión máxima en calorimetría diferencial de barrido (DSC) de 295 °C.
- El metanosulfonato también se identifica por una temperatura de fusión máxima en calorimetría diferencial de barrido (DSC) de 231 °C.
- La forma A también se identifica por una temperatura de fusión máxima en calorimetría diferencial de barrido (DSC) de 155 °C.
- La forma D también se identifica por una temperatura de fusión máxima en calorimetría diferencial de barrido (DSC) de 174 °C.
- La forma H también se identifica por una temperatura de fusión máxima en calorimetría diferencial de barrido (DSC) de 134 °C.
- Cada una de las formas mencionadas anteriormente se puede identificar tanto por el patrón de difracción de rayos X en polvo como por la temperatura de fusión máxima en calorimetría diferencial de barrido (DSC).
- El análisis numérico para identificar las diversas formas de la invención se debe hacer objetivamente considerando que los valores pueden incluir un cierto error experimental dependiendo de las condiciones de medición. Por lo tanto, la invención incluye cualquier forma sustancialmente identificada por los valores mencionados anteriormente para la identificación.
- En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar una forma G (monohidrato) cristalina del compuesto A como se define anteriormente, que se caracteriza por usar un solvato de alcohol o alcohol anhidro del compuesto A como materia prima, disolver dicho solvato de alcohol o alcohol anhidro en un disolvente mixto acuoso-orgánico, y cristalizar la forma G (monohidrato) cristalina deseada.
- En un modo de realización, el solvato de alcohol o alcohol anhidro del compuesto A como materia prima en el procedimiento anterior es cualquier forma amorfa o cristalina del compuesto A, o una mezcla de los mismos, preferentemente cualquier forma cristalina del compuesto A.
- En un modo de realización, la materia prima usada en el procedimiento anterior es un solvato de alcohol, preferentemente un solvato de isopropanol o metanol, más preferentemente solvato de isopropanol del compuesto A.
- En otro modo de realización, la materia prima usada en el procedimiento anterior es un solvato de isopropanol cristalino del compuesto A.
- En un modo de realización, el disolvente mixto acuoso-orgánico usado en el procedimiento anterior para formar la solución es una mezcla de agua y el disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcohol, preferentemente metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol, más preferentemente etanol; *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, acetato de isopropilo, éter metil-terc-butílico y la mezcla de los mismos.
- En otro modo de realización, el disolvente mixto acuoso-orgánico usado en el procedimiento anterior para formar la solución es una mezcla de agua y etanol.
- En un modo de realización, la proporción en volumen de alcohol y agua es de 50:50 a 10:90, preferentemente 20:50.

En un modo de realización, la proporción en volumen de *N,N*-dimetilacetamida o *N,N*-dimetilformamida en agua es de un 10-30 %, preferentemente un 20 %. Sería necesaria una pequeña cantidad de agua cuando se use acetato de isopropilo o éter metil-terc-butílico para el disolvente mixto acuoso-orgánico.

5 En otro aspecto, la invención proporciona el procedimiento para preparar una forma G (monohidrato) cristalina del compuesto A como se define anteriormente, que comprende las etapas de:

(a) disolver el solvato de isopropanol del compuesto A en una mezcla de etanol y agua a 25-65 °C, preferentemente 45-55 °C para formar una solución;

(b) agregar agua a la solución de la etapa (a) mientras se mantiene la temperatura por encima de 40 °C, preferentemente 45-55 °C;

10 (c) sembrar la solución de la etapa (b) con uno o más cristales de la forma G (monohidrato) cristalina deseada por encima de 40 °C, preferentemente 45-55 °C;

(d) envejecer la solución de la etapa (c) por encima de 40 °C, preferentemente 45-55 °C, durante más de 1 hora; preferentemente 1-2 horas;

15 (e) añadir agua a la solución de la etapa (d) durante más de 1 hora, preferentemente 1-2 horas a aproximadamente 50 °C, preferentemente 45-55 °C para formar una suspensión;

(f) enfriar la suspensión de la etapa (e) a una temperatura ambiente, por ejemplo, 10-40 °C, preferentemente 20-30 °C;

20 (g) envejecer la suspensión de la etapa (f) durante más de 0,5 horas, preferentemente 1-24 horas, más preferentemente durante la noche, por ejemplo, durante 8-16 horas a la misma temperatura que la etapa (f);

(h) opcionalmente, envejecer más la suspensión de la etapa (g) por debajo de 5 °C, preferentemente de -5 a 5 °C, preferentemente durante más de 0,5 horas, más preferentemente 1-2 horas; y

(i) recoger los cristales de la suspensión de la etapa (h).

25 En otro aspecto, la invención proporciona una forma cristalina del compuesto A como se define anteriormente, que se prepara mediante el procedimiento anterior.

Los ejemplos de pruebas farmacéuticas para el compuesto A se muestran a continuación.

Prueba farmacéutica 1 (efecto inhibidor de la cinasa Wee1)

(1) Purificación de la cinasa Wee1:

30 Un ADNc de la cinasa Wee1 con glutatión-S-transferasa (GST) fusionada en el extremo amino del mismo se insertó en un vector de expresión de baculovirus para construir un baculovirus recombinante, con el que se infectaron células de una línea celular de insecto Sf9 para una alta expresión en las mismas. Las células infectadas se recuperaron y se solubilizaron y, a continuación, la proteína cinasa Wee1 marcada con GST se adsorbió en una columna de glutatión y se eluyó de la columna con glutatión, y la fracción activa se desaló en una columna de desalación para dar una enzima purificada.

35 (2) Determinación de la actividad de la cinasa Wee1:

En la determinación de la actividad de la cinasa Wee1 se usó como sustrato un péptido sintético, bromhidrato de poli(Lys,Tyr) (Lys:Tyr (4:1)) adquirido de Sigma.

40 La cantidad de la mezcla de reacción fue de 21,1 µl; y la composición del tampón de reacción fue tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) / cloruro de magnesio 10 mM / ditiotreitól 1 mM. Se añadieron cinasa Wee1 purificada, 2,5 µg del péptido sustrato, 10 µM de trifosfato de adenosina (ATP) no marcado y 1 µCi de ATP marcado con [γ -³³P] (2500 Ci/mmol o más), y se incubó a 30 °C durante 30 minutos. A continuación, se añadieron 10 µl de tampón fosfato 350 mM a la mezcla de reacción para detener la reacción. El péptido sustrato se adsorbió en una placa de 96 pocillos con filtro de papel P81, a continuación se lavó varias veces con tampón fosfato 130 mM y se realizó un recuento de su radioactividad con un contador de centelleo líquido. El ATP marcado con [γ -³³P] se compró a 45 Amersham Bioscience.

Para añadir el compuesto de prueba al sistema de reacción, el compuesto se diluyó con dimetilsulfóxido (DMSO) para preparar una serie de diluciones. Se añadieron 1,1 µl de cada dilución al sistema de reacción. Como control, se añadieron 1,1 µl de DMSO al sistema de reacción.

50 Como resultado, el valor de la concentración inhibidora máxima media (CI₅₀) del compuesto A obtenido en el ejemplo de referencia 2 fue de 11 nM.

Prueba farmacéutica 2 (efecto inhibidor del crecimiento tumoral)

Se implantaron células WiDr de cáncer de colon humano (obtenidas de ATCC) en el área subcutánea de la parte posterior de ratas desnudas F344/N Jcl-rnu. Ocho días después de la implantación, se les administró por vía intravenosa gemcitabina (50 mg/kg, inyección de Gemzar, Eli-Lilly); y después de 24 horas, se disolvió un compuesto de prueba en un disolvente (glucosa al 5 %) y se les administró mediante inyección intravenosa continua durante 8 horas. El volumen tumoral $(0,5 \times (\text{diámetro mayor}) \times (\text{diámetro menor})^2)$ se determinó los días 0, 3, 6, 10 y 13. El día 0 significa el día en que se administró la gemcitabina. El volumen tumoral relativo es un valor relativo, calculado a partir de un volumen tumoral de 1 el día 0. El porcentaje de crecimiento tumoral (% C/T) se obtuvo de acuerdo con la siguiente fórmula:

5 Cuando el cambio en el volumen tumoral desde el día 0 en el grupo sometido a la administración del compuesto de prueba es superior a 0 (> 0):

$$\% \text{ C/T} = [(\text{cambio en el volumen tumoral en el grupo al que se le administró el compuesto de prueba los días 3, 6, 10, 13}) / (\text{cambio en el volumen tumoral en el grupo de control los días 3, 6, 10, 13})] \times 100.$$

15 Cuando el cambio en el volumen tumoral desde el día 0 en el grupo sometido a la administración del compuesto de prueba es inferior a 0 (< 0):

$$\% \text{ C/T} = [(\text{cambio en el volumen tumoral en el grupo al que se le administró el compuesto de prueba los días 3, 6, 10, 13}) / (\text{cambio en el volumen tumoral en el grupo al que se le administró el compuesto de prueba el día 0})] \times 100.$$

Los datos del efecto inhibidor del crecimiento tumoral se muestran en la tabla 1.

20 Tabla 1

Compuesto	n	% C/T			
		día 3	día 6	día 10	día 13
Control	4	100	100	100	100
Gemcitabina 50 mg/kg	4	22	31	54	65
Compuesto A*1, 0,75 mg/kg/h	3	86	74	81	89
Gemcitabina + compuesto A*1, 0,5 mg/kg/h	3	-1	3	24	43
Gemcitabina + compuesto A*1, 0,75 mg/kg/h	4	-20	-37	2	14
El compuesto A*1 se obtuvo en el ejemplo de referencia 2.					

La administración de gemcitabina redujo el porcentaje de crecimiento tumoral, pero cuando la gemcitabina se combina con el compuesto de la invención, el porcentaje de crecimiento tumoral se redujo aún más. En particular, en el grupo donde la dosis química era alta, los animales mostraron involución tumoral.

25 Como se mencionó anteriormente, el compuesto A en combinación con otro antineoplásico aumentó el efecto del otro antineoplásico.

Prueba farmacéutica 3 (procedimiento para determinar la potencia del fármaco con células (efecto sensibilizador de radiación (rayos X))

a) Reactivos:

30 El suero bovino fetal (FBS) se obtuvo de Morgate; el medio RPMI 1640 y la tripsina EDTA al 0,25 % eran de Invitrogen; el kit Cyletest Plus DNA Reagent Kit era de Becton Dickinson; y el filtro de red de nylon era de Millipore.

b) Células:

Las células de cáncer de pulmón no microcítico humano (NCI-H1299) se obtuvieron de ATCC.

c) Procedimiento de determinación del efecto:

35 Las células NCI-H1299 se suspendieron en medio RPMI 1640 con FBS al 10 %, y la suspensión celular se aplicó a una placa de plástico procesado con Nunclon delta de 6 pocillos comprada a Nunc, en una cantidad de 100.000 células/2 ml/pocillo, y se incubaron durante la noche en 5 % de CO₂ / 95 % de aire a 37 °C. Usando M-150WE de Softex, las células se irradiaron con rayos X a 5000 R y, a continuación, se incubaron en 5 % de CO₂ / 95 % de aire a 37 °C durante 16 horas. Un compuesto de prueba se diluyó gradualmente con DMSO y se aplicó a una placa con las células procesadas por rayos X sembradas sobre ella, en una cantidad de 2 µl. Esto se incubó en 5 % de

CO₂ / 95 % de aire a 37 °C durante 8 horas y, a continuación, se retiró parcialmente el cultivo. Se añadió tripsina al 0,25 % a las células que permanecían en la placa, en una cantidad de 600 µl, y se mantuvo estáticamente a temperatura ambiente para preparar una suspensión de células individuales. La suspensión de células individuales y el cultivo retirado previamente se mezclaron para cada muestra, a continuación se centrifugaron y se eliminó el sobrenadante. Se completó así el muestreo. La muestra se suspendió en un tampón (1 ml) de kit Cycletest Plus DNA Reagent Kit y se congeló y almacenó a -80 °C. La muestra almacenada se descongeló en la fecha de la prueba, se centrifugó y el sobrenadante se eliminó, y se suspendió en la solución Cycletest Plus A (250 µl), se mantuvo estáticamente a temperatura ambiente durante 10 minutos y, a continuación, se añadió la solución B (150 µl) y se mantuvo de nuevo estáticamente a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió la solución C (150 µl), se mantuvo estáticamente a 4 °C durante 10 minutos y, a continuación, se filtró a través de un filtro de red de nylon para completar de este modo la tinción de ADN. Usando FACS Calibur de Becton Dickinson, la cantidad de ADN en cada célula se determinó cuantitativamente de acuerdo con un procedimiento de FACS, y se determinó la proporción de las células en las que se provocó fragmentación de ADN.

Tabla 2

Efecto inductor de la fragmentación de ADN (H1299) (subG1, %)		
Rayos X	Compuesto A*1	Rayos X + compuesto A*1
27,1	3,9	54,8
El compuesto A*1 se obtuvo en el ejemplo de referencia 2.		

Según la tabla 2, el compuesto A tiene un excelente efecto inductor de la fragmentación de ADN en células cancerosas derivadas de humanos (NCI-H1299).

Como se mencionó anteriormente, el compuesto A en combinación con rayos X aumentó el efecto de los rayos X.

Las novedosas formas cristalinas del compuesto A o una sal del mismo, así como el compuesto A *per se*, se pueden administrar por vía oral o parenteral, y después de formularse en preparaciones adecuadas para dichos modos de administración, los compuestos se pueden usar como composiciones farmacéuticas o antineoplásicos.

El término "cáncer", como se menciona en esta descripción, incluye varios sarcomas y carcinomas e incluye cáncer sólido y cáncer hematopoyético. El cáncer sólido, como se menciona en el presente documento, incluye, por ejemplo, tumor cerebral, cáncer cervicocerebral, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, cáncer microcítico, cáncer no microcítico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de vesícula biliar / conductos biliares, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de ovario, coriocarcinoma, cáncer de cuerpo uterino, cáncer uterocervical, cáncer de pelvis renal / uréter, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de testículos, cáncer fetal, tumor de Wilms, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma de tejido blando. Por otra parte, el cáncer hematopoyético incluye, por ejemplo, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielógena crónica, policitemia vera, linfoma maligno, mieloma múltiple, linfoma hodgkiniano, linfoma no hodgkiniano.

El término "tratamiento del cáncer", como se menciona en esta descripción, significa que se administra un antineoplásico en un caso de cáncer para inhibir el crecimiento de las células cancerosas en el caso. Preferentemente, el tratamiento da como resultado una regresión del crecimiento del cáncer, es decir, reduce el tamaño de un cáncer detectable. Más preferentemente, el tratamiento da como resultado la desaparición completa del cáncer.

Se espera que las novedosas formas cristalinas del compuesto A o una sal del mismo, así como el compuesto A *per se*, sean especialmente eficaces para el cáncer humano sólido. El cáncer humano sólido incluye, por ejemplo, cáncer cerebral, cáncer cervicocerebral, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, cáncer microcítico, cáncer no microcítico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de vesícula biliar / conductos biliares, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de ovario, coriocarcinoma, cáncer de cuerpo uterino, cáncer uterocervical, cáncer de pelvis renal / uréter, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de testículos, cáncer fetal, cáncer de Wilms, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma de tejido blando, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielógena crónica, linfoma hodgkiniano.

La composición farmacéutica o el antineoplásico de la invención pueden contener un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Aquí, el "vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable" se refiere a los excipientes [por ejemplo, grasas, cera de abeja, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o hidrogenados, etc.]; agua (por ejemplo, agua destilada, particularmente agua destilada para inyección, etc.), solución salina fisiológica, alcohol (por ejemplo, etanol), glicerol, polioles, solución acuosa de glucosa, manitol, aceites vegetales, etc.); aditivos [por ejemplo, agente de extensión, agente desintegrante, aglutinante, lubricante, agente humectante, estabilizante, emulsionante, dispersante, conservante, edulcorante, colorante, agente de condimentación o aromatizante, agente de concentración, diluyente, sustancia tampón, disolvente o agente solubilizante, producto

químico para conseguir un efecto de almacenamiento, sal para modificar la presión osmótica, agente de recubrimiento o antioxidante] y similares.

