

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 124**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2016 PCT/CN2016/090613**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2017 WO17012539**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2016 E 16827230 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 3292115**

54 Título: **Forma cristalina de maleato de derivados de piridina condensados y usos de la misma**

30 Prioridad:

**20.07.2015 WO PCT/CN2015/084414**

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

**24.06.2020**

73 Titular/es:

**BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)  
589 Hongfeng Rd.  
YuhangHangzhou, Zhejiang 311100, CN**

72 Inventor/es:

**HU, SHAOJING;  
LONG, WEI;  
ZHOU, LIUFENG;  
XU, ZHIGUO y  
WANG, FEI**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 769 124 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

Forma cristalina de maleato de derivados de piridina condensados y usos de la misma

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina de maleato de derivados de piridina condensados, a procedimientos para preparar la nueva forma cristalina y composiciones farmacéuticas de la misma y al uso de la nueva forma cristalina y las composiciones farmacéuticas como inhibidores de c-Met, a métodos para tratar un trastorno en que intervenga c-Met.

Antecedentes de la invención

10 El estudio de las rutas de transducción de señales en estados normales y patológicos es de considerable interés debido al potencial beneficio terapéutico que generan los nuevos agentes moleculares que fijan como objetivo algunas de estas rutas asociadas con la enfermedad.

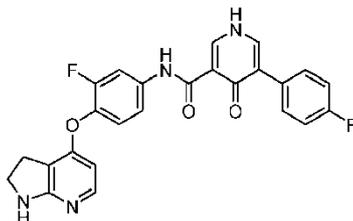
15 Las tirosina cinasa receptoras (las TCR) son enzimas clave en las rutas de transducción de señales que catalizan la autofosforilación de los residuos de tirosina en el dominio C-terminal, citosólico, de la proteína. Esto genera sitios de acoplamiento para la captación de proteínas en dirección 3' y la posterior propagación de la señales implicadas en un conjunto de procesos celulares incluyendo crecimiento, proliferación y supervivencia. Más en general, la señalización desregulada de las cinasas está implicada en diversos estados patológicos incluyendo trastornos inmunitarios e inflamatorios y enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. Las tirosina cinasa receptoras conocidas incluyen 20 familias y muchas son oncogenes (Blume-Jensen P et al. 2001. *Nature* 411; 355-365). El c-Met es el miembro prototipo de una subfamilia de las TCR que incluye las proteínas Ron (receptor de las proteínas estimulantes de macrófagos) relacionadas y su ortólogo en pollo, Sea. El ligando endógeno es el factor de crecimiento y movilidad el factor de crecimiento de los hepatocitos (FCH, también conocido como factor de dispersión). Tanto el c-Met como el FCH se expresan en diversos tipos de tejidos aunque su expresión normalmente está restringida a células de origen epitelial y mesenquimal. Por el contrario, las células tumorales con frecuencia expresan c-Met constitutivamente activado.

25 Ahora hay una creciente colección de datos convincentes tanto de estudios en animales como de pacientes de cáncer de que la señalización de FCH-Met desempeña una función importante en el desarrollo y progreso del tumor maligno y se asocia, en particular, con fenotipos invasivos. Tanto el c-Met como el FCH se expresan mucho en relación con el tejido circundante en numerosas neoplasias malignas y su expresión se relaciona con un mal pronóstico del paciente (Jiang, W et al. 1999 *Crit. Rev. Oncol. -hematol.*; 29; 209-248). Las mutaciones en el punto de activación en el dominio cinásico de c-Met están implicadas en las formas esporádicas y hereditarias del carcinoma renal papilar (Danilkovitch-Miagkova, A et al. 2002. 1 *J. Clin. Invest.* 109; 863-867). El c-Met es un marcador tanto del cáncer como del tumor maligno y puede esperarse que los agentes que inhiben la señalización de c-Met-FCH mitiguen el progreso de la enfermedad en las neoplasias malignas pertinentes.

30 Muchos compuestos orgánicos farmacéuticamente activos pueden cristalizar en más de un tipo de estructura cristalina tridimensional. Es decir, los compuestos pueden cristalizar en diferentes formas cristalinas. Este fenómeno (estructura química idéntica, pero diferente estructura cristalina) se refiere como polimorfismo y las especies que tienen diferentes estructuras moleculares se refieren como polimorfos.

35 Los polimorfos de un compuesto farmacéutico orgánico particular pueden tener diferentes propiedades físicas, como solubilidad e higroscopicidad, debido a sus estructuras cristalinas tridimensionales distintas. Sin embargo, generalmente no es posible predecir si un compuesto orgánico particular formará diferentes formas cristalinas, por no decir predecir la estructura y las propiedades de las propias formas cristalinas. El descubrimiento de una nueva forma cristalina o polimorfa de un compuesto farmacéuticamente útil puede proporcionar una nueva oportunidad de mejorar las características generales de un producto farmacéutico. Se amplía el repertorio de materiales posibles de diseñar para un investigador. Puede ser ventajoso cuando se amplía este repertorio por el descubrimiento de nuevos polimorfos de un compuesto útil.

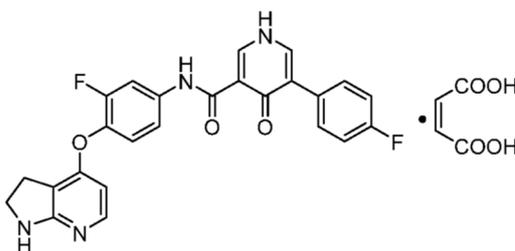
40 En la Patente Internacional WO2014/000713A1 se describe la estructura de la N-(4-(2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b] piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, es decir, ejemplo 1, producto 1, estructura como la fórmula II:



Fórmula II

Sumario de la invención

- 5 La presente invención se refiere a maleato de derivados de piridina condensados (específicamente, maleato de N-(4-(2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (es decir, el compuesto de fórmula I)), una forma cristalina aproximadamente pura del mismo.