5 Con respecto a cada preparación de la composición farmacéutica o antineoplásico de la invención, se pueden seleccionar diversas formas de preparación, y ejemplos de las mismas incluyen preparaciones orales tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos o líquidos, o preparaciones parenterales líquidas esterilizadas tales como soluciones o suspensiones, supositorios, ungüentos y similares.

10 Las preparaciones sólidas se pueden preparar en forma de comprimido, cápsula, gránulo y polvo sin ningún aditivo, o se pueden preparar usando los vehículos (aditivos) apropiados. Los ejemplos de dichos vehículos (aditivos) pueden incluir sacáridos tales como lactosa o glucosa; almidón de maíz, trigo o arroz; ácidos grasos tales como ácido esteárico; sales inorgánicas tales como aluminato de metasilicato de magnesio o fosfato de calcio anhidro; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona o polialquilenglicol; alcoholes tales como alcohol estearílico o alcohol bencílico; derivados sintéticos de celulosa tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa; y otros aditivos usados convencionalmente tales como gelatina, talco, aceite vegetal y goma arábiga.

15 Estas preparaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos pueden contener, en general, por ejemplo, de un 0,1 a un 100 % en peso, y preferentemente de un 5 a un 98 % en peso, del compuesto de fórmula (I) anterior como ingrediente activo, basado en el peso total de la preparación.

20 Las preparaciones líquidas se producen en forma de suspensión, jarabe, inyección e perfusión por goteo (líquido intravenoso) usando aditivos apropiados que se usan convencionalmente en preparaciones líquidas, tales como agua, alcohol o un aceite derivado de plantas tal como aceite de soja, el aceite de cacahuete y aceite de sésamo.

25 En particular, cuando la preparación se administra por vía parenteral en forma de inyección intramuscular, inyección intravenosa o inyección subcutánea, el disolvente o diluyente apropiado se puede ejemplificar con agua destilada para inyección, una solución acuosa de clorhidrato de lidocaína (para inyección intramuscular), solución salina fisiológica, solución acuosa de glucosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, líquido para inyección intravenosa (por ejemplo, una solución acuosa de ácido cítrico, citrato de sodio y similares) o una solución electrolítica (para perfusión intravenosa por goteo e inyección intravenosa), o una solución mixta en los mismos.

30 Dicha inyección puede estar en forma de una solución previamente disuelta, o en forma de polvo *per se* o polvo asociado con un vehículo (aditivo) adecuado que se disuelve en el momento de su uso. El líquido de inyección puede contener, por ejemplo, de un 0,1 a un 10 % en peso de un ingrediente activo, basado en el peso total de la preparación.

Las preparaciones líquidas, tales como la suspensión o el jarabe para administración oral, pueden contener, por ejemplo, de un 0,1 a un 10 % en peso de un ingrediente activo, basado en el peso total de la preparación.

35 La preparación puede prepararla un experto en la técnica de acuerdo con procedimientos convencionales o técnicas comunes. Por ejemplo, la preparación se puede llevar a cabo, si la preparación es una preparación oral, por ejemplo, mezclando una cantidad apropiada del compuesto de la invención con una cantidad apropiada de lactosa y rellenando con esta mezcla cápsulas de gelatina duras que sean adecuadas para administración oral. Por otra parte, la preparación se puede llevar a cabo, si la preparación que contiene el compuesto de la invención es una inyección, por ejemplo, mezclando una cantidad apropiada del compuesto de la invención con una cantidad apropiada de solución salina fisiológica al 0,9 % y rellenando con esta mezcla viales para inyección.

40 Las novedosas formas cristalinas del compuesto A o una sal del mismo, así como el compuesto A *per se*, se pueden usar opcionalmente en combinación con cualquier otro agente útil para el tratamiento de diversos cánceres o con radioterapia. Los ingredientes individuales para dicha combinación se pueden administrar en diferentes momentos o al mismo tiempo que preparaciones divididas o una preparación durante el período de tratamiento. En consecuencia, la invención se debe interpretar de modo que incluya todos los modos de administración al mismo tiempo o en diferentes momentos, y la administración en esta invención se debe interpretar de ese modo. El alcance de la combinación del compuesto de la invención y cualquier otro agente útil para las enfermedades mencionadas anteriormente debe incluir, en principio, cualquiera y todas las combinaciones de los mismos con cualquiera y todos los fármacos útiles para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

50 La radioterapia en sí misma significa un procedimiento común en el campo del tratamiento del cáncer. Para la radioterapia se pueden usar diversas radiaciones, tales como rayos X, rayos γ , haz de neutrones, haz de electrones y haz de protones; y fuentes de radiación. En la radioterapia más popular se usa un acelerador lineal para la irradiación con radiaciones externas, los rayos γ .

55 Las novedosas formas cristalinas del compuesto A o una sal del mismo, así como el compuesto A *per se*, se pueden combinar con una radioterapia para potenciar el efecto terapéutico de la radioterapia y, por lo tanto, pueden ser útiles como sensibilizadores de radiación en el campo del tratamiento del cáncer.

Otro aspecto de las novedosas formas cristalinas del compuesto A o una sal del mismo, así como el compuesto A *per se*, es que los compuestos también son útiles como sensibilizadores para cualquier otro antineoplásico en el campo del tratamiento del cáncer.

- 5 Las novedosas formas cristalinas del compuesto A o una sal del mismo, así como el compuesto A *per se*, se pueden combinar con radioterapia y/o combinar con quimioterapia usando cualquier otro antineoplásico descrito a continuación en su uso para el tratamiento del cáncer.

"Sensibilizador" para radioterapia o antineoplásico, como se menciona en el presente documento, pretende indicar un agente médico que, cuando se usa combinado con radioterapia y/o quimioterapia con un antineoplásico, puede aumentar de forma aditiva o sinérgica el efecto terapéutico de esa radioterapia y/o quimioterapia.

- 10 Los agentes que pueden estar en las preparaciones combinadas de la invención pueden tener cualquier forma seleccionada de cualquier manera, y se pueden producir de la misma manera que las preparaciones mencionadas anteriormente. El agente combinado que comprende el compuesto de la invención y algún otro antineoplásico se puede producir fácilmente por un experto en la técnica de acuerdo con procedimientos ordinarios o técnicas convencionales.

- 15 La combinación mencionada anteriormente incluye no solo las composiciones de la invención que contienen además otro ingrediente activo, sino también aquellas que contienen otras dos o más sustancias activas. Hay muchos ejemplos de la combinación de la composición de la invención y una o dos o más sustancias activas seleccionadas de los fármacos para las enfermedades mencionadas anteriormente.

- 20 Los agentes que se pueden combinar con las composiciones incluyen, por ejemplo, un antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en agentes alquilantes antineoplásicos, antimetabolitos antineoplásicos, antibióticos antineoplásicos, antineoplásicos derivados de plantas, compuestos de coordinación de platino antineoplásicos, derivados de camptotecina antineoplásicos, inhibidores de tirosina cinasa antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros antineoplásicos, así como sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 25 El término "agente alquilante antineoplásico", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un agente alquilante que tiene actividad antineoplásica, y el término "agente alquilante" en el presente documento se refiere en general a un agente que da un grupo alquilo en la reacción de alquilación en la cual un átomo de hidrógeno de un compuesto orgánico se sustituye por un grupo alquilo. El término "agente alquilante antineoplásico" se puede ejemplificar con N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán,
30 busulfán, mitobronitol, carboquona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida o carmustina.

- El término "antimetabolito antineoplásico", tal como se usa en la memoria descriptiva, se refiere a un antimetabolito que tiene actividad antineoplásica, y el término "antimetabolito" en el presente documento incluye, en un sentido amplio, sustancias que perturban el metabolismo normal y sustancias que inhiben el sistema de transferencia de electrones para evitar la producción de intermedios ricos en energía, debido a sus similitudes estructurales o
35 funcionales con los metabolitos que son importantes para los organismos vivos (tales como vitaminas, coenzimas, aminoácidos y sacáridos). El término "antimetabolitos antineoplásicos" se puede ejemplificar con metotrexato, 6-mercaptopurina ribósido, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, encitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina o pemetrexed disodio, y se prefieren citarabina, gemcitabina y similares.

- 40 El término "antibiótico antineoplásico", tal como se usa en la memoria descriptiva, se refiere a un antibiótico que tiene actividad antineoplásica, y el término "antibiótico" en el presente documento incluye sustancias producidas por microorganismos y que inhiben el crecimiento celular y otras funciones de los microorganismos y de otros organismos vivos. El término "antibiótico antineoplásico" se puede ejemplificar con actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomycin, mitomicina C, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina,
45 zinostatina estimalámero, idarubicina, sirolimus o valrubicina, y se prefieren doxorubicina, mitomicina C y similares.

- El término "antineoplásico derivado de plantas", tal como se usa en la memoria descriptiva, incluye compuestos que tienen actividades antineoplásicas que se originan a partir de plantas, o compuestos preparados aplicando modificación química a los compuestos anteriores. El término "antineoplásico derivado de plantas" se puede ejemplificar con vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel y vinorelbina, y se
50 prefieren etopósido y similares.

- El término "derivado de camptotecina antineoplásico", tal como se usa en la memoria descriptiva, se refiere a compuestos que están relacionados estructuralmente con la camptotecina e inhiben el crecimiento de las células cancerosas, incluida la camptotecina *per se*. El término "derivado de camptotecina antineoplásico" no está particularmente limitado a, pero se puede ejemplificar con, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, topotecán,
55 irinotecán o 9-aminocamptotecina, siendo preferente la camptotecina. Además, el irinotecán se metaboliza *in vivo* y presenta efecto antineoplásico como SN-38. Se cree que el mecanismo de acción y la actividad de los derivados de camptotecina son prácticamente los mismos que los de la camptotecina (por ejemplo, Nitta, *et al.*, Gan to Kagaku Ryoho, 14, 850-857 (1987)).

El término "compuesto de coordinación de platino antineoplásico", tal como se usa en la memoria descriptiva, se refiere a un compuesto de coordinación de platino que tiene actividad antineoplásica, y el término "compuesto de coordinación de platino" en el presente documento se refiere a un compuesto de coordinación de platino que proporciona platino en forma iónica. Los compuestos de platino preferentes incluyen cisplatino; ion cis-diaminodiaquoplatino (II); cloruro de cloro(dietilentriamina)platino (II); dicloro(etilendiamina)platino (II); diamino(1,1-ciclobutandicarboxilato)platino (II) (carboplatino); espiroplatino; iuproplatino; diamino(2-etilmalonato)platino (II); etilendiaminomalonatoplatino (II); aqua(1,2-diaminodihexano)sulfatoplatino (II); aqua(1,2-diaminodihexano)malonatoplatino (II); (1,2-diaminodihexano)malonatoplatino (II); (4-carboxifalato)(1,2-diaminodihexano)platino (II); (1,2-diaminodihexano)(isocitrato)platino (II); (1,2-diaminodihexano)oxalatoplatino (II); ormaplatino; tetraplatino; carboplatino, nedaplatino y oxaliplatino, y se prefiere cisplatino. Además, otros compuestos de coordinación de platino antineoplásicos mencionados en la memoria descriptiva son conocidos y están disponibles comercialmente y/o puede producirlos un experto en la técnica mediante técnicas convencionales.

El término "inhibidor de tirosina cinasa antineoplásico", tal como se usa en la memoria descriptiva, se refiere a un inhibidor de tirosina cinasa que tiene actividad antineoplásica, y el término "inhibidor de tirosina cinasa" en el presente documento se refiere a una sustancia química que inhibe la "tirosina cinasa" que transfiere un grupo γ -fosfato de ATP a un grupo hidroxilo de una tirosina específica en una proteína. El término "inhibidor de tirosina cinasa antineoplásico" se puede ejemplificar con gefitinib, imatinib o erlotinib.

El término "anticuerpo monoclonal", tal como se usa en la memoria descriptiva, que también se conoce como anticuerpo clonal único, se refiere a un anticuerpo producido por una célula productora de anticuerpos monoclonales, y ejemplos de los mismos incluyen cetuximab, bevacizumab, rituximab, alemtuzumab y trastuzumab.

El término "interferón", tal como se usa en la memoria descriptiva, se refiere a un interferón que tiene actividad antineoplásica, y es una glicoproteína que tiene un peso molecular de aproximadamente 20.000, que es producida y secretada por la mayoría de las células animales tras una infección vírica. No solo tiene el efecto de inhibir el crecimiento vírico, sino también varios mecanismos efectores inmunitarios que incluyen la inhibición del crecimiento de células (en particular, células tumorales) y la potenciación de la actividad de los linfocitos citolíticos naturales, por lo que se designa como un tipo de citocina. Los ejemplos de "interferón" incluyen interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β , interferón γ -1a e interferón γ -n1.

El término "modificador de la respuesta biológica", tal como se usa en la memoria descriptiva, es el llamado modificador de respuesta biológica o BRM y en general es el término genérico para sustancias o fármacos para modificar los mecanismos de defensa de organismos vivos o respuestas biológicas tales como supervivencia, crecimiento o diferenciación de células de tejido para dirigirlos a ser útiles para un individuo contra tumores, infecciones u otras enfermedades. Ejemplos del "modificador de la respuesta biológica" incluyen krestina, lentinano, sizofirano, picibanilo y ubenimex.

El término "otro antineoplásico", tal como se usa en la memoria descriptiva, se refiere a un antineoplásico que no pertenece a ninguno de los agentes que tienen actividades antineoplásicas descritos anteriormente. Los ejemplos de "otro antineoplásico" incluyen mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína, alefacept, darbepoyetina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprorelina, flutamida, fulvestrant, pegaptanib octasodio, denileucina diftotox, aldesleucina, tiotropina alfa, trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina y goserelina.

Los términos "agente alquilante antineoplásico", "antimetabolito antineoplásico", "antibiótico antineoplásico", "antineoplásico derivado de plantas", "compuesto de coordinación de platino antineoplásico", "derivado de camptotecina antineoplásico", "inhibidor de tirosina cinasa antineoplásico", "anticuerpo monoclonal", "interferón", "modificador de la respuesta biológica" y "otro antineoplásico" descritos anteriormente son todos conocidos y están disponibles comercialmente o puede producirlos un experto en la técnica por procedimientos conocidos *per se* o por procedimientos bien conocidos o convencionales. El procedimiento para la preparación de gefitinib se describe, por ejemplo, en el documento USP n.º 5.770.599; el procedimiento para la preparación de cetuximab se describe, por ejemplo, en el documento WO 96/40210; el procedimiento para la preparación de bevacizumab se describe, por ejemplo, en el documento WO 94/10202; el procedimiento para la preparación de oxaliplatino se describe, por ejemplo, en los documentos USP n.º 5.420.319 y 5.959.133; el procedimiento para la preparación de gemcitabina se describe, por ejemplo, en los documentos USP n.º 5.434.254 y 5.223.608; y el procedimiento para la preparación de camptotecina se describe en los documentos USP n.º 5.162.532, 5.247.089, 5.191.082, 5.200.524, 5.243.050 y 5.321.140; el procedimiento para la preparación de irinotecán se describe, por ejemplo, en el documento USP n.º 4.604.463; el procedimiento para la preparación de topotecán se describe, por ejemplo, en el documento USP n.º 5.734.056; el procedimiento para la preparación de temozolomida se describe, por ejemplo, en el documento JP-B n.º 4-5029; y el procedimiento para la preparación de rituximab se describe, por ejemplo, en el documento JP-W n.º 2-503143.