Fórmula I

- 10 La presente invención proporciona una forma cristalina preferible de fórmula I y su patrón de difracción de polvo de rayos x tiene picos característicos a ángulos de difracción  $2\theta$  de aproximadamente  $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $26,5^\circ \pm 0,2^\circ$ .

La presente invención proporciona además realizaciones preferidas de la forma cristalina anterior.

- 15 Preferiblemente, su patrón de difracción de polvo de rayos x tiene picos característicos a ángulos de difracción  $2\theta$  de aproximadamente  $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $15,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $19,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $20,2^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $26,5^\circ \pm 0,2^\circ$ .

Preferiblemente, su patrón de difracción de polvo de rayos x tiene picos característicos a ángulos de difracción  $2\theta$  de aproximadamente  $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $15,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $19,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $20,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $23,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $26,5^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $29,1^\circ \pm 0,2^\circ$ .

Preferiblemente, su patrón de difracción de polvo de rayos x se muestra en la figura 1.

- 20 El patrón de difracción de rayos x representado en la figura 1 se resume en la tabla 1.

Tabla 1.

<u><math>2\theta</math> (2 theta) <math>\pm 0,2</math> (grados)</u>	<u>espaciamento d [Å]</u>	<u>Intensidad</u>
8,6	10,3	4225
10,5	8,4	3412
15,8	5,6	4203
16,5	5,4	11 270
19,5	4,6	8643
20,2	4,4	5163

$2\theta$ (2 theta) $\pm$ 0,2 (grados)	espaciamiento d [Å]	Intensidad
23,6	3,8	3745
26,5	3,4	14 189
29,1	3,1	3931

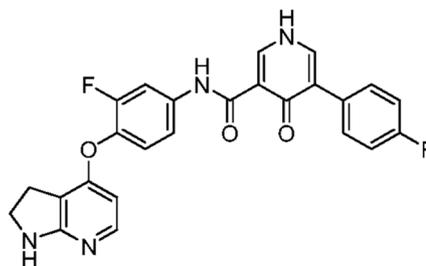
Preferiblemente, la forma cristalina de fórmula I tiene una pureza mayor o igual que el 85 %.

Preferiblemente, la forma cristalina de fórmula I tiene una pureza mayor o igual que el 99 %.

Preferiblemente, la forma cristalina de fórmula I tiene una pureza mayor o igual que el 99,5 %.

- 5 La presente invención también proporciona un método para preparar la forma cristalina anterior de fórmula I, que comprende las etapas de:

Hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con ácido maleico en un medio de reacción de acetato de etilo (EtOAc) en un reactor de vidrio a temperatura ambiente (TA) centrifugado y dejado secar durante la noche a vacío a TA para obtener la forma cristalina resultante;



10

Fórmula II

o

15 poner en suspensión una cantidad en exceso del compuesto de fórmula I en un disolvente de etanol (EtOH), acetonitrilo (ACN), acetona, EtOAc, acetato de isopropilo (IPAc), metil terc-butil éter (MTBE), tetrahidrofurano (THF); 2-metil-tetrahidrofurano (2-MeTHF); 1,4-dioxano; 2-butanona, diclorometano (DCM), tolueno, heptano, isopropanol (IPA) o agua (H<sub>2</sub>O) a TA durante 5 días o en un disolvente como ACN, acetona, EtOAc, IPAc, MTBE; 2-MeTHF; 1,4-dioxano; 2-butanona, DCM, tolueno, heptano, IPA o H<sub>2</sub>O a 50 °C durante 5 días y recuperar la forma cristalina resultante o

20 disolver el compuesto de fórmula I en un disolvente de metanol (MeOH) para conseguir una disolución saturada, cubrir la disolución con una película, seguido por precipitación espontánea a TA y recuperar la forma cristalina resultante o

25 disolver el compuesto de fórmula I en un disolvente mezclado como dimetilsulfóxido (DMSO)/EtOH, DMSO/THF o N-metilpirrolidona (NMP)/EtOH con la relación en volumen 1/60, o un disolvente mezclado como N,N-dimetilformamida (DMF)/EtOH, o DMF/1,4-dioxano con la relación en volumen 1/30, seguido por precipitación espontánea a TA y recuperar la forma cristalina resultante o

30 disolver el compuesto de fórmula I en un disolvente como DMSO, NMP o DMF, añadir un antidisolvente como H<sub>2</sub>O, IPAc, ACN o MTBE, para DMSO, o un antidisolvente como H<sub>2</sub>O, IPAc, ACN, MTBE o 2-MeTHF, para NMP y DMF en la primera disolución correspondiente hasta que se observa precipitación, manteniéndose con agitación la suspensión a TA durante la noche y recuperar la forma cristalina resultante o

35 triturar el compuesto de fórmula I lo suficiente con un disolvente como H<sub>2</sub>O, o un disolvente mezclado como H<sub>2</sub>O/ACN, H<sub>2</sub>O/EtOH, H<sub>2</sub>O/THF o H<sub>2</sub>O/acetona con la relación en volumen 1/1 y recuperar la forma cristalina resultante o

sellar un vial de vidrio pequeño con el compuesto de fórmula I en un vial de vidrio grande que contenga un disolvente como MeOH, ACN, acetona, IPAc, THF, DCM, heptano o H<sub>2</sub>O, poniendo los viales a TA para dejar el tiempo suficiente para que se evapore el disolvente e interaccione con los sólidos y recuperar la

forma cristalina resultante o

disolver el compuesto de fórmula I en MeOH para conseguir una disolución saturada y sellar el vial de vidrio pequeño con la primera disolución en un vial de vidrio grande que contenga un antidisolvente de EtOH, ACN o H<sub>2</sub>O a TA y recuperar la forma cristalina resultante.