Los agentes alquilantes antineoplásicos mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica a continuación: N-óxido de mostaza nitrogenada de Mitsubishi Pharma Corp. como Nitromin (nombre

comercial); ciclofosfamida de Shionogi & Co., Ltd. como Endoxan (nombre comercial); ifosfamida de Shionogi & Co., Ltd. como Ifomide (nombre comercial); melfalán de GlaxoSmithKline Corp. como Alkeran (nombre comercial); busulfán de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Mablin (nombre comercial); mitobronitol de Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. como Myebrol (nombre comercial); carboquona de Sankyo Co., Ltd. como Esquinon (nombre comercial); tiotepa de Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd. como Tespamin (nombre comercial); ranimustina de Mitsubishi Pharma Corp. como Cymerin (nombre comercial); nimustina de Sankyo Co., Ltd. como Nidran (nombre comercial); temozolomida de Schering Corp. como Temodar (nombre comercial); y carmustina de Guilford Pharmaceuticals Inc. como Gliadel Wafer (nombre comercial).

Los antimetabolitos antineoplásicos mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica a continuación: metotrexato de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Methotrexate (nombre comercial); 6-mercaptopurina ribósido de Aventis Corp. como Thioinosine (nombre comercial); mercaptopurina de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Leukerin (nombre comercial); 5-fluorouracilo de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como 5-FU (nombre comercial); tegafur de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. como Futraful (nombre comercial); doxifluridina de Nippon Roche Co., Ltd. como Furutulon (nombre comercial); carmofur de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Yamafur (nombre comercial); citarabina de Nippon Shinyaku Co., Ltd. como Cylocide (nombre comercial); citarabina ocfosfato de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Strasid (nombre comercial); enocitabina de Asahi Kasei Corp. como Sanrabin (nombre comercial); S-1 de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. como TS-1 (nombre comercial); gemcitabina de Eli Lilly & Co. como Gemzar (nombre comercial); fludarabina de Nippon Schering Co., Ltd. como Fludara (nombre comercial); y pemetrexed disodio de Eli Lilly & Co. como Alimta (nombre comercial).

Los antibióticos antineoplásicos mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica a continuación: actinomicina D de Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. como Cosmegen (nombre comercial); doxorubicina de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Adriacin (nombre comercial); daunorubicina de Meiji Seika Kaisha Ltd. como Daunomycin; neocarzinostatina de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Neocarzinostatín (nombre comercial); bleomicina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Bleo (nombre comercial); pepromicina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Pepro (nombre comercial); mitomicina C de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Mitomycin (nombre comercial); aclarubicina de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Aclacinon (nombre comercial); pirarubicina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Pinorubicin (nombre comercial); epirubicina de Pharmacia Corp. como Pharmacorubicin (nombre comercial); zinostatina estimalámero de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Smancs (nombre comercial); idarubicina de Pharmacia Corp. como Idamycin (nombre comercial); sirolimus de Wyeth Corp. como Rapamune (nombre comercial); y valrubicina de Anthra Pharmaceuticals Inc. como Valstar (nombre comercial).

Los antineoplásicos derivados de plantas mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica a continuación: vincristina de Shionogi & Co., Ltd. como Oncovin (nombre comercial); vinblastina de Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. como Vinblastine (nombre comercial); vindesina de Shionogi & Co., Ltd. como Fildesin (nombre comercial); etopósido de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Lastet (nombre comercial); sobuzoxano de Zenyaku Kogyo Co., Ltd. como Perazolin (nombre comercial); docetaxel de Aventis Corp. como Taxotere (nombre comercial); paclitaxel de Bristol-Myers Squibb Co. como Taxol (nombre comercial); y vinorelbina de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Navelbine (nombre comercial).

Los compuestos de coordinación de platino antineoplásicos mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica a continuación: cisplatino de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Randa (nombre comercial); carboplatino de Bristol-Myers Squibb Co. como Paraplatin (nombre comercial); nedaplatino de Shionogi & Co., Ltd. como Aqupla (nombre comercial); y oxaliplatino de Sanofi-Synthelabo Co. como Eloxatin (nombre comercial).

Los derivados de camptotecina antineoplásicos mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica a continuación: irinotecán de Yakult Honsha Co., Ltd. como Campto (nombre comercial); topotecán de GlaxoSmithKline Corp. como Hycamtin (nombre comercial); y camptotecina de Aldrich Chemical Co., Inc., U.S.A.

Los inhibidores de tirosina cinasa antineoplásicos mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica a continuación: gefitinib de AstraZeneca Corp. como Iressa (nombre comercial); imatinib de Novartis AG como Gleevec (nombre comercial); y erlotinib de OSI Pharmaceuticals Inc. como Tarceva (nombre comercial).

Los anticuerpos monoclonales mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica a continuación: cetuximab de Bristol-Myers Squibb Co. como Erbitux (nombre comercial); bevacizumab de Genentech, Inc. como Avastin (nombre comercial); rituximab de Biogen Idec Inc. como Rituxan (nombre comercial); alemtuzumab de Berlex Inc. como Campath (nombre comercial); y trastuzumab de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. como Herceptin (nombre comercial).

Los interferones mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica a continuación: interferón α de Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd. como Sumiferon (nombre comercial); interferón

α -2a de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Canferon-A (nombre comercial); interferón α -2b de Schering-Plough Corp. como Intron A (nombre comercial); interferón β de Mochida Pharmaceutical Co., Ltd. como IFN β (nombre comercial); interferón γ -1a de Shionogi & Co., Ltd. como Imunomax- γ (nombre comercial); e interferón γ -n1 de Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. como Ogamma (nombre comercial).

- 5 Los modificadores de la respuesta biológica mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica a continuación: krestina de Sankyo Co., Ltd. como Krestin (nombre comercial); lentinano de Aventis Corp. como Lentinan (nombre comercial); sizofirano de Kaken Seiyaku Co., Ltd. como Sonifiran (nombre comercial); picibanilo de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. como Picibanil (nombre comercial); y ubenimex de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Bestatin (nombre comercial).
- 10 Los otros antineoplásicos mencionados anteriormente están disponibles comercialmente, como se ejemplifica a continuación: mitoxantrona de Wyeth Lederle Japan, Ltd. como Novantrone (nombre comercial); L-asparaginasa de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Leunase (nombre comercial); procarbazona de Nippon Roche Co., Ltd. como Natulan (nombre comercial); dacarbazina de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Dacarbazine (nombre comercial); hidroxycarbamida de Bristol-Myers Squibb Co. como Hydrea (nombre comercial); pentostatina de Kagaku Oyobi Kessei Ryoho Kenkyusho como Coforin (nombre comercial); tretinoína de Nippon Roche Co., Ltd. como Vesanoïd (nombre comercial); alefacept de Biogen Idec Inc. como Amevive (nombre comercial); darbeoyetina alfa de Amgen Inc. como Aranesp (nombre comercial); anastrozol de AstraZeneca Corp. como Arimidex (nombre comercial); exemestano de Pfizer Inc. como Aromasin (nombre comercial); bicalutamida de AstraZeneca Corp. como Casodex (nombre comercial); leuprorelina de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Leuplin (nombre comercial); flutamida de Schering-Plough Corp. como Eulexin (nombre comercial); fulvestrant de AstraZeneca Corp. como Faslodex (nombre comercial); pegaptanib octasodio de Gilead Sciences, Inc. como Macugen (nombre comercial); denileucina diftotox de Ligand Pharmaceuticals Inc. como Ontak (nombre comercial); aldesleucina de Chiron Corp. como Proleukin (nombre comercial); tiotropina alfa de Genzyme Corp. como Thyrogen (nombre comercial); trióxido de arsénico de Cell Therapeutics, Inc. como Trisenox (nombre comercial); bortezomib de Millennium Pharmaceuticals, Inc. como Velcade (nombre comercial); capecitabina de Hoffmann-La Roche, Ltd. como Xeloda (nombre comercial); y goserelina de AstraZeneca Corp. como Zoladex (nombre comercial).

30 La invención también se refiere a una forma cristalina del compuesto A o una sal del mismo como se define en las reivindicaciones 1-3 para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina del compuesto A o una sal del mismo, que se selecciona del grupo que consiste en la forma G (monohidrato), forma B, forma C (sesterhidrato), el clorhidrato, el metanosulfonato, el citrato (etanolato), el sulfato, el bencenosulfonato (sesquihidrato), el tosilato, el fumarato (hemihidrato), el fosfato, el bromhidrato, el L-malato, el maleato de la forma A (hemihidrato), el maleato de la forma B y el succinato.

35 En el procedimiento de acuerdo con la invención, la unidad terapéutica preferente puede variar de acuerdo con, por ejemplo, la vía de administración del compuesto de la invención, el tipo de compuesto de la invención usado y la forma farmacéutica del compuesto de la invención usada; el tipo, la vía de administración y la forma farmacéutica del otro antineoplásico usado en combinación; y el tipo de células que se vaya a tratar, el estado del paciente y similares. El tratamiento óptimo en las condiciones dadas se puede determinar por un experto en la técnica, en base a la unidad terapéutica convencional establecida y/o en base al contenido de la presente memoria descriptiva.

40 En el procedimiento de acuerdo con la invención, la unidad terapéutica para el compuesto de la invención puede variar de acuerdo con, específicamente, el tipo de compuesto usado, el tipo de composición farmacéutica, la frecuencia de aplicación y el sitio específico que se vaya a tratar, la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, el diagnóstico del médico, el tipo de cáncer o similares. Sin embargo, como referencia ejemplar, la dosis diaria para un adulto puede estar dentro de un intervalo de, por ejemplo, 1 a 1.000 mg en el caso de la administración oral. En el caso de administración parenteral, preferentemente administración intravenosa, y más preferentemente perfusión intravenosa por goteo, la dosis diaria puede estar dentro de un intervalo de, por ejemplo, 1 a 100 mg/m² (superficie corporal). Aquí, en el caso de la perfusión intravenosa por goteo, la administración puede llevarse a cabo de forma continua durante, por ejemplo, de 1 a 48 horas. Además, la frecuencia de administración puede variar dependiendo del procedimiento de administración y de los síntomas, pero es, por ejemplo, de una a cinco veces al día. De forma alternativa, la administración periódica intermitente, tal como la administración en días alternos, la administración cada dos días o similares, también se puede emplear en el procedimiento de administración. El período de retirada de la medicación en el caso de administración parenteral es, por ejemplo, de 1 a 6 semanas.

55 Aunque la unidad terapéutica para el otro antineoplásico usado en combinación con el compuesto de la invención no está particularmente limitada, los expertos en la técnica pueden determinarla, si es necesario, de acuerdo con la bibliografía conocida. Los ejemplos pueden ser los siguientes.

60 La unidad terapéutica de 5-fluorouracilo (5-FU) es tal que, en el caso de la administración oral, por ejemplo, se administran de 200 a 300 mg por día de una a tres veces consecutivas y, en el caso de la inyección, por ejemplo, se administran de 5 a 15 mg/kg por día una vez al día durante los primeros 5 días consecutivos mediante inyección

intravenosa o perfusión intravenosa por goteo y, a continuación, se administran de 5 a 7,5 mg/kg una vez al día en días alternos mediante inyección intravenosa o perfusión intravenosa por goteo (la dosis se puede aumentar o disminuir adecuadamente).

5 La unidad terapéutica de S-1 (Tegafur, Gimestat y Ostat potasio) es tal que, por ejemplo, la dosis inicial (dosis única) se ajusta a la siguiente cantidad estándar de acuerdo con la superficie corporal, y se administra por vía oral dos veces al día, después del desayuno y después de la cena, durante 28 días consecutivos, seguido de la retirada de la medicación durante 14 días. Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite. La cantidad estándar inicial por unidad de superficie corporal (equivalente a Tegafur) es de 40 mg en una administración para una superficie inferior a 1,25 m²; 50 mg en una administración para una superficie de 1,25 m² a menos de 1,5 m²; 60 mg en una administración para una superficie de 1,5 m² o más. Esta dosis se aumenta o disminuye de manera apropiada dependiendo de la condición del paciente.

15 La unidad terapéutica para gemcitabina es, por ejemplo, de 1 g como gemcitabina/m² en una administración, que se administra mediante perfusión intravenosa por goteo durante un período de 30 minutos, y se continúa con una administración por semana durante 3 semanas, seguida de la retirada de la medicación en la cuarta semana. Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite. La dosis se reduce adecuadamente de acuerdo con la edad, los síntomas o el desarrollo de efectos secundarios.

20 La unidad terapéutica para doxorubicina (por ejemplo, clorhidrato de doxorubicina) es tal que, por ejemplo, en el caso de una inyección intravenosa, se administran 10 mg (0,2 mg/kg) (título) una vez al día mediante administración intravenosa de una dosis durante 4 a 6 días consecutivos, seguidos de la retirada de la medicación durante 7 a 10 días. Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite dos o tres veces. Aquí, la dosis total es preferentemente de 500 mg (título)/m² (superficie corporal) o menos, y se puede aumentar o disminuir de manera apropiada dentro del intervalo.

25 La unidad terapéutica para etopósido es tal que, por ejemplo, en el caso de una inyección intravenosa, se administran de 60 a 100 mg/m² (superficie corporal) por día durante 5 días consecutivos, seguido de la retirada de la medicación durante tres semanas (la dosis se puede aumentar o disminuir de manera apropiada). Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite. Mientras tanto, en el caso de la administración oral, por ejemplo, se administran de 175 a 200 mg por día durante 5 días consecutivos, seguido de la retirada de la medicación durante tres semanas (la dosis se puede aumentar o disminuir de manera apropiada). Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite.

30 La unidad terapéutica para docetaxel (hidrato de docetaxel) es tal que, por ejemplo, se administran 60 mg como docetaxel/m² (superficie corporal) una vez al día mediante perfusión intravenosa por goteo durante un período de 1 hora o más en un intervalo de 3 a 4 semanas (la dosis se puede aumentar o disminuir de manera apropiada).

35 La unidad terapéutica de paclitaxel es tal que, por ejemplo, se administran 210 mg/m² (superficie corporal) una vez al día mediante perfusión intravenosa por goteo durante un período de 3 horas, seguido de la retirada de la medicación durante al menos 3 semanas. Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite. La dosis se puede aumentar o disminuir de manera apropiada.

40 La unidad terapéutica para cisplatino es tal que, por ejemplo, en el caso de una inyección intravenosa, se administran de 50 a 70 mg/m² (superficie corporal) una vez al día, seguido de la retirada de la medicación durante 3 semanas o más (la dosis se puede aumentar o disminuir de manera apropiada). Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite.

La unidad terapéutica para carboplatino es tal que, por ejemplo, se administran de 300 a 400 mg/m² una vez al día mediante perfusión intravenosa por goteo durante un período de 30 minutos o más, seguido de la retirada de la medicación durante al menos 4 semanas (la dosis se puede aumentar o disminuir de manera apropiada). Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite.

45 La unidad terapéutica para oxaliplatino es tal que se administran 85 mg/m² una vez al día mediante inyección intravenosa, seguido de la retirada de la medicación durante dos semanas. Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite.

50 La unidad terapéutica para irinotecán (por ejemplo, clorhidrato de irinotecán) es tal que, por ejemplo, se administran 100 mg/m² una vez al día mediante perfusión intravenosa por goteo 3 o 4 veces en un intervalo de una semana, seguido de la retirada de la medicación durante al menos dos semanas.

La unidad terapéutica para topotecán es tal que, por ejemplo, se administran 1,5 mg/m² una vez al día mediante perfusión intravenosa por goteo durante 5 días, seguido de la retirada de la medicación durante al menos 3 semanas.

55 La unidad terapéutica para ciclofosfamida es tal que, por ejemplo, en el caso de una inyección intravenosa, se administran 100 mg una vez al día mediante inyección intravenosa en días consecutivos. Si el paciente puede tolerar esta dosis, la dosis diaria se puede aumentar a 200 mg. La dosis total es de 3.000 a 8.000 mg, que se

puede aumentar o disminuir de manera apropiada. Si es necesario, se puede inyectar o perfundir por vía intramuscular, intratorácica o intratumoral. Por otra parte, en el caso de la administración oral, por ejemplo, se administran de 100 a 200 mg al día.

La unidad terapéutica para gefitinib es tal que se administran 250 mg por vía oral una vez al día.