- 5 La forma cristalina de fórmula I de esta invención presentó inesperadamente una biodisponibilidad y una estabilidad química significativamente mejores. De acuerdo con esto, la invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina de la presente invención y un excipiente, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptables, como hidroxipropilmetilcelulosa. En la composición, la relación en peso de la forma cristalina al excipiente puede estar en el intervalo de, por ejemplo, desde aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 10.

La presente invención también proporciona realizaciones preferibles de la composición farmacéutica.

Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina de la presente invención, junto con al menos un principio activo adicional.

Preferiblemente, la composición farmacéutica se usa en administración oral.

- 15 Preferiblemente, la composición farmacéutica se usa en un comprimido o una cápsula.

Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende del 0,01 % en peso al 99 % en peso de la forma cristalina de la presente invención.

Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende del 5 % en peso al 75 % en peso de la forma cristalina de la presente invención.

- 20 Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende del 10 % en peso al 50 % en peso de la forma cristalina de la presente invención.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de la forma cristalina de fórmula I o la composición farmacéutica para la preparación de un medicamento.

- 25 En algunas realizaciones, puede usarse un medicamento así preparado para el tratamiento o la prevención de cáncer, metástasis de cáncer, enfermedad cardiovascular, trastorno inmunitario o trastorno ocular, o para retardar o prevenir su comienzo o evolución.

En algunas realizaciones, puede usarse un medicamento así preparado para el tratamiento de una enfermedad en la que interviene una proteína cinasa.

- 30 En algunas realizaciones, la proteína cinasa es c-Met, c-Met (D1246H), c-Met (D1246N), c-Met (D1268T), c-Met (D1248C), c-Met (D1248D), c-Met (D1248H), Axl, KDR, DDR2 o RON.

En algunas realizaciones, la enfermedad, el trastorno o la afección en la que interviene la actividad de la proteína cinasa es el cáncer.

En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido, sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, tumor maligno hematopoyético o ascitis maligna.

- 35 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, carcinoma papilar hereditario de células renales, carcinoma hepatocelular infantil o cáncer de estómago.

La presente invención también proporciona un método para tratar a un paciente con una enfermedad, un trastorno o una afección en que interviene la actividad de la proteína cinasa, comprendiendo dicho método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina de fórmula I y/o la composición farmacéutica como se describe en la presente memoria.

- 40 En algunas realizaciones, el método descrito en la presente memoria, dicha proteína cinasa es c-Met, c-Met (D1246H), c-Met (D1246N), c-Met (D1268T), c-Met (D1248C), c-Met (D1248D), c-Met (D1248H), Axl, KDR, DDR2 o RON.

- 45 En algunas realizaciones, el método descrito en la presente memoria, la enfermedad, el trastorno o la afección en la que interviene la actividad de la proteína cinasa es el cáncer.

En algunas realizaciones, el método descrito en la presente memoria, dicho cáncer es un tumor sólido, sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, tumor maligno hematopoyético o ascitis maligna.

- 5 Se proporciona adicionalmente un método para tratar el cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, carcinoma papilar hereditario de células renales, carcinoma hepatocelular infantil y cáncer de estómago en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de dicho tratamiento de una cantidad eficaz de la forma cristalina o la composición farmacéutica descrita en la presente memoria.
- En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un método para tratar a un paciente que padece trastornos en que interviene receptor tirosina cinasa c-Met, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina de fórmula I o la composición farmacéutica.
- 10 Los métodos descritos anteriormente pueden aplicarse junto con cualquier terapia química, terapia biológica o radioterapia.
- La forma cristalina de la presente invención es aproximadamente pura.
- El término «aproximadamente puro» como se usa en la presente memoria se refiere a que al menos el 85 % en peso, preferiblemente al menos el 99 % en peso, más preferiblemente al menos el 99,5 % en peso, del compuesto de fórmula I existe en la forma cristalina de la presente invención.
- 15 Los principales picos descritos en la forma cristalina anterior son reproducibles y están dentro del límite de error (el valor especificado  $\pm 0,2$ ).
- En la presente invención, «su patrón de difracción de polvo de rayos x se muestra en la figura 1» se refiere al patrón de difracción de polvo de rayos x que presenta los picos principales como en la figura 1, en donde picos principales se refiere a los picos con intensidad relativa mayor que el 10 %, preferiblemente mayor que el 30 %, respecto al pico mayor (designándose su intensidad relativa como el 100 %) en la figura 1.
- 20 Cristalización en la presente invención se refiere a la dinámica y al equilibrio entre diferentes formas cristalinas en determinadas condiciones. Por lo tanto, para los expertos en la materia será evidente que la forma cristalina resultante depende de la cinética y la termodinámica del procedimiento de cristalización. En ciertas condiciones, (sistema disolvente, temperatura, presión y concentración del compuesto de la presente invención), una forma cristalina puede ser más estable que otra (o, en realidad ser más estable que cualquier otra forma cristalina). Sin embargo, las formas cristalinas que son menos estables termodinámicamente pueden ser favorables cinéticamente. La forma cristalina también puede verse afectada por factores distintos de la cinética, como el tiempo, distribución de las impurezas, agitación, presencia o ausencia de simiente polimorfa. Para los fines de esta invención, se incluyen varios hidratos y formas de solvato en el alcance de «forma cristalina».
- 25 El término «cantidad terapéuticamente eficaz» como se usa en la presente memoria, se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un individuo para tratar una enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o de un trastorno, es suficiente para influir en el tratamiento de la enfermedad, el trastorno o el síntoma. La «cantidad terapéuticamente eficaz» puede variar con el compuesto, la enfermedad, el trastorno y/o los síntomas de la enfermedad o el trastorno, la gravedad de la enfermedad, el trastorno y/o los síntomas de la enfermedad o el trastorno, la edad del individuo que se tiene que tratar y/o el peso del individuo que se tiene que tratar. Una cantidad apropiada en cualquier ejemplo dado puede ser evidente para los expertos en la materia o puede determinarse por experimentos rutinarios. En el caso de terapia asociada, la «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad total de los objetos de asociación para el tratamiento eficaz de una enfermedad, un trastorno o una afección.
- 30 La composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención puede administrarse por vía oral, por inhalación, por vía rectal, parenteral o administración tópica a un individuo que necesita tratamiento. Para administración oral, la composición farmacéutica puede ser una formulación sólida regular como comprimidos, polvo, gránulo, cápsulas y similares, una formulación líquida como agua o suspensión en aceite u otra formulación líquida como jarabe, disolución, suspensión o similar; para administración parenteral, la composición farmacéutica puede ser una disolución, disolución acuosa, producto de concentración en suspensión en aceite, polvo liofilizado o similar.
- 35 Preferiblemente, la formulación de la composición farmacéutica se selecciona entre los siguientes: comprimido, comprimido recubierto, cápsula, supositorio, spray nasal o inyección, más preferiblemente comprimido o cápsula. La composición farmacéutica puede ser una administración unitaria con una dosificación precisa. Además, la composición farmacéutica puede comprender además principios activos adicionales.
- 40 Todas las formulaciones de la composición farmacéutica de la presente invención pueden producirse por los métodos convencionales en el campo farmacéutico. Por ejemplo, el principio activo puede mezclarse con uno o más excipientes, después prepararse la formulación deseada.
- 45 El «portador farmacéuticamente aceptable» se refiere a portadores farmacéuticos convencionales adecuados para la formulación farmacéutica deseada, por ejemplo un diluyente, un vehículo como agua, varios disolventes orgánicos, etcétera, una carga como almidón, sacarosa, etcétera; un aglutinante como los derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona (PVP); un agente humectante como glicerol; un disgregante como agar, carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; un potenciador de la absorción como compuesto de amonio cuaternario; un
- 50
- 55

5 tensioactivo como hexadecanol; un portador de absorción como caolín y arcilla de jabón; un lubricante como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol, etcétera. Además, la composición farmacéutica comprende además otros excipientes farmacéuticamente aceptables como un agente descentralizador, un estabilizante, un espesante, un agente complejante, un agente tampón, un potenciador de la permeación, un polímero, compuestos aromáticos, un edulcorante y un tinte. Preferiblemente, el excipiente es adecuado para la formulación y el tipo de administración deseados.

El término «enfermedad» o «trastorno» o «afección» se refiere a cualquier enfermedad, malestar, dolencia, síntomas o indicios.

#### Descripciones de las figuras

10 **Figura 1:** muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina de fórmula I.

**Figura 2:** muestra el espectro de termogravimetría-calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de fórmula I.

**Figura 3:** muestra las curvas concentración-tiempo de plasma del compuesto de fórmula II y la forma cristalina de fórmula I.

15 El patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD, en inglés) mostrado en la figura 1 se generó en un sistema de difracción de rayos X D8-Advance. Se calibraron las posiciones de los picos de difracción mediante silicio monocristalino con un valor 2-theta ( $2\theta$ ) de 28,443 grados. Se usó como fuente radiación K-alfa de tubo de rayos X de diana de Cu.

20 El espectro de termogravimetría-calorimetría diferencial de barrido mostrado en la figura 2 se generó en un analizador térmico STA449F3 con velocidad de calentamiento de 10 °C/min y el gas protector de nitrógeno.

#### Ejemplos

25 La presente invención se ejemplifica además, sin limitación, por los siguientes ejemplos que ilustran la invención. En los ejemplos de la presente invención, las técnicas o los métodos, a menos que se indique expresamente de otro modo, son técnicas o métodos convencionales en la técnica. Se han usado en los ejemplos las abreviaturas siguientes:

ACN: acetonitrilo;

DCM: diclorometano;

DMF: N,N-dimetilformamida;

DMSO: dimetilsulfóxido;

30 EtOAc: acetato de etilo;

EtOH: etanol;

HCl: ácido clorhídrico

H<sub>2</sub>O: agua;

IC<sub>50</sub>: concentración inhibidora del 50 %

35 IPA: isopropanol;

IPAc: acetato de isopropilo;

MeOH: metanol;

2-MeTHF: 2-metil-tetrahidrofurano;

MTBE: metil terc-butil éter;

40 NMP: N-metilpirrolidona;

NaCl: cloruro de sodio

NaOH: hidróxido de sodio

THF: tetrahidrofurano;

h: hora u horas;

m; mes o meses

ta o TA: temperatura ambiente;

HR: humedad relativa.

**5 Ejemplo 1: Preparación de la forma cristalina de fórmula I**

Se añadieron 80 mg de ácido maleico sólido a 5 ml de EtOAc en un reactor de vidrio, se agitó hasta que se disolvió completamente y después se añadieron 300 mg del compuesto de fórmula II al reactor, se pusieron en suspensión durante 24 h a TA, se centrifugó y se secó durante la noche a vacío a TA para obtener la forma cristalina deseada.

**Ejemplo 2: Preparación de la forma cristalina de fórmula I**

10 Se agitó una suspensión de aproximadamente 10 mg del compuesto de fórmula I en 0,5 ml del disolvente EtOH, ACN, acetona, EtOAc, IPAc, MTBE, THF; 2-MeTHF; 1,4-dioxano; 2-butanona, DCM, tolueno, heptano, IPA o H<sub>2</sub>O, a TA durante 5 días o en 0,5 ml del disolvente ACN, acetona, EtOAc, IPAc, MTBE; 2-MeTHF; 1,4-dioxano; 2-butanona, DCM, tolueno, heptano, IPA o H<sub>2</sub>O, a 50 °C durante 5 días y recuperar la forma cristalina resultante de fórmula I.