- 5 La unidad terapéutica para cetuximab es tal que, por ejemplo, se administran 400 mg/m² el primer día mediante perfusión intravenosa por goteo y, a continuación, se administran 250 mg/m² cada semana mediante perfusión intravenosa por goteo.

La unidad terapéutica para bevacizumab es tal que, por ejemplo, se administran 3 mg/kg cada semana mediante perfusión intravenosa por goteo.

- 10 La unidad terapéutica para trastuzumab es tal que, por ejemplo, típicamente para un adulto, se administran una vez al día inicialmente 4 mg como trastuzumab/kg (peso corporal), seguido de una perfusión intravenosa por goteo de 2 mg/kg durante un período de 90 minutos o más cada semana a partir de la segunda administración.

La unidad terapéutica para exemestano es tal que, por ejemplo, típicamente para un adulto, se administran por vía oral 25 mg una vez al día después de la comida.

- 15 La unidad terapéutica para leuprorelina (por ejemplo, acetato de leuprorelina) es tal que, por ejemplo, típicamente para un adulto, se administran por vía subcutánea 11,25 mg una vez cada 12 semanas.

La unidad terapéutica para imatinib es tal que, por ejemplo, típicamente para un adulto en la fase crónica de la leucemia mielógena crónica, se administran por vía oral 400 mg una vez al día después de la comida.

- 20 La unidad terapéutica para una combinación de 5-FU y leucovorina es tal que, por ejemplo, se administran 425 mg/m² de 5-FU y 200 mg/m² de leucovorina desde el primer día hasta el quinto día mediante perfusión intravenosa por goteo, y este ciclo se repite en un intervalo de 4 semanas.

La invención se describe más concretamente con referencia a los siguientes ejemplos y ejemplos de producción, que, sin embargo, no pretenden restringir el alcance de la invención.

- 25 En la cromatografía de capa fina en los ejemplos y los ejemplos de producción se usó gel de sílice₆₀F₂₅₄ (Merck) para la placa, y se usó un detector de UV para la detección. Se usó Wakogel™ C-300 o C-200 (Wako Pure Chemical Industries) o NH (Fuji Silysia Chemical) para la columna de gel de sílice. En la espectrometría de masas (MS) se usó JMS-SX102A (JEOL) o QUATTROII (Micromass). En la espectrometría de RMN se usó dimetilsulfóxido como patrón interno en una solución de dimetilsulfóxido deuterado; se usó un espectrómetro Gemini-300 (300 MHz; Varian), VXR-300 (300 MHz; Varian), Mercury 400 (400 MHz; Varian) o Inova 400
30 (400 MHz; Varian); y todos los valores de δ son en ppm.

Los significados de las abreviaturas en RMN se mencionan a continuación.

s: singlete

d: doblete

dd: doble doblete

- 35 t: triplete

dt: doble triplete

q: cuartete

m: multiplete

an: ancho

- 40 J: constante de acoplamiento

Hz: hercio

DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado

THF: tetrahidrofurano

- 45 Los patrones de XRPD se recolectaron en un BRUKER AXS D8 ADVANCE. Se utilizó radiación de cobre K-alfa 1 a 35 kV, 40 mA. Las muestras se escanearon entre 5 y 40°2Theta a 0,1°/mín. s/paso (paso: 0,014, tiempo de paso: 42,4 s). La intensidad de la difracción de rayos X se obtuvo como recuentos o recuentos por segundo en el eje Y.

Las intensidades dependen no solo del grado de 2-theta sino también de las cantidades de una muestra, la cristalinidad de una muestra, la forma cristalina de una muestra y la forma de sal de una muestra.

5 Los termogramas DSC se obtuvieron usando un instrumento TA DSC Q1000. Los experimentos se realizaron en una cubeta de aluminio ondulado con flujo de nitrógeno. Una muestra se calentó a 5 °C/min desde 25 °C hasta 200 °C.

Los análisis termogravimétricos y térmicos diferenciales (TG-DTA) se realizaron usando un sistema BRUKER axu TG-DTA 2000SA+MS 9600. Una muestra se calentó a 10 °C/min desde 25 °C hasta 300 °C y se usó una purga de helio.

Ejemplo de producción 1:

10 Producción de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) 1-Alilhidrazincarboxilato de terc-butilo:

15 Se añadieron 250 g de hidrazincarboxilato de terc-butilo a una solución en tolueno (3 l) de 280 g de anhídrido ftálico. Usando un separador de agua Dean-Stark, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente, el sólido formado se extrajo por filtración para obtener 516 g de (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)carbamato de terc-butilo en bruto.

20 Se añadieron 520 g de carbonato de potasio, 43,3 g de cloruro de benciltrietilamonio y 250 ml de bromuro de alilo en ese orden a la solución en acetonitrilo (3,5 l) del compuesto anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron 1,5 l de agua a la solución de reacción, y la fase de acetonitrilo se separó y se concentró. Se añadió 1 l de agua al residuo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la fase de acetato de etilo se lavó con solución acuosa salina saturada y, a continuación, se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el sólido incoloro precipitado se lavó con hexano y se secó para obtener 460 g de alil(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)carbamato de terc-butilo en bruto.

25 Con enfriamiento en un baño de hielo, se añadieron 100 ml de metilhidrazina a la solución en tetrahidrofurano (3,0 l) del compuesto anterior, a continuación se permitió alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La materia insoluble precipitada se retiró por filtración y el filtrado se concentró. Se añadió una mezcla de disolventes de hexano / acetato de etilo (3/1) al residuo y la materia insoluble precipitada se eliminó por filtración. Esta operación se repitió cinco veces, a continuación el filtrado se concentró bajo presión reducida, el residuo resultante se destiló bajo presión reducida para obtener 211 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido. ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 173,4.

30 2) Producción de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

35 Se añadieron 260 ml de N,N-diisopropiletilamina y 106 g de la hidrazina obtenida en el punto 1 anterior a una solución en tetrahidrofurano (1,5 l) de 142 g de 4-cloro-2-(metiltio)piridin-5-carboxilato de etilo, y se agitó con calentamiento a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se evaporó bajo presión reducida y se añadieron 500 ml de éter dietílico al residuo, y el sólido precipitado se separó por filtración. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, el residuo se enfrió en un baño de hielo, se añadieron gradualmente 400 ml de ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, a 70 °C durante 1 hora. La solución de reacción se evaporó bajo presión reducida, se añadieron 500 ml de etanol y se enfrió en un baño de hielo, y se añadió 1,0 l de solución de hidróxido de sodio 6 N y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se enfrió en un baño de hielo, la solución de reacción se hizo ácida con 400 ml de ácido clorhídrico concentrado y, a continuación, se evaporó bajo presión reducida. El residuo se repartió en cloroformo y agua, y la fase de cloroformo se extrajo, se lavó con solución acuosa salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el sólido amarillo formado se retiró por filtración, se lavó con etanol y éter dietílico y se secó para obtener 99,1 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

45 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,66 (1,0H, s an), 5,83 (1,0H, ddt, J = 17,1, 9,8, 5,4 Hz), 5,13 (1,0H, d, J = 9,8 Hz), 5,06 (1,0H, d, J = 17,1 Hz), 4,34 (2,0H, d, J = 5,4 Hz), 2,51 (3,0H, s). ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 223,3.

Ejemplo de referencia 1:

Producción de 2-alil-6-(metiltio)-1-piridin-2-il-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

50 Se añadieron 2,4 ml de N,N'-dimetiletildiamina a una solución en 1,4-dioxano (50 ml) de 4,44 g de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona, 3,80 g de yoduro de cobre(I), 5,33 g de 2-yodopiridina y 3,80 g de carbonato de potasio, y se agitó durante la noche a 95 °C. El líquido de reacción se enfrió, se añadió amoniaco acuoso y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa salina saturada y se secó con

sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y se cristalizó con acetato de etilo para obtener 5,15 g del compuesto del título como un sólido blanco.

5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,94 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,90 (2H, d, J = 3,5 Hz), 7,29-7,25 (1H, m), 5,68 (1H, ddt, J = 17,0, 10,2, 6,3 Hz), 5,05 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,91 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,85 (1H, d, J = 6,3 Hz), 2,58 (3H, s). ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 300.

Ejemplo de referencia 2:

Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 2-(6-bromo-2-piridinil)-2-propanol:

10 En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 30 ml de yoduro de metilmagnesio 3 M / éter dietílico a 300 ml de solución en éter dietílico de 8,72 g de 6-bromopiridin-2-carboxilato de metilo. Se añadieron agua y ácido clorhídrico 2 N al líquido de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución acuosa salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para obtener 8,51 g de 2-(6-bromo-2-piridinil)-2-propanol en bruto
15 como una sustancia oleosa amarilla.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,56 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 1,55 (6H, s). ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 216, 218.

2) Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

20 Se obtuvieron 12,89 g del compuesto del título de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1, para lo cual, sin embargo, el compuesto obtenido en la reacción anterior se usó en lugar de la 2-yodopiridina usada en el ejemplo de referencia 1.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,95 (1H, s), 7,91 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,06 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,93 (1H, dd, J = 17,1, 1,2 Hz), 4,81 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,59 (4H, s), 1,59 (6H, s). ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 358.

3) Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

30 Se añadieron 817 mg de ácido m-cloroperbenzoico (> 65 %) a una solución en tolueno (20 ml) de 1,10 g del producto anterior, y se agitó durante 20 minutos. Se añadieron 1,61 ml de N,N-diisopropiletilamina y 706 mg de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina al líquido de reacción, y se agitó durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano / acetato de etilo = 1/1 a 0/1, acetato de etilo / etanol = 98/2). Después de concentrarse, se recristalizó en acetato de etilo para obtener 1,20 g del compuesto del título
35 como un sólido amarillo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,86 (1H, dd, J = 8,0, 7,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,49 (1H, s an), 7,48 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 6,5 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,94 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,5 Hz), 3,26 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,73 (4H, s an), 2,44 (3H, s), 1,59 (6H, s). ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 501.

40 Ejemplo de referencia 3:

Producción de la forma A del compuesto A

45 Se añadieron 733 mg de ácido m-cloroperbenzoico (> 65 %) a una solución en tolueno (30 ml) de 1,02 g de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona, y se agitó durante 20 minutos. Se añadieron 1,45 ml de N,N-diisopropiletilamina y 710 mg de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina al líquido de reacción, y se agitó durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano / acetato de etilo = 1/1 a 0/1, acetato de etilo / etanol = 98/2). Después de concentrar, se cristalizó en acetato de etilo para obtener el compuesto del título contaminado con una impureza. Esta impureza se eliminó
50 mediante repurificación por cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano / acetato de etilo = 1/1 a 0/1, acetato de etilo / etanol = 98/2) y se recogieron las fracciones no contaminadas con la impureza. Después de concentrarse, se disolvió en acetato de etilo (10 ml) a reflujo y la solución se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío para obtener 655 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

Patrones XRPD:

(2-theta (grados), Intensidad (cps)): (13,8°, 1039), (26,4°, 544), (6,9°, 162), (11,2°, 484), (12,4°, 135), (20,7°, 137), (24,0°, 151).

DSC:

- 5 Cuando se midió la DSC de la forma A usando un instrumento TA Instruments DSC Q1000, el inicio de la temperatura de fusión extrapolada de la forma A fue de 154 °C con una entalpía de fusión de 86,4 J/g a 5 °C/min bajo nitrógeno en una cubeta de aluminio ondulado. La temperatura máxima de fusión fue de 155 °C.

Ejemplo de referencia 4:

Producción de la forma D del compuesto A

- 10 Se añadieron 20,0 g de ácido m-cloroperbenzoico (> 65 %) a una solución en tolueno (500 ml) de 24,3 g de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona, y se agitó durante 40 minutos. Se añadieron 35,5 ml de N,N-diisopropiletilamina y 14,3 g de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina al líquido de reacción, y se agitó durante la noche. Se añadieron tetrahidrofurano (500 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de que se evaporó el disolvente, el sólido se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar 11,0 g del compuesto de título en bruto. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / acetato de etilo = 1/1 a 0/1 y cloroformo / metanol = 1/0 a 7/1). Después de que se evaporó el disolvente, el sólido se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar 16,9 g del compuesto de título. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano / acetato de etilo = 1/1 a 0/1, acetato de etilo / etanol = 98/2). Después de que se evaporó el disolvente, el sólido se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar 2,50 g del compuesto de título. Los compuestos del título en bruto combinados (30,4 g) se recrystalizaron en isopropanol (300 ml) para obtener 32,2 g del compuesto del título como aducto de isopropanol 1. El aducto de isopropanol 1 del compuesto del título (32,2 g) se disolvió en acetato de etilo (300 ml) a reflujo y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío para obtener 21,2 g del compuesto del título como un sólido amarillo.
- 15
- 20
- 25

Patrones XRPD:

(2-theta (grados), Intensidad (cps)): (6,5°, 71,0), (10,3°, 61,5), (9,3°, 40,8), (14,6°, 22,5), (18,7°, 22,0), (19,5°, 55,9), (22,2°, 32,2).

- 30 DSC:

Quando se midió la DSC de la forma D usando un instrumento TA Instruments DSC Q1000, el inicio de la temperatura de fusión extrapolada de la forma D fue de 173°C con una entalpía de fusión de 66,2 J/g a 5 °C/min bajo nitrógeno en una cubeta de aluminio ondulado. La temperatura máxima de fusión fue de 174 °C. Antes de fundirse, se detectó un pequeño pico endotérmico con conversión de forma a 135-150 °C.

- 35 Ejemplo de referencia 5:

Producción de la forma H del compuesto A

- Se añadieron 817 mg de ácido m-cloroperbenzoico (> 65 %) a una solución en tolueno (20 ml) de 1,10 g de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona, y se agitó durante 20 minutos. Se añadieron 1,61 ml de N,N-diisopropiletilamina y 706 mg de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina al líquido de reacción, y se agitó durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / acetato de etilo = 1/1 a 0/1, acetato de etilo / etanol = 98/2, cloroformo / metanol = 10/1). Después de que el disolvente se evaporó, el residuo se repurificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano / acetato de etilo = 1/1 a 0/1, acetato de etilo / etanol = 98/2). Después de concentrarse, se disolvió en acetato de etilo a reflujo y la solución se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío para obtener 1,20 g del compuesto del título como un sólido amarillo.
- 40
- 45

Patrones XRPD:

- 50 (2-theta (grados), Intensidad (cps)): (5,8°, 777), (11,5°, 189), (11,6°, 217), (5,2°, 133), (16,6°, 119), (23,3°, 80,9), (24,0°, 60,8).

DSC:

Cuando se midió la DSC de la forma H usando un instrumento TA Instruments DSC Q1000, el inicio de la temperatura de fusión extrapolada de la forma H fue de 131 °C con una entalpía de fusión de 43,1 J/g a 5 °C/min bajo nitrógeno en una cubeta de aluminio ondulado. La temperatura máxima de fusión fue de 134 °C. Antes de fundirse, se detectó un amplio pico endotérmico con conversión de forma a ~100 °C.

5 Ejemplo 1:

Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona monohidrato (forma G)

10 A una solución agitada de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (2,17 g, 92,2 % en peso, ensayo de 2,00 g, 5,60 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (1,66 g) por debajo de 30 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (2,92 ml) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (1,19 g) por debajo de 30 °C y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante más de 2 horas. A continuación, se añadieron tolueno (30 ml) e isopropanol (50 ml), y se lavaron con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (20 ml) y solución acuosa al 15 % de cloruro de sodio (10 ml). La fase acuosa se extrajo con tolueno (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta 40 ml y se añadió isopropanol (40 ml). La mezcla se concentró hasta 40 ml y se envejeció a temperatura ambiente durante la noche. El cristal se recogió por filtración, se lavó con isopropanol (20 ml) y se secó a vacío a temperatura ambiente durante la noche para obtener el solvato de isopropanol (2,99 g, 75,6 % en peso) como un cristal amarillento pálido con un rendimiento del 81 %.