**15 Ejemplo 3: Preparación de la forma cristalina de fórmula I**

Se disolvieron aproximadamente 2 mg del compuesto de fórmula I en un disolvente de MeOH para conseguir una disolución saturada y se cubrió la disolución con Parafilm™, seguido por precipitación espontánea a TA y recuperación de la forma cristalina resultante de fórmula I.

**Ejemplo 4: Preparación de la forma cristalina de fórmula I**

20 Se disolvieron aproximadamente 10 mg del compuesto de fórmula I en un volumen de 3 a 6 mililitros del disolvente mezclado DMSO/EtOH, DMSO/THF o NMP/EtOH con la relación en volumen 1/60 o el disolvente mezclado DMF/EtOH o DMF/1,4-dioxano con la relación en volumen 1/30, seguido por precipitación espontánea a TA y recuperación de la forma cristalina resultante de fórmula I.

**Ejemplo 5: Preparación de la forma cristalina de fórmula I**

25 Se disolvieron aproximadamente 10 mg del compuesto de fórmula I en un volumen de 0,05 a 0,1 mililitros del disolvente DMSO, NMP o DMF y después se añadió antidisolvente H<sub>2</sub>O, IPAc, ACN o MTBE, para DMSO, o antidisolvente H<sub>2</sub>O, IPAc, ACN, MTBE o 2-MeTHF, para NMP y DMF a la primera disolución correspondiente hasta que se observó precipitación, agitándose la suspensión a TA durante la noche y recuperando la forma cristalina resultante de fórmula I.

**30 Ejemplo 6: Preparación de la forma cristalina de fórmula I**

Se trituraron aproximadamente 20 mg del compuesto de fórmula I lo suficiente con 40 µl del disolvente H<sub>2</sub>O o 40 µl del disolvente mezclado H<sub>2</sub>O/ACN, H<sub>2</sub>O/EtOH, H<sub>2</sub>O/THF o H<sub>2</sub>O/acetona, con la relación en volumen 1/1 y recuperación de la forma cristalina resultante de fórmula I.

**Ejemplo 7: Preparación de la forma cristalina de fórmula I**

35 Se selló un vial de vidrio pequeño con aproximadamente 10 mg del compuesto de fórmula I en un vial de vidrio grande que contenía 3 ml del disolvente MeOH, ACN, acetona, IPAc, THF, DCM, heptano o H<sub>2</sub>O y se pusieron los viales a TA para permitir suficiente tiempo para que se evaporase el disolvente e interaccionara con los sólidos y se recuperó la forma cristalina resultante de fórmula I.

**Ejemplo 8: Preparación de la forma cristalina de fórmula I**

40 Se disolvieron aproximadamente 8 mg del compuesto de fórmula I en 2 ml de MeOH para conseguir una disolución saturada y después se selló el vial de vidrio pequeño con la primera disolución en un vial de vidrio grande que contenía 3 ml del antidisolvente EtOH, ACN o H<sub>2</sub>O a TA y se recuperó la forma cristalina resultante de fórmula I.

**Ejemplo 9: Estabilidad termodinámica de la forma cristalina de fórmula I**

45 Se pusieron aproximadamente 500 g de la forma cristalina de fórmula I en una bolsa de película de material compuesto de aluminio-plástico y se almacenó la bolsa en condiciones de ensayo de tensión de 40 °C ± 2 °C/HR del 75 % ± 5 % durante 0 m; 1 m; 2 m; 3 m o 6 m. Se determinó por XRPD que la forma cristalina resultante era puramente la forma cristalina de fórmula I. Se demostró, por lo tanto, que la forma cristalina de fórmula I era la forma cristalina termodinámicamente estable de fórmula I.

**Ejemplo 10: Estabilidad a largo plazo de la forma cristalina de fórmula I**

Se pusieron aproximadamente 500 g de la forma cristalina de fórmula I en una bolsa de película de material compuesto de aluminio-plástico y se almacenó la bolsa en las condiciones: 25 °C ± 2 °C/HR del 60 % ± 10 % durante 0 m; 3 m; 6 m; 9 m; 12 m; 18 m; 24 m o 36 m. Se determinó por XRPD que la forma cristalina resultante era puramente la forma cristalina de fórmula I. Se demostró, por lo tanto, que la forma cristalina de fórmula I era la forma cristalina estable a largo plazo de fórmula I.

**Ejemplo 11: Solubilidad cinética de la forma cristalina de fórmula I y N-(4-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (el compuesto de fórmula II)**

La solubilidad cinética de la forma cristalina de fórmula I y N-(4-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (el compuesto de fórmula II) se estudió en H<sub>2</sub>O a TA. Después de agitar aproximadamente 4 mg de sólido por 2 ml de H<sub>2</sub>O a TA durante una cantidad de tiempo establecida, se centrifugaron 0,6 ml de suspensión con los sólidos residuales analizados por XRPD y se midieron las concentraciones en los sobrenadantes por cromatografía líquida de alta realización (HPLC, en inglés). La solubilidad cinética de la forma cristalina de fórmula I y el compuesto de fórmula II se muestra en la tabla 2. Como se puede ver en la tabla 2, la forma cristalina de fórmula I presentó mayor solubilidad que el compuesto de fórmula II.

Tabla 2.

Sólido de partida	1 h			4 h			24 h		
	Conc. (µg/ml)	pH	Cambio de forma	Conc. (µg/ml)	pH	Cambio de forma	Conc. (µg/ml)	pH	Cambio de forma
El compuesto de fórmula II	0,8 <sup>a</sup>	7,2	No	1,1	7,3	No	0,5 <sup>a</sup>	7,3	No
La forma cristalina de fórmula I	59,0	4,3	No	47,8	4,1	No	98,3	3,8	No

<sup>a</sup><LOD (límite de detección), LOD = 1 µg/ml

**Ejemplo 12: Estudio farmacocinético de la forma cristalina de fórmula I y N-(4-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (el compuesto de fórmula II)**

Fármacos y reactivos: la N-(4-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (el compuesto de fórmula II) usada en este estudio fue el producto 1 descrito en la Patente Internacional WO2014/000713. Se trituraron el compuesto de fórmula II y la forma cristalina de fórmula I a partículas finas. El contenido del material (pureza) no fue menor que el 99,0 %. La carboximetilcelulosa sódica fue de grado médico.

Animales experimentales: se dividieron las ratas SD para un grupo del compuesto de fórmula II y un grupo de forma cristalina de fórmula I, consistiendo ambos grupos en tres machos y tres hembras.

Preparación farmacéutica: se formuló cada compuesto en carboximetilcelulosa sódica acuosa al 0,5 % (p/v) y la concentración final de cada compuesto fue 10 mg/ml.

Administración y recogida de muestras: se administró por vía oral cada suspensión a ratas SD en ayunas con una dosis equivalente a 50 mg/kg del compuesto de fórmula II en un volumen de dosis de 5 ml/kg. Se recogieron las muestras de sangre en tubos de preanticoagulante AEDT-K justo antes de la dosificación (0 h) y a las 0,5; 1; 1,5; 2; 4; 6; 8 y 24 h después de la dosificación. Se separó el plasma de estas muestras por centrifugación a 314 rad/s (3000 rpm) durante 10 min a 4 °C. Se recogieron las muestras de plasma y se almacenaron a -80 °C hasta el análisis.

Se analizaron las muestras por HPLC. Se separaron los ingredientes químicos en una columna C18 DIKMA Platisil (250 mm × 4,6 mm; 5 µm). Un sistema de fase móvil isocrático que consistía en acetonitrilo-agua (55 : 45) con 0,02 mol/l de dihidrogenofosfato sódico (pH ajustado a 6,0 usando disolución de hidróxido de sodio) empleado para análisis de la muestra. El volumen de inyección de muestra fue 20 µl y la longitud de onda de detección fue de 302 nm. La comparación del perfil PK del compuesto de fórmula II y la forma cristalina de fórmula I se resumen en la tabla 3 y la figura 3. La forma cristalina de fórmula I presentó mayor absorción que el compuesto de fórmula II.

Tabla 3.

		ABC <sub>(0-24)</sub> (mg/l·h)	ABC <sub>(0-∞)</sub> (mg/l·h)	T <sub>1/2</sub> (h)	T <sub>máx</sub> (h)	C <sub>máx</sub> (mg/l)
El compuesto de fórmula II	hembras	9,7 ± 6,3	18,2 ± 4,6	4,7 ± 3,7	6,0 ± 2,0	1,9 ± 1,1
	machos	10,1 ± 2,9	17,1 ± 7,0	6,4 ± 2,6	4,5 ± 2,6	2,2 ± 0,6
La forma cristalina de fórmula I	hembras	46,4 ± 21,6	49,3 ± 22,2	3,7 ± 2,8	2,0 ± 0,0	7,5 ± 0,7
	machos	15,9 ± 5,1	17,0 ± 6,1	1,7 ± 0,9	2,7 ± 1,2	3,9 ± 0,7

Los tumores pertinentes de c-Met y modelos de xenoinjerto. La sobreexpresión de c-Met es una característica común para muchos tumores humanos, incluyendo de pulmón, de mamá, colorrectal, de estómago, renal, pancreático, de cabeza y cuello<sup>(1,2)</sup>. Las mutaciones activadoras de c-Met en el dominio cinásico están implicadas como la causa de diversos tumores, como el carcinoma papilar hereditario de células renales, carcinoma hepatocelular infantil y cáncer de estómago<sup>(3-7)</sup>. Los inhibidores de c-Met de Pfizer demostraron eficacia antitumor en muchos tumores humanos de xenoinjerto incluyendo U87MG, GTL16, H441, Caki-1 y PC3<sup>(8)</sup>.

1. Christinsen, JG., Burrows, J. y Salgia, R. Cancer Letters 225: 1-26; 2005.

2. Birchmeier, C, Birchmeier, W., Gherardi, E. y Vande Woude, GF. Nat Rev Mol Cell Biol 4: 915-925; 2003.

3. Di Renzo, MF., Olivero, M., Martone, T. Et al. Oncogene 19: 1547-1555; 2000.

4. Lee, JH., Han, SU, Cho, H. et al. Oncogene 19: 4947-4953; 2000.

5. Ma, PC, Kijima, T., Maulik, G. et al. Cancer Res 63 : 6272-6281; 2003.

6. Park, WS., Dong, SM., Kim, SY. et al. Cancer Res 59 : 307-310; 1999.

7. Schmidt, L., Duh, FM., Chen, F., et al. Nat Genet 16: 68-73; 1997.

8. Zou, HI., Li, Qiuhua., Lee, JH., et al. Cancer Res 67: 4408-4417; 2007.

La forma cristalina de la presente invención se formula preferiblemente como composiciones farmacéuticas administradas por diversas rutas. Lo más preferiblemente, dichas composiciones son para administración oral. Dichas composiciones farmacéuticas y los procedimientos para prepararlas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al, eds.; 19ª ed., Mack Publishing Co.; 1995). La forma cristalina de fórmula I es generalmente eficaz en un intervalo de dosificación amplio.

Por ejemplo, las dosis al día normalmente se encuentran dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de dosis diaria total, preferiblemente de 1 mg a 150 mg de dosis diaria total, más preferiblemente de 1 mg a 50 mg de dosis diaria total. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis incluso mayores. El intervalo de dosificación anterior no se destina a limitar el alcance de la invención de ningún modo. Se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada la determinará el médico a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección que se tenga que tratar, la vía de administración elegida, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual y la gravedad de los síntomas del paciente.