20 El solvato de isopropanol anterior (10,20 g, 78,4 % en peso, ensayo de 8,00 g, 15,98 mol) se disolvió en una mezcla de etanol (120 ml) y agua (60 ml) a 50 °C, y se añadió etanol-agua (2:1) (60 ml). A la solución resultante se le añadió agua (160 ml) mientras se mantenía la temperatura a más de 45 °C y se añadió la semilla (80 mg) a 50 °C. Después de envejecer a la misma temperatura durante 1 hora, se añadió agua (160 ml) durante 1 hora a 50 °C. A continuación, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se envejeció durante la noche. Después de envejecer por debajo de 5 °C durante 1 hora, el cristal se recogió por filtración, se lavó con etanol-agua (1:2,5) (80 ml) y se secó a vacío a temperatura ambiente durante la noche para obtener 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona monohidrato (7,97 g, 95,6 % en peso) como un cristal amarillento pálido con un rendimiento del 95 %. Punto de fusión: 124 - 126 °C

Patrones XRPD:

30 (2-theta (grados), Intensidad (cps)): (5,4°, 234), (5,9°, 1869), (11,5°, 527), (9,7°, 137), (12,8°, 79,7), (17,8°, 125), (20,5°, 84,9), (22,0°, 71,5), (23,8°, 67,7), (24,5°, 65,3), (25,0°, 47,5).

DSC:

35 Cuando se midió la DSC de la forma G usando un instrumento TA Instruments DSC Q1000, el inicio de la temperatura de fusión extrapolada de la forma G fue de 121 °C con una entalpía de fusión de 55,5 J/g a 2 °C/min bajo nitrógeno en una cubeta de aluminio ondulado con agujero estenoico. La temperatura máxima de fusión fue de 124 °C. Antes de fundirse, se detectó un pico endotérmico amplio con deshidratación a ~115 °C.

Ejemplo 2:

Producción de la forma B del compuesto A

40 Se colocaron 5 mg de la forma A cristalina del compuesto A en una placa de aluminio. La placa se calentó hasta 170 °C a 5 °C/min, a continuación se mantuvo a 170 °C durante 5 minutos, y finalmente se enfrió a temperatura ambiente bajo nitrógeno usando Rigaku Thermo plus XRD-DSC II.

Patrones XRPD:

(2-theta (grados), Intensidad (cps)): (6,4°, 81,8), (6,5°, 78,1), (9,1°, 14,2), (10,2°, 37,4), (12,9°, 9,9), (18,8°, 31,3), (19,0°, 30,1).

45 DSC:

50 Cuando se midió la DSC de la forma A usando un instrumento TA Instruments DSC Q1000 a 5 °C/min bajo nitrógeno en una cubeta de aluminio ondulado, la forma A se fundió a ~155 °C y, a continuación, se recristalizó. El recristalizado fue la forma B. Cuando se midió la DSC de la forma B en las mismas condiciones anteriores, el inicio de la temperatura de fusión extrapolada de la forma B fue de 180 °C con una entalpía de fusión de 47,8 J/g. La temperatura máxima de fusión fue de 181 °C.

Ejemplo 3:

Producción de la forma C (sesterhidrato) del compuesto A

Se añadieron 5 mg de la forma A cristalina del compuesto A a 1 ml de agua. Usando TAITEC Deep-well-maximizer, la mezcla se mezcló a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se centrifugó a 14.000 rpm durante 10 minutos y, a continuación, se eliminó el sobrenadante. El sólido residual se secó a temperatura ambiente durante 5 días.

5 Patrones XRPD:

(2-theta (grados), Intensidad (cps)): (5,8°, 137), (11,2°, 58,6), (11,6°, 65,8), (18,2°, 41,1), (5,2°, 32,2), (13,8°, 36,6), (23,4°, 28,0).

Análisis termogravimétrico y térmico diferencial (TG-DTA):

10 Cuando se midió el TG-DTA de la forma C usando un BRUKER axu TG-DTA 2000SA, el inicio de la temperatura de fusión extrapolada de la forma C fue de 128 °C a 10 °C/min de calentamiento con purga de helio en una cubeta de aluminio abierta. La temperatura máxima de fusión fue de 131 °C. Antes de fundirse, se observó una pérdida de peso con deshidratación a ~125 °C.

Ejemplo 4:

Producción del clorhidrato del compuesto A

15 Se disolvieron 200 mg de base libre del compuesto A en 10 ml de metanol a 50 °C. Se añadieron 0,24 ml de HCl 2 mol/l en etanol a la solución resultante mientras se mantenía la temperatura a 50 °C. A continuación, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se envejeció durante la noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó a vacío a 40 °C durante 3 horas para obtener 191 mg de la sal de ácido clorhídrico del título como un cristal.

20 Patrones XRPD:

(2-theta (grados), Intensidad (cps)): (10,6°, 49,3), (16,7°, 45,7), (9,2°, 41,3), (9,9°, 40,2), (16,2°, 15,9), (18,3°, 41,6).

DSC:

25 Cuando se midió la DSC del clorhidrato usando un instrumento TA Instruments DSC Q1000, el inicio de la temperatura de fusión extrapolada del clorhidrato fue de 293 °C con una entalpía de fusión de 219 J/g a 10 °C/min bajo nitrógeno en una cubeta de aluminio ondulado. La temperatura máxima de fusión fue de 295°C.

Ejemplo 5:

Producción del metanosulfonato del compuesto A

30 Se suspendieron 209 mg de base libre del compuesto A en 14,0 ml de acetonitrilo y la suspensión se calentó hasta aproximadamente 60 °C hasta que se obtuvo una solución transparente. A continuación, se añadieron 0,8 ml de solución madre de ácido metanosulfónico (50 mg/ml en acetonitrilo). Se evaporó aproximadamente el 60 % del disolvente bajo nitrógeno, a continuación la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas. Se filtró y se obtuvo un sólido amarillento que se secó a vacío a 50 °C durante aproximadamente 60 horas.

Patrones XRPD:

35 (2-theta (grados), Intensidad (cps)): (8,0°, 48,2), (18,1°, 90,7), (12,7°, 65,5), (13,2°, 65,6), (27,0°, 57,5), (29,0°, 30,0).

DSC:

40 Cuando se midió la DSC del metanosulfonato usando un Perkin-Elmer DSC serie 7, el inicio de la temperatura de fusión extrapolada del metanosulfonato fue de 230 °C con una entalpía de fusión de 106 J/g a 5 °C/min bajo nitrógeno en una cubeta de aluminio ondulado. La temperatura máxima de fusión fue de 231°C.

Ejemplo 6:

Producción del citrato (etanolato) del compuesto A

45 Se suspendieron 49,5 mg de base libre del compuesto A en 3,0 ml de etanol y la suspensión se calentó hasta aproximadamente 60 °C hasta que se obtuvo una solución transparente. A la solución transparente se añadieron 0,39 ml de solución madre de ácido cítrico (50 mg/ml). Se evaporó aproximadamente el 60 % del disolvente bajo nitrógeno, a continuación la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas. Después de la separación del sólido por filtración, el producto se secó a vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 horas.

Patrones XRPD:

(2-theta (grados), Intensidad (cps)): (6,4°, 142,3), (14,6°, 64,5), (11,6°, 36,2), (13,0°, 45,0), (24,5°, 57,6), (27,4°, 32,0).

Ejemplo 7:

5 Producción del sulfato del compuesto A

Se disolvieron 100,4 mg de base libre del compuesto A en 8,0 ml de acetonitrilo a aproximadamente 60 °C y a la solución transparente se añadieron 0,100 ml de ácido sulfúrico 1 M. La suspensión obtenida se agitó (tapón abierto) durante aproximadamente 18 horas (se evaporó aproximadamente el 60 % del disolvente). Después de la separación del sólido por filtración, el producto se secó a vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 horas.

Patrones XRPD:

(2-theta (grados), Intensidad (cps)): (8,3°, 74,3), (16,7°, 96,6), (4,1°, 67,2), (12,5°, 64,5), (15,7°, 62,9), (23,0°, 63,6).

Ejemplo 8:

Producción del benzenosulfonato (sesquihidrato) del compuesto A

15 Se disolvieron 101 mg de base libre del compuesto A (~0,2 mmol) en 4,0 ml de acetonitrilo / THF 3:1 (v/v) a aproximadamente 40 a 50 °C y a la solución transparente se añadieron 31,82 mg de ácido benzenosulfónico (~0,2 mmol) disuelto en 1,0 ml de acetonitrilo. La adición de esta solución se llevó a cabo gota a gota con agitación, es decir, durante aproximadamente 5 a 10 minutos. La solución amarillenta se enfrió a temperatura ambiente y se agitó en un tubo de reacción abierto a temperatura ambiente durante aproximadamente un día hasta que se evaporó la mayor parte del THF y parte del acetonitrilo. A continuación, la suspensión se investigó mediante microscopía óptica, lo que indicaba que se había obtenido un producto cristalino. Después de la separación del sólido por filtración, el producto se secó a vacío a 40 °C durante aproximadamente 16 horas. Se obtuvieron 88 mg del benzenosulfonato (sesquihidrato) del título como un cristal.

Patrones XRPD:

25 (2-theta (grados), Intensidad (cps)): (6,7°, 49,0), (12,8°, 64,8), (9,6°, 34,4), (15,1°, 40,4), (19,2°, 44,6), (20,7°, 35,3).

Ejemplo 9:

Producción del tosilato del compuesto A

30 Se disolvieron 103 mg de base libre del compuesto A (~0,21 mmol) en 4,0 ml de acetonitrilo / THF 3:1 (v/v) a aproximadamente 40 a 50 °C y a la solución transparente se añadieron 39,13 mg de ácido toluenosulfónico (~0,21 mmol) disuelto en 1,0 ml de acetonitrilo. La adición de esta solución se llevó a cabo gota a gota con agitación, es decir, durante aproximadamente 5 a 10 minutos. La solución amarillenta se enfrió a temperatura ambiente y se agitó en un tubo de reacción abierto a temperatura ambiente durante aproximadamente un día hasta que se evaporó la mayor parte del THF y parte del acetonitrilo. A continuación, la suspensión se investigó mediante microscopía óptica, lo que indicaba que se había obtenido un producto cristalino. Después de la separación del sólido por filtración, el producto se secó a vacío a 40 °C durante aproximadamente 16 horas. Se obtuvieron 109 mg del tosilato del título como un cristal.

Patrones XRPD:

(2-theta (grados), Intensidad (cps)): (6,6°, 114,8), (20,0°, 101,7), (9,8°, 91,1), (13,2°, 86,5), (14,5°, 81,4), (19,2°, 75,1).

40 Ejemplo 10:

Producción del fumarato (hemihidrato) del compuesto A

45 Se disolvieron 97 mg de base libre del compuesto A (~0,19 mmol) en 3,0 ml de etanol / THF 1:1 (v/v) a temperatura ambiente y a la solución transparente se añadieron 0,765 ml de una solución de ácido fumárico en THF (29,5 mg/ml = 0,19 mmol). La adición de esta solución se llevó a cabo gota a gota con agitación, es decir, durante aproximadamente 5 a 10 minutos. Esta solución se evaporó lentamente bajo nitrógeno, y al residuo sólido obtenido se añadieron 3,0 ml de acetonitrilo y la suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 horas. A continuación, la suspensión se investigó mediante microscopía óptica, lo que indicaba que se había obtenido un producto cristalino. Después de la separación del sólido por filtración, el producto se secó a vacío a 40 °C durante aproximadamente 4 horas. Patrones XRPD:

(2-theta (grados), Intensidad (cps)): (7,2°, 79,2), (14,5°, 161,2), (6,0°, 46,3), (15,9°, 56,5), (23,5°, 49,4), (26,0°, 35,4).

Ejemplo 11:

Producción del fosfato del compuesto A

5 Se disolvieron 104 mg de base libre del compuesto A (~0,21 mmol) en 4,0 ml de acetonitrilo / THF 3:1 (v/v) a aproximadamente 50 °C y a la solución transparente se añadieron 0,414 ml de una solución acuosa 0,5 M de ácido fosfórico. La adición de esta solución se llevó a cabo gota a gota con agitación, es decir, durante aproximadamente 5 a 10 minutos. Se obtuvo una suspensión fina de color amarillento, que se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente tres días. A continuación, la suspensión se investigó mediante microscopía óptica, lo que indicaba que se había obtenido un producto cristalino. Después de la separación del sólido por filtración, el producto se secó a vacío a 40 °C durante aproximadamente 16 horas. Se obtuvieron 105 mg del fosfato del título como un cristal.

Patrones XRPD:

15 (2-theta (grados), Intensidad (cps)): (9,9°, 81,7), (15,5°, 114,5), (7,5°, 50,6), (11,2°, 61,8), (18,6°, 80,7), (22,8°, 77,5).

Ejemplo 12:

Producción del bromhidrato del compuesto A

20 Se disolvieron 100 mg de base libre del compuesto A (~0,21 mmol) en 4,0 ml de etanol / acetato de etilo 1:1 (v/v) a aproximadamente 40 °C y a la solución transparente se añadieron 0,400 ml de una solución acuosa 0,5 M de ácido bromhídrico. Se obtuvo una suspensión fina de color amarillento, que se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente un día. A continuación, la suspensión se investigó mediante microscopía óptica, lo que indicaba que se había obtenido un producto cristalino. Después de la separación del sólido por filtración, el producto se secó a vacío a 40 °C durante aproximadamente 16 horas. Se obtuvieron aproximadamente 98 mg del bromhidrato del título como un cristal.

25 Patrones XRPD:

(2-theta (grados), Intensidad (cps)): (10,5°, 99,2), (18,1°, 72,0), (16,0°, 48,8), (16,6°, 50,2), (23,8°, 68,8), (28,2°, 61,8).

Ejemplo 13:

Producción del L-malato del compuesto A

30 Se disolvieron 82 mg de base libre del compuesto A (~0,17 mmol) en 4,0 ml de acetonitrilo a aproximadamente 50 °C y a la solución transparente se añadieron 0,595 ml de solución de ácido L-málico en acetonitrilo (37,3 mg/ml = 0,17 mmol). La adición de esta solución se llevó a cabo gota a gota con agitación, es decir, durante aproximadamente 5 a 10 minutos. Tras la adición de la solución de ácido málico, se formó una suspensión fina que se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente un día. El tubo de reacción se agitó con el tapón abierto durante unas pocas horas, permitiendo que se evaporara parte del disolvente. Después de la separación del sólido por filtración, el producto se secó a vacío a 40 °C durante aproximadamente 22 horas. Se obtuvieron aproximadamente 70 mg del L-malato del título como un cristal.

Patrones XRPD:

40 (2-theta (grados), Intensidad (cps)): (23,0°, 172,6), (25,1°, 139,4), (8,8°, 66,4), (17,6°, 93,6), (19,3°, 100,2), (21,7°, 91,4).

Ejemplo 14:

Producción del maleato de la forma A (hemihidrato) del compuesto A

45 Se disolvieron 79 mg de base libre del compuesto A (~0,16 mmol) en 4,0 ml de acetonitrilo a aproximadamente 60 °C y a la solución transparente se añadieron 0,463 ml de solución de ácido maleico en acetonitrilo (39,5 mg/ml = 0,16 mmol). La adición de esta solución se llevó a cabo gota a gota con agitación, es decir, durante aproximadamente 5 a 10 minutos. Después de varios minutos, se formó una suspensión fina que se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente un día. El tubo de reacción se agitó con el tapón abierto durante unas pocas horas, permitiendo que se evaporara parte del disolvente. Después de la separación del sólido por filtración, el producto se secó a vacío a 40 °C durante aproximadamente 22 horas. Se obtuvieron aproximadamente 79 mg del maleato de la forma A del título como un cristal.

50

Patrones XRPD:

(2-theta (grados), Intensidad (cps)): (14,5°, 28,4), (19,2°, 29,1), (8,8°, 20,5), (11,4°, 19,7), (21,1°, 26,6), (21,9°, 28,0).