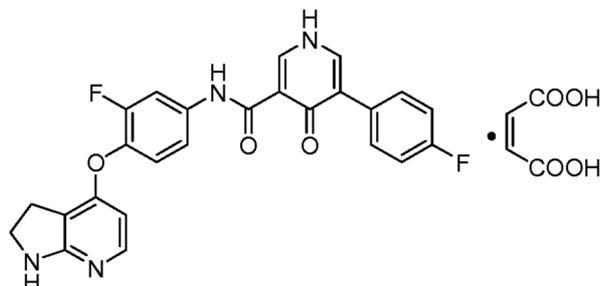
### Ejemplo 13. Formulación de una cápsula de gel dura

Como realización específica de una composición oral, se formulan aproximadamente 100 mg de la forma cristalina de los ejemplos 1-8 con lactosa finalmente dividida suficiente para proporcionar una cantidad total de aproximadamente 580 mg a aproximadamente 590 mg para llenar una cápsula de gel dura de tamaño 0.

Aunque la presente invención se ha descrito con considerable detalle con referencia a ciertas versiones preferidas de la misma, son posibles otras versiones. Varias modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente memoria, serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción anterior. Se pretende también que dichas modificaciones se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

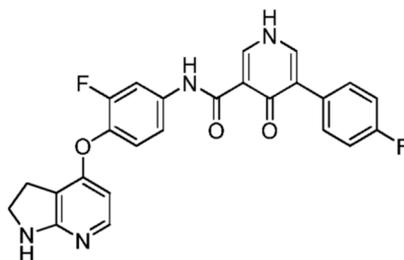
## REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del compuesto de fórmula I, en donde su patrón de difracción de polvo de rayos x tiene picos característicos a ángulos de difracción  $2\theta$  de  $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $26,5^\circ \pm 0,2^\circ$ , en donde las posiciones de los picos de difracción se calibran mediante silicio monocristalino que tiene un valor 2-theta ( $2\theta$ ) de 28,443 grados y en donde se usó radiación K-alfa de tubo de rayos X de diana de cobre (Cu) como fuente.



Fórmula I

2. La forma cristalina según la reivindicación 1, en donde su patrón de difracción de polvo de rayos x tiene picos característicos a ángulos de difracción  $2\theta$  de  $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $15,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $19,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $20,2^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $26,5^\circ \pm 0,2^\circ$ .
3. La forma cristalina según la reivindicación 1 o 2, en donde su patrón de difracción de polvo de rayos x tiene picos característicos a ángulos de difracción  $2\theta$  de  $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $15,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $19,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $20,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $23,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ;  $26,5^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $29,1^\circ \pm 0,2^\circ$ .
4. La forma cristalina según la reivindicación 3, en donde su patrón de difracción de polvo de rayos x se muestra en la figura 1.
5. La forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la forma cristalina tiene una pureza mayor o igual que el 85 % en peso.
6. La forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la forma cristalina tiene una pureza mayor o igual que el 99 % en peso.
7. La forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la forma cristalina tiene una pureza mayor o igual que el 99,5 % en peso.
8. Un método para preparar la forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende:
- a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con ácido maleico en un medio de reacción de acetato de etilo en un reactor de vidrio a temperatura ambiente, centrifugado y secado durante la noche a vacío a temperatura ambiente para obtener la forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7;