Ejemplo 15:

5 Producción de maleato de la forma B del compuesto A

10 Se disolvieron 97 mg de base libre del compuesto A (~0,19 mmol) en 3,0 ml de THF / etanol 1:1 a aproximadamente 40 °C y a la solución transparente se añadieron 22,6 mg de ácido maleico disuelto en 1,0 ml de THF. Esta solución se evaporó lentamente bajo un flujo de nitrógeno débil a temperatura ambiente. Al residuo sólido obtenido se añadieron 1,0 ml de acetonitrilo y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 22 horas.

Patrones XRPD:

(2-theta (grados), Intensidad (cps)): (17,2°, 138,1), (23,8°, 133,9), (11,0°, 47,3), (15,5°, 47,0), (19,1°, 59,5), (23,2°, 68,5).

Ejemplo 16:

15 Producción del succinato del compuesto A

20 Se disolvieron 107 mg de base libre del compuesto A (~0,21 mmol) en 3,0 ml de THF / etanol 1:1 a temperatura ambiente, y a la solución transparente se añadieron 0,574 ml de solución de ácido succínico en THF (44 mg/ml = 0,16 mmol). La adición de esta solución se llevó a cabo gota a gota con agitación, es decir, durante aproximadamente 5 a 10 minutos. Esta solución se evaporó lentamente bajo un flujo de nitrógeno débil a temperatura ambiente. Al residuo sólido obtenido se añadieron 1,0 ml de acetonitrilo y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 22 horas.

Patrones XRPD:

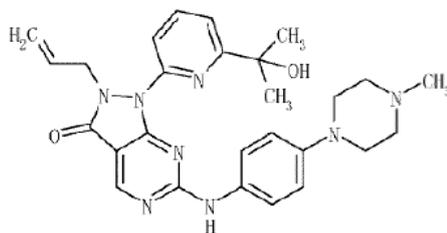
(2-theta (grados), Intensidad (cps)): (5,3°, 174,1), (22,0°, 93,7), (13,0°, 61,4), (14,5°, 73,4), (17,9°, 66,0), (25,3°, 98,3).

25 Aplicabilidad industrial

Los compuestos de la invención tienen un excelente efecto inhibitorio de la cinasa Wee1 y, por lo tanto, son útiles en el campo de los medicamentos, especialmente en el tratamiento de diversos cánceres.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del compuesto A de fórmula estructural:



Compuesto A

o una sal del mismo, que se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 la forma G (monohidrato) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 5,4°, 5,9° y 11,5°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 9,7°, 12,8°, 17,8°, 20,5°, 22,0°, 23,8°, 24,5° y 25,0°;
- 10 la forma B que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 6,4° y 6,5°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 9,1°, 10,2°, 12,9°, 18,8° y 19,0°;
- 15 la forma C (sesterhidrato) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 5,8°, 11,2°, 11,6° y 18,2°; el clorhidrato que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 10,6° y 16,7°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 9,2°, 9,9°, 16,2° y 18,3°;
- el metanosulfonato que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 8,0° y 18,1°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 12,7°, 13,2°, 27,0° y 29,0°;
- 20 el citrato (etanolato) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 6,4° y 14,6°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 11,6°, 13,0°, 24,5° y 27,4°;
- 25 el sulfato que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 8,3° y 16,7°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 4,1°, 12,5°, 15,7° y 23,0°; el bencenosulfonato (sesquihidrato) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 6,7° y 12,8°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 9,6°, 15,1°, 19,2° y 20,7°;
- 30 el tosilato que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 6,6° y 20,0°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 9,8°, 13,2°, 14,5° y 19,2°; el fumarato (hemihidrato) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 7,2° y 14,5°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 6,0°, 15,9°, 23,5° y 26,0°; el fosfato que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 9,9° y 15,5°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 7,5°, 11,2°, 18,6° y 22,8°; el bromhidrato que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 10,5° y 18,1°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 16,0°, 16,6°, 23,8° y 28,2°; el L-malato que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 23,0° y 25,1°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 8,8°, 17,6°, 19,3° y 21,7°; el maleato de la forma A (hemihidrato) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 14,5° y 19,2°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 8,8°, 11,4°, 21,1° y 21,9°;
- 45 el maleato de la forma B que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 17,2° y 23,8°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 11,0°, 15,5°, 19,1° y 23,2°;

el succinato que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido usando radiación Cu K alfa, que contiene los siguientes valores de ángulo 2-theta: 5,3° y 22,0°, y al menos un valor de ángulo 2-theta seleccionado del grupo que consiste en: 13,0°, 14,5°, 17,9° y 25,3°; y

en el que la fuente de radiación Cu K alfa tiene una longitud de onda de 1,5418 Å.

- 5 2. La forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 1, que es la forma G (monohidrato).
3. La forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 2, que es la forma G (monohidrato) que tiene una temperatura de fusión máxima en calorimetría diferencial de barrido (DSC) de 124 °C.
- 10 4. Un compuesto que es 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona monohidrato o solvato de isopropanol de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona.
5. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina del compuesto A o una sal del mismo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 15 6. Una preparación combinada para su uso en el tratamiento del cáncer con administración simultánea, separada o secuencial, que comprende las siguientes dos preparaciones separadas (a) y (b):
- (a) una preparación que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, la forma cristalina del compuesto A o una sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y
- (b) una preparación que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en agentes alquilantes antineoplásicos, antimetabolitos antineoplásicos, antibióticos antineoplásicos, antineoplásicos derivados de plantas, compuestos complejos de coordinación de platino antineoplásicos, derivados de camptotecina antineoplásicos, inhibidores de tirosina cinasa antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros antineoplásicos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:
- 20 los agentes alquilantes antineoplásicos son N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carboquona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida y carmustina;
- 25 los antimetabolitos antineoplásicos son metotrexato, 6-mercaptopurina ribósido, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, encitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina y pemetrexed disodio;
- 30 los antibióticos antineoplásicos son actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomycin, mitomicina C, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, zinostatina estimalámbero, idarubicina, sirolimus y valrubicina;
- los antineoplásicos derivados de plantas son vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel y vinorelbina;
- 35 los compuestos complejos de coordinación de platino antineoplásicos son cisplatino, carboplatino, nedaplatino y oxaliplatino;
- los derivados de camptotecina antineoplásicos son irinotecán, topotecán y camptotecina; los inhibidores de tirosina cinasa antineoplásicos son gefitinib, imatinib y erlotinib;
- los anticuerpos monoclonales son cetuximab, bevacizumab, rituximab, bevacizumab, alemtuzumab y trastuzumab;
- 40 los interferones son interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β , interferón γ -1a e interferón γ -n1;
- los modificadores de la respuesta biológica son krestina, lentinano, sizofirano, picibanilo y ubenimex, y
- 45 los otros antineoplásicos son mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína, alefacept, darbepeyotina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprorelina, flutamida, fulvestrant, pegaptanib octasodio, denileucina difitox, aldesleucina, tirotopina alfa, trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina y goserelina.
7. Una combinación de una forma cristalina del compuesto A o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en agentes alquilantes antineoplásicos, antimetabolitos antineoplásicos, antibióticos antineoplásicos, antineoplásicos derivados de plantas, compuestos complejos de coordinación de platino antineoplásicos, derivados de
- 50

camptotecina antineoplásicos, inhibidores de tirosina cinasa antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, modificadores de la respuesta biológica y otros antineoplásicos, en la que la definición de cada antineoplásico es la misma que la definida en la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 8. Una forma cristalina del compuesto A o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en tratamiento.
9. Una forma cristalina del compuesto A o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 10 10. Una forma cristalina del compuesto A o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso como un sensibilizador de radiación.
11. Uso de la forma cristalina del compuesto A o una sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de un antineoplásico.
12. Una forma cristalina del compuesto A o una sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento del cáncer, en la que la forma cristalina del compuesto A o una sal del mismo se usa en combinación con radioterapia, y/o en combinación con un antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en agentes alquilantes antineoplásicos, antimetabolitos antineoplásicos, antibióticos antineoplásicos, antineoplásicos derivados de plantas, compuestos complejos de coordinación de platino antineoplásicos, derivados de camptotecina antineoplásicos, inhibidores de tirosina cinasa antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, modificadores de la respuesta biológica y otros antineoplásicos, en la que la definición de cada antineoplásico es la misma que la definida en la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 13. Un procedimiento para preparar una forma cristalina G (monohidrato) del compuesto A como se define en la reivindicación 1, que se **caracteriza por** usar un solvato de alcohol o alcohol anhidro de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletilpiridin-2-il)-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona como materia prima, disolviendo dicho solvato de alcohol o alcohol anhidro en un disolvente mixto acuoso-orgánico y cristalizar la forma G (monohidrato) cristalina deseada.
- 25 14. El procedimiento como se reivindica en la reivindicación 13, que comprende además las etapas de:
- (a) disolver el solvato de isopropanol del compuesto A en una mezcla de etanol y agua a 25-65 °C para formar una solución;
- 30 (b) agregar agua a la solución de la etapa (a) mientras se mantiene la temperatura por encima de 40 °C;
- (c) sembrar la solución de la etapa (b) con uno o más cristales de la forma G (monohidrato) cristalina deseada por encima de 40 °C;
- (d) envejecer la solución de la etapa (c) por encima de 40 °C durante más de 1 hora;
- 35 (e) añadir agua a la solución de la etapa (d) durante más de 1 hora a aproximadamente 50 °C para formar una suspensión;
- (f) enfriar la suspensión de la etapa (e) a temperatura ambiente;
- (g) envejecer la suspensión de la etapa (f) durante más de 0,5 horas a la misma temperatura que la etapa (f);
- 40 (h) opcionalmente, envejecer más la suspensión de la etapa (g) por debajo de 5 °C durante más de 0,5 horas; y
- (i) recoger los cristales de la suspensión de la etapa (h).
15. La forma G (monohidrato) cristalina como se define en la reivindicación 1 de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletilpiridin-2-il)-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona, que se prepara por el procedimiento como se reivindica en la reivindicación 14.

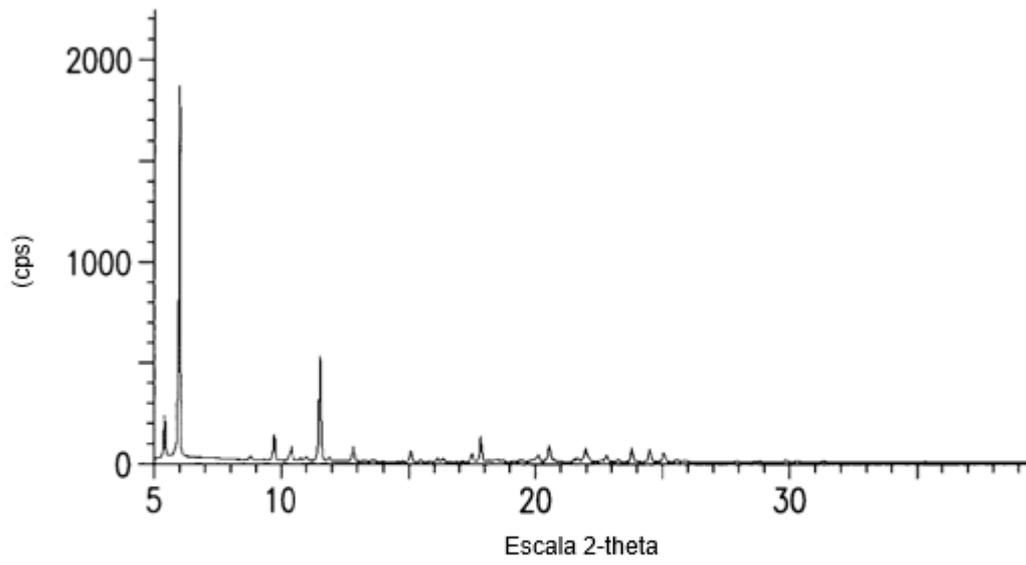


FIG. 1

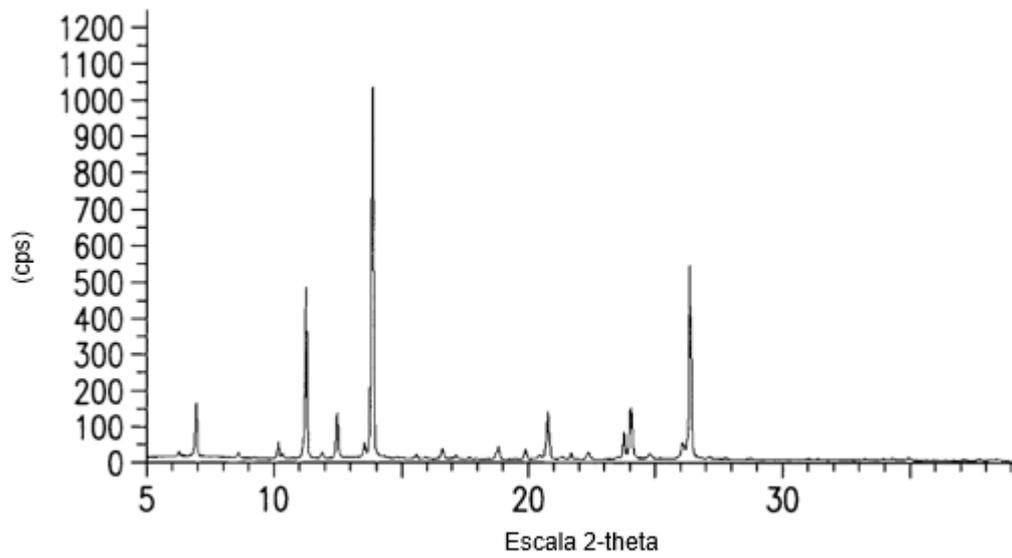


FIG. 2

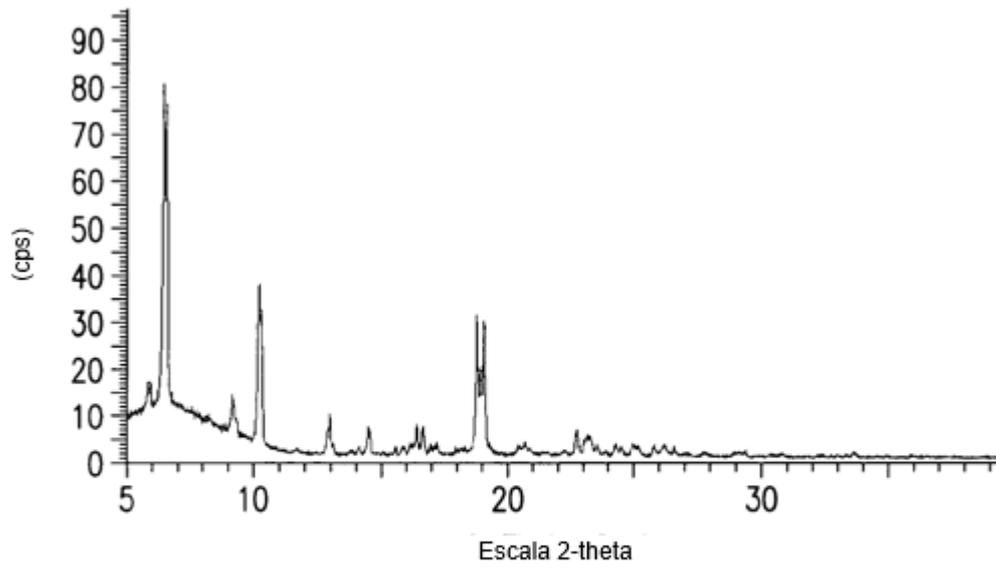


FIG.3

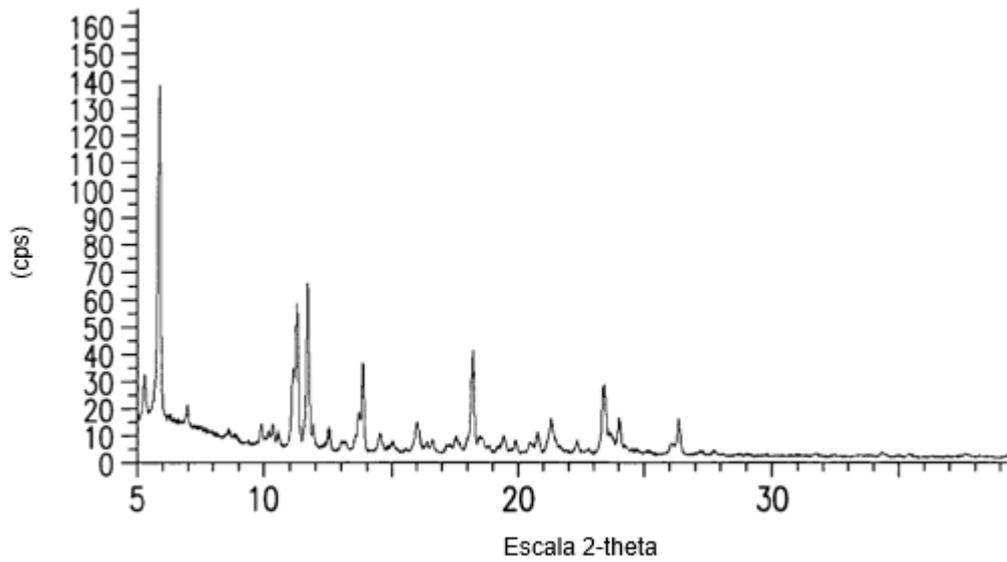


FIG.4

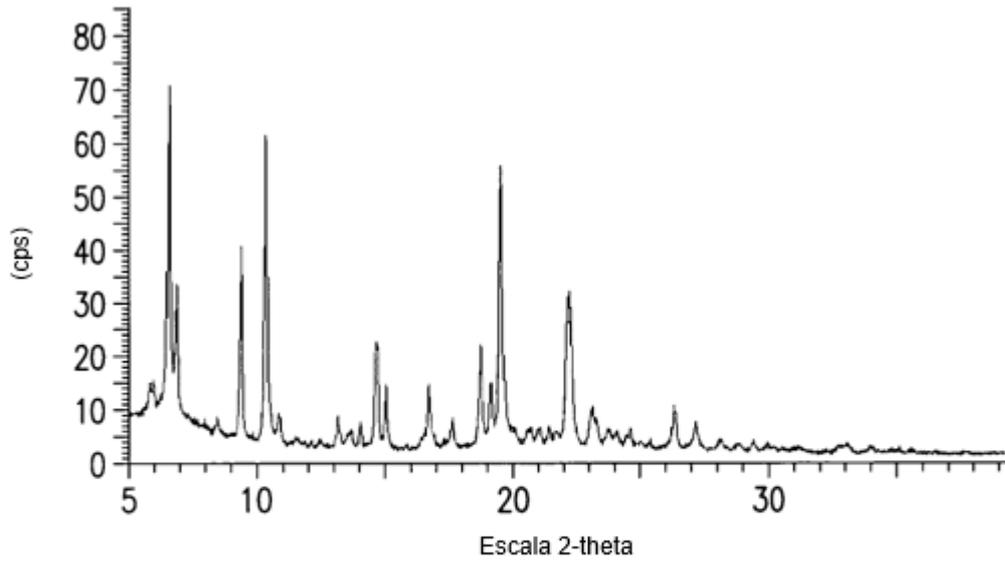


FIG. 5

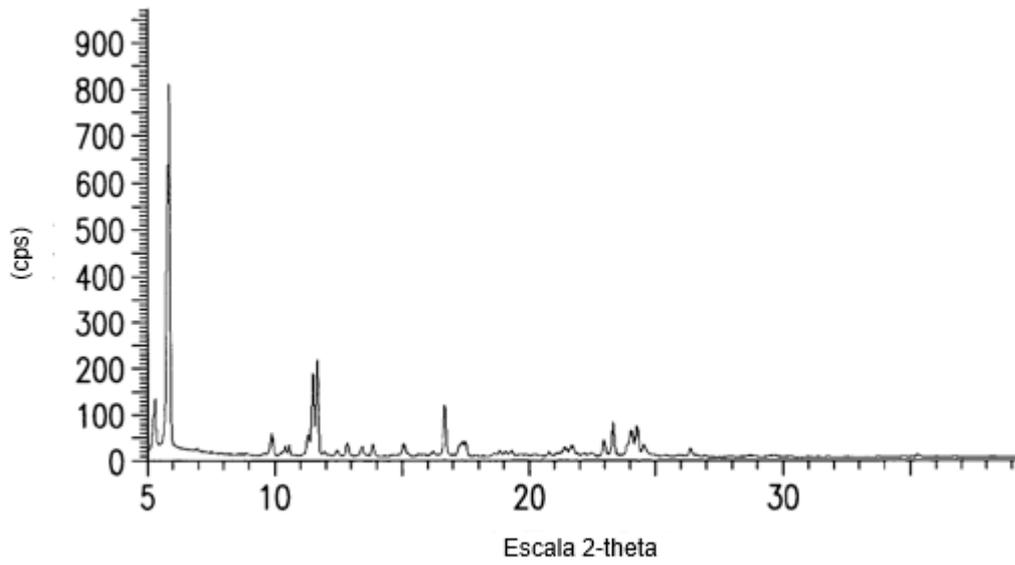


FIG. 6

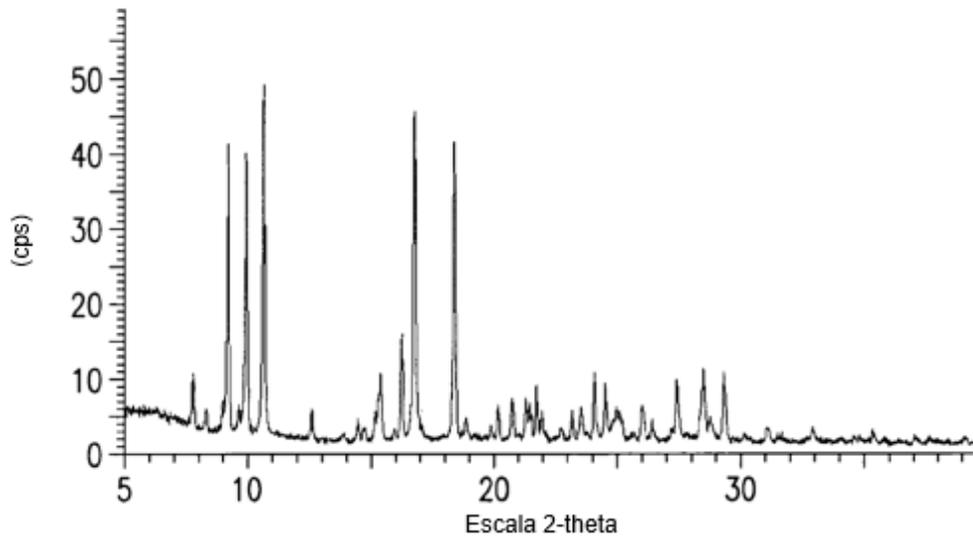


FIG. 7

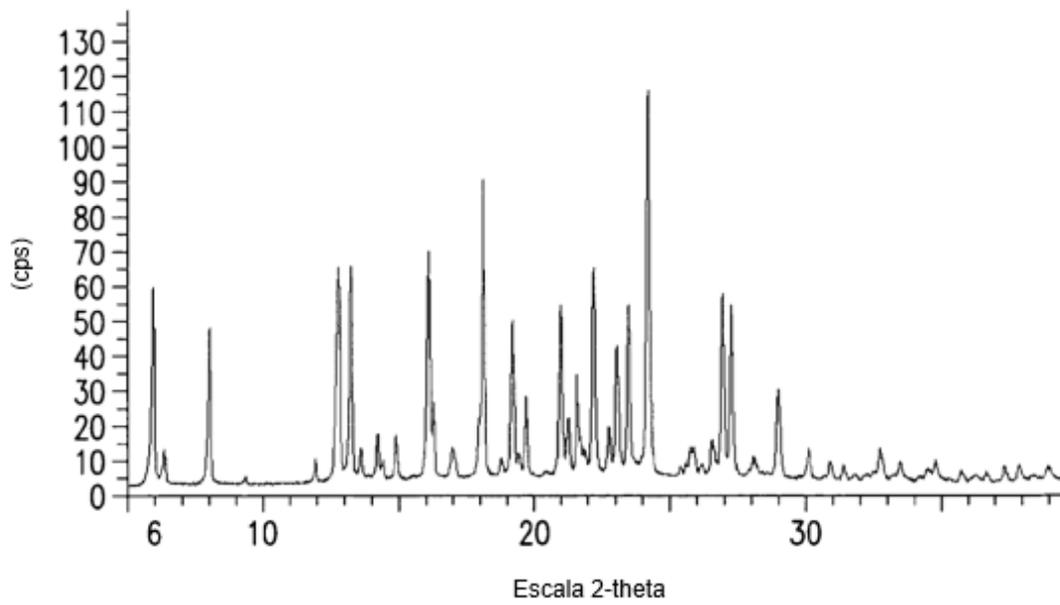


FIG. 8

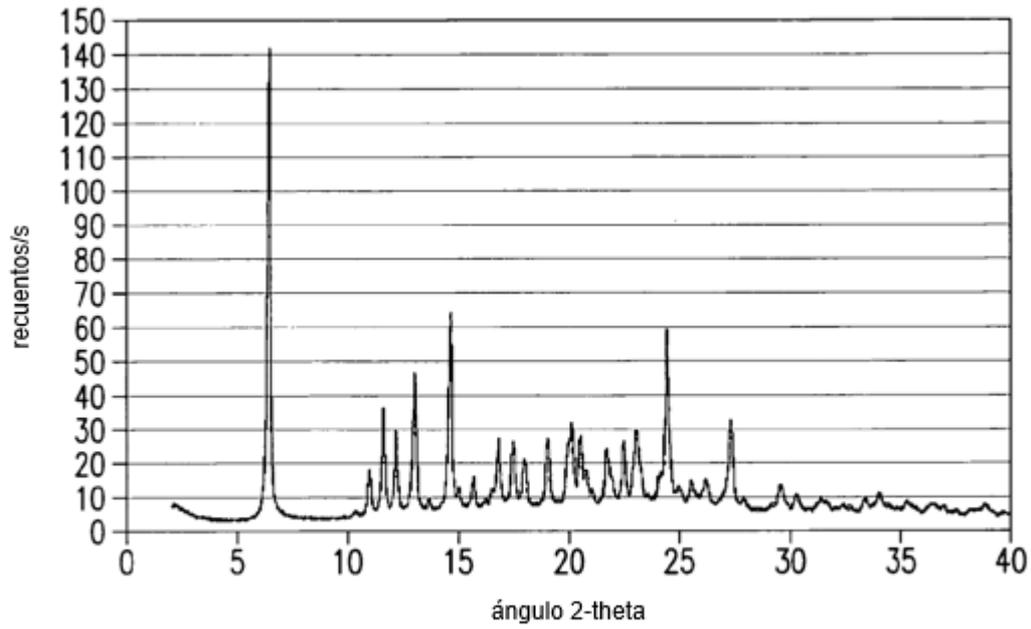


FIG.9

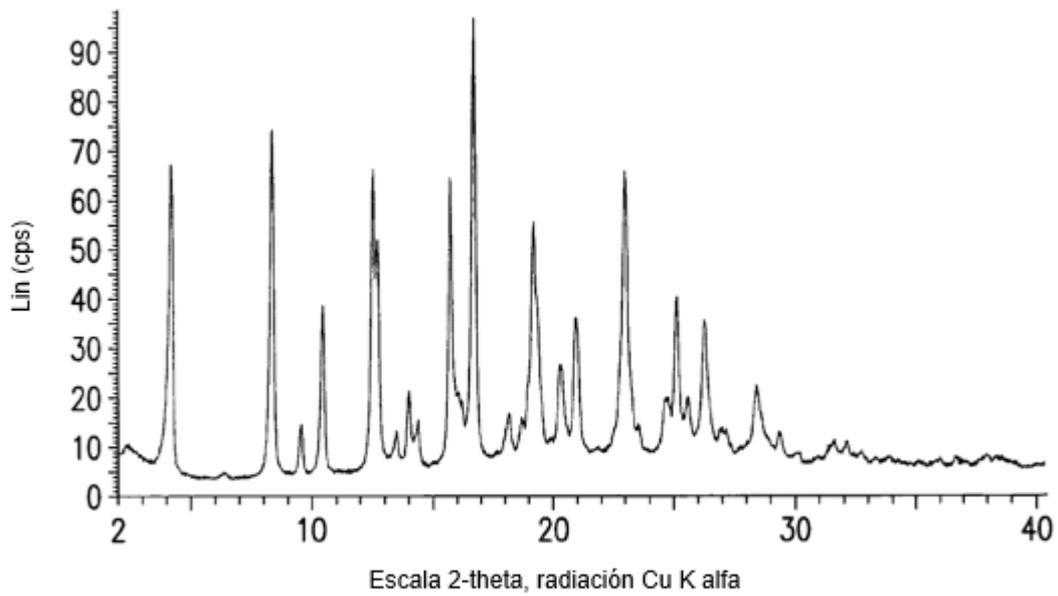


FIG.10

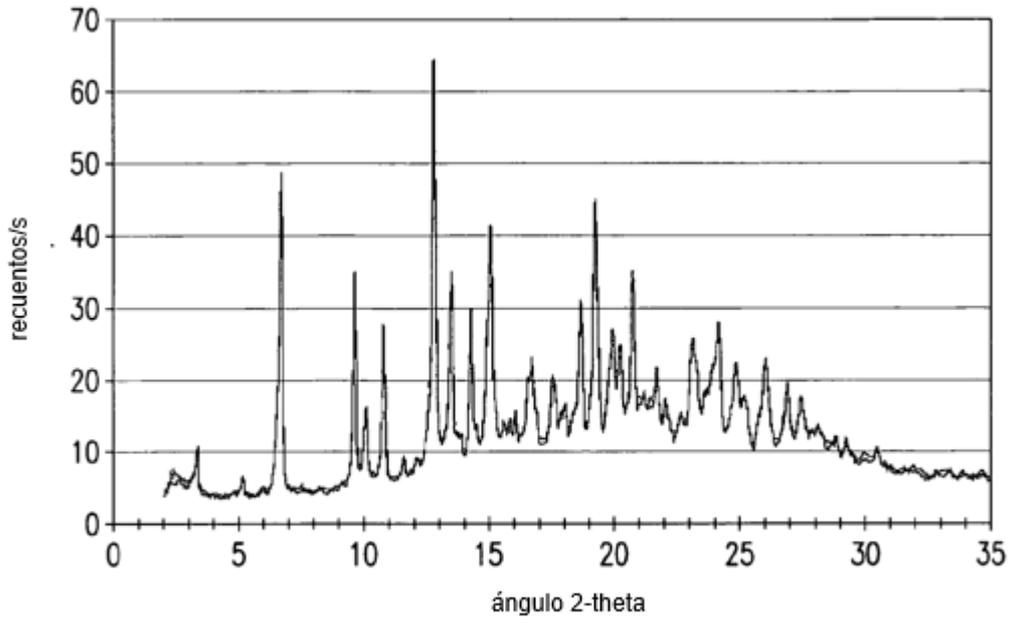


FIG. 11

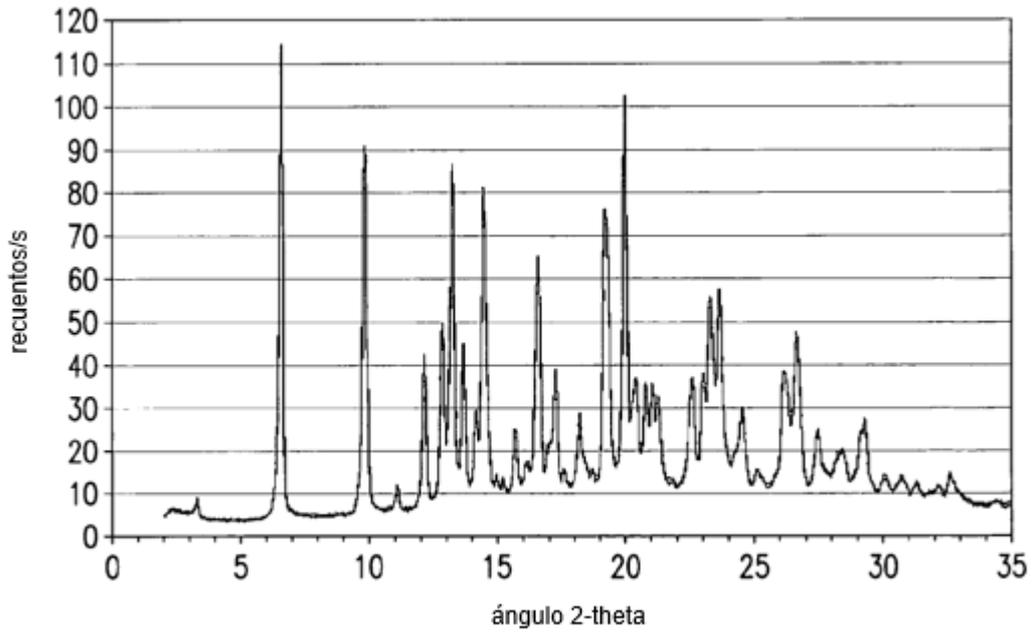


FIG. 12

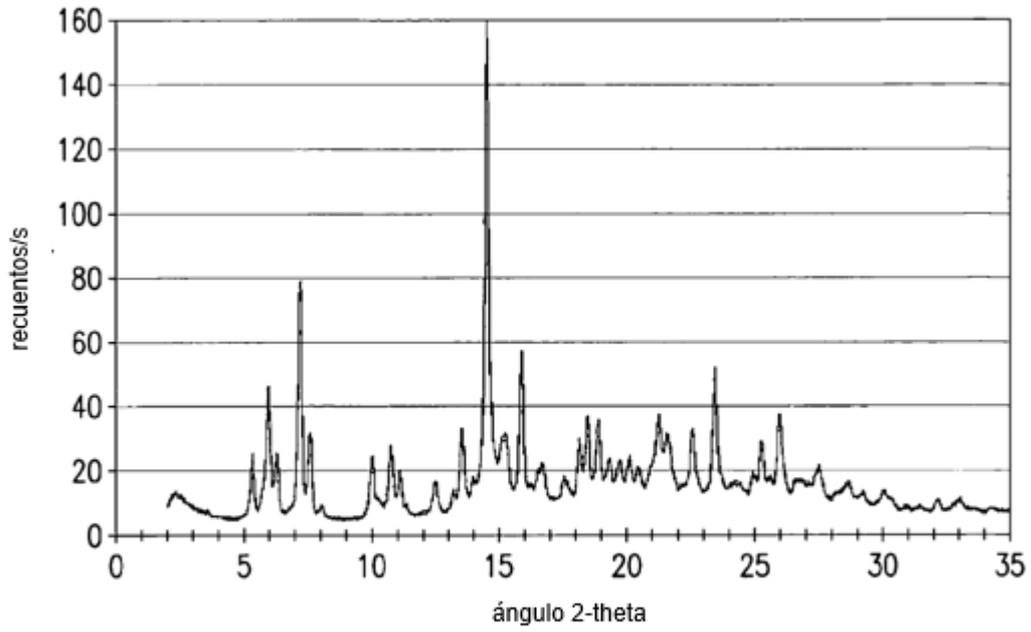


FIG.13

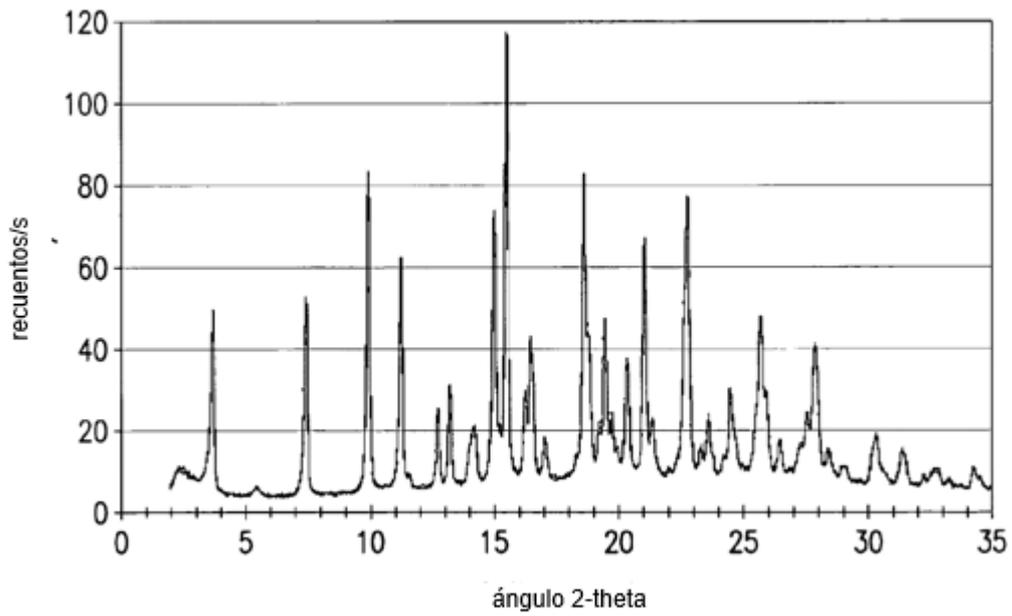


FIG.14

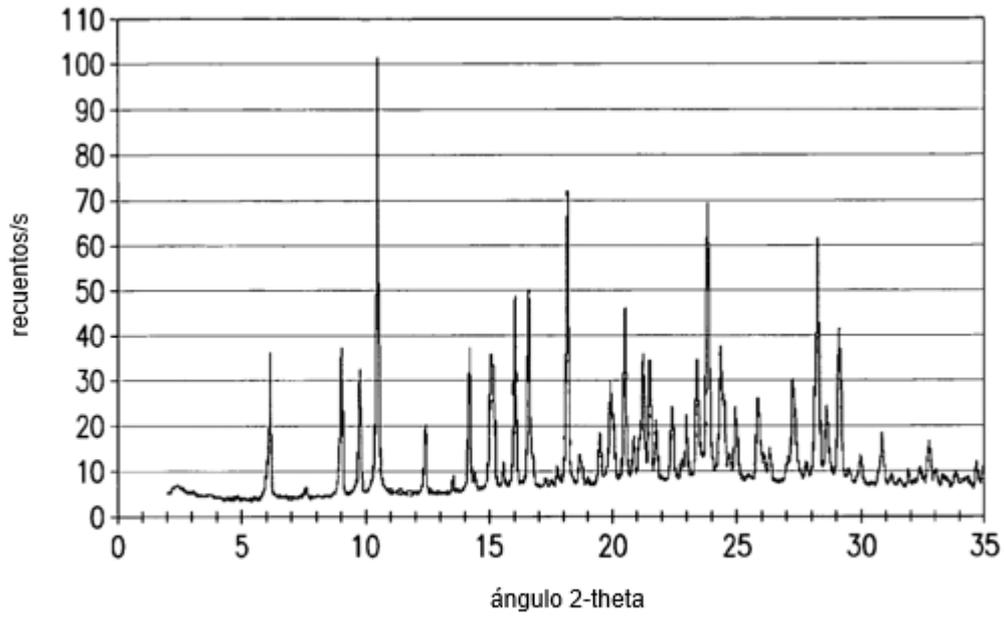


FIG.15

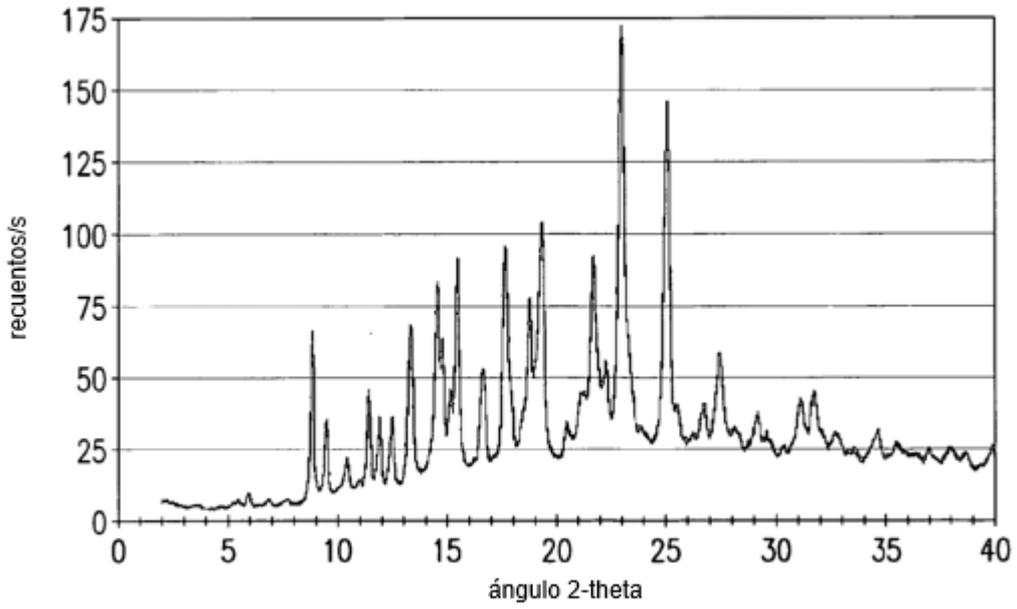


FIG.16

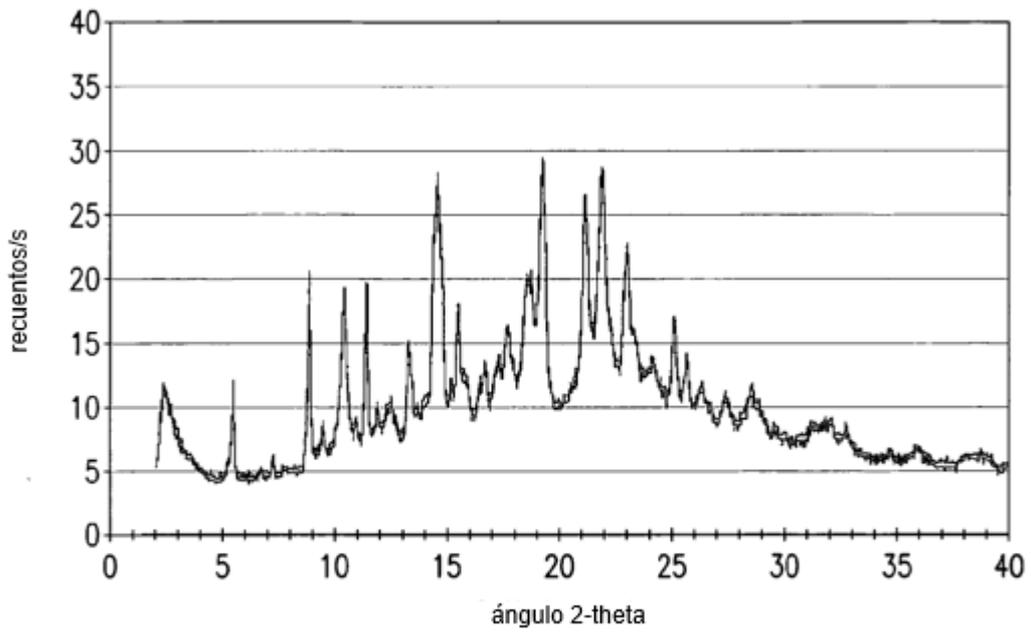


FIG.17

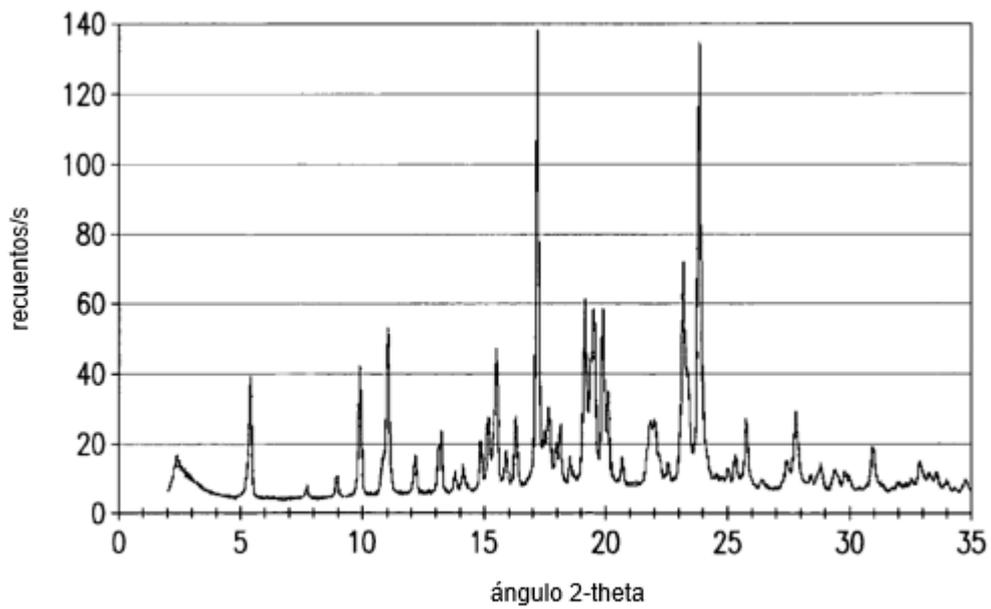


FIG.18

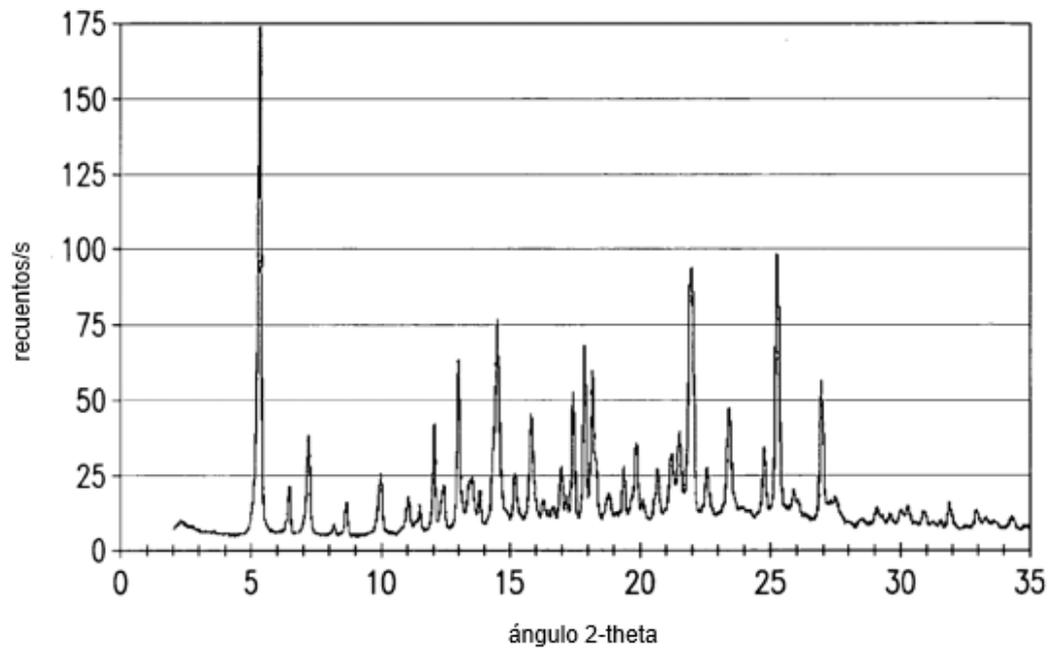


FIG.19