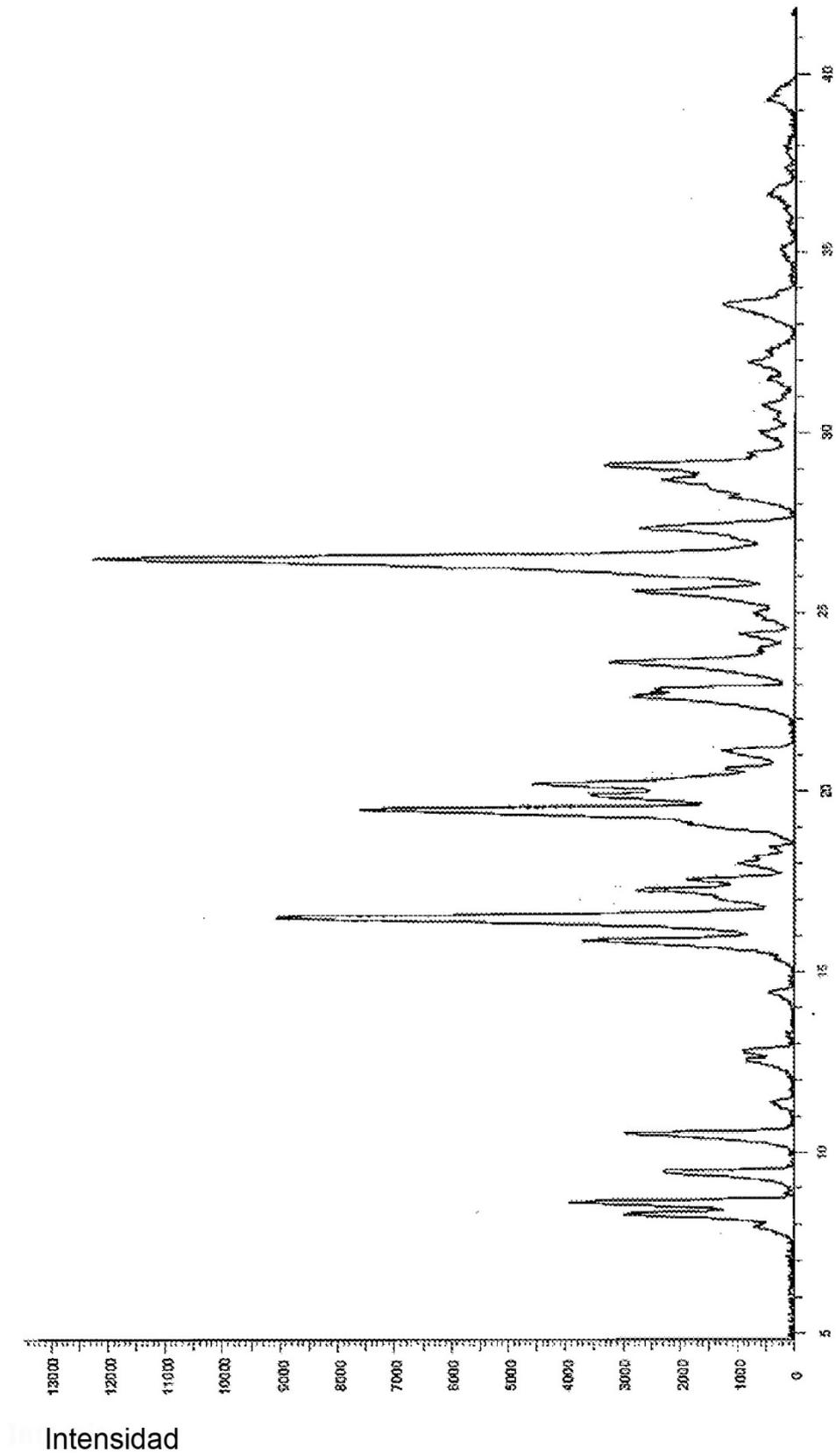


Fórmula II

- b) poner en suspensión una cantidad en exceso del compuesto de fórmula I en el disolvente etanol, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,4-dioxano; 2-butanona, diclorometano, tolueno, heptano, isopropanol o agua a temperatura ambiente durante 5 días o en un disolvente como acetonitrilo, acetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metil terc-butil éter, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 2-butanona, diclorometano, tolueno, heptano, isopropanol o agua a  $50^\circ\text{C}$  durante al menos 5 días y recuperar la forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o

- c) disolver el compuesto de fórmula I en el disolvente metanol para conseguir una disolución saturada, cubrir la disolución con una película, seguido por precipitación espontánea a temperatura ambiente y recuperar la forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o
- 5 d) disolver el compuesto de fórmula I en un disolvente mezclado como dimetilsulfóxido/etanol, dimetilsulfóxido/tetrahidrofurano o N-metilpirrolidona/etanol con la relación en volumen 1/60, o un disolvente mezclado como N,N-dimetilformamida/etanol o N,N-dimetilformamida/1,4-dioxano con la relación en volumen 1/30, seguido por precipitación espontánea a temperatura ambiente y recuperar la forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o
- 10 e) disolver el compuesto de fórmula I en un disolvente como dimetilsulfóxido, pirrolidona o N,N-dimetilformamida, añadir un antisolvente como agua, acetato de isopropilo, acetonitrilo o metil terc-butil éter, para dimetilsulfóxido, o un antisolvente como agua, acetato de isopropilo, acetonitrilo, metil terc-butil éter o 2-metil-tetrahidrofurano, para pirrolidona y N, N-dimetilformamida a la primera disolución correspondiente hasta que se observa precipitación, manteniéndose con agitación la suspensión a temperatura ambiente durante la noche y recuperar la forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o
- 15 f) triturar el compuesto de fórmula I lo suficiente con un disolvente como agua, o un disolvente mezclado como agua/acetonitrilo, agua/etanol, agua/tetrahidrofurano o agua/acetona con la relación en volumen 1/1 y recuperar la forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o
- 20 g) sellar un vial de vidrio pequeño con el compuesto de fórmula I en un vial de vidrio grande que contenga un disolvente como metanol, acetonitrilo, acetona, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, diclorometano, heptano o agua, poner los viales a temperatura ambiente para dejar el tiempo suficiente para que se evapore el disolvente e interaccione con los sólidos y recuperar la forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o
- 25 h) disolver el compuesto de fórmula I en metanol para conseguir una disolución saturada y sellar el vial de vidrio pequeño con la primera disolución en un vial de vidrio grande que contenga un antisolvente como etanol, acetonitrilo o agua a temperatura ambiente y recuperar la forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un excipiente, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable.
- 30 10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, que comprende además un segundo principio terapéuticamente activo.
11. La composición farmacéutica según la reivindicación 9 o 10, en donde la composición farmacéutica se usa en administración oral.
- 35 12. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en donde la composición farmacéutica se usa en un comprimido o una cápsula.
13. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en donde la composición farmacéutica comprende del 0,01 % en peso al 99 % en peso de la forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
- 40 14. La composición farmacéutica según la reivindicación 9-13, en donde la composición farmacéutica comprende del 5 % en peso al 75 % en peso de la forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
15. La composición farmacéutica según la reivindicación 9-14, en donde la composición farmacéutica comprende del 10 % en peso al 50 % en peso de la forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
16. Una forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 9-15, para uso como medicamento.
- 45 17. La forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para uso como medicamento o la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9-15, para uso como medicamento, en donde el medicamento es para el tratamiento o la prevención de cáncer, metástasis de cáncer, enfermedad cardiovascular, trastorno inmunitario o trastorno ocular, o para retardar o prevenir su comienzo o evolución.
- 50 18. La forma cristalina para uso como medicamento o la composición farmacéutica para uso como medicamento según la reivindicación 16, en donde el medicamento es para el tratamiento del cáncer.
19. La forma cristalina para uso como medicamento o la composición farmacéutica para uso como medicamento según la reivindicación 18, en donde el cáncer es un tumor sólido, sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, tumor maligno hematopoyético,

ascitis maligna, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, carcinoma papilar hereditario de células renales, carcinoma hepatocelular infantil o cáncer de estómago.



20

Figura 1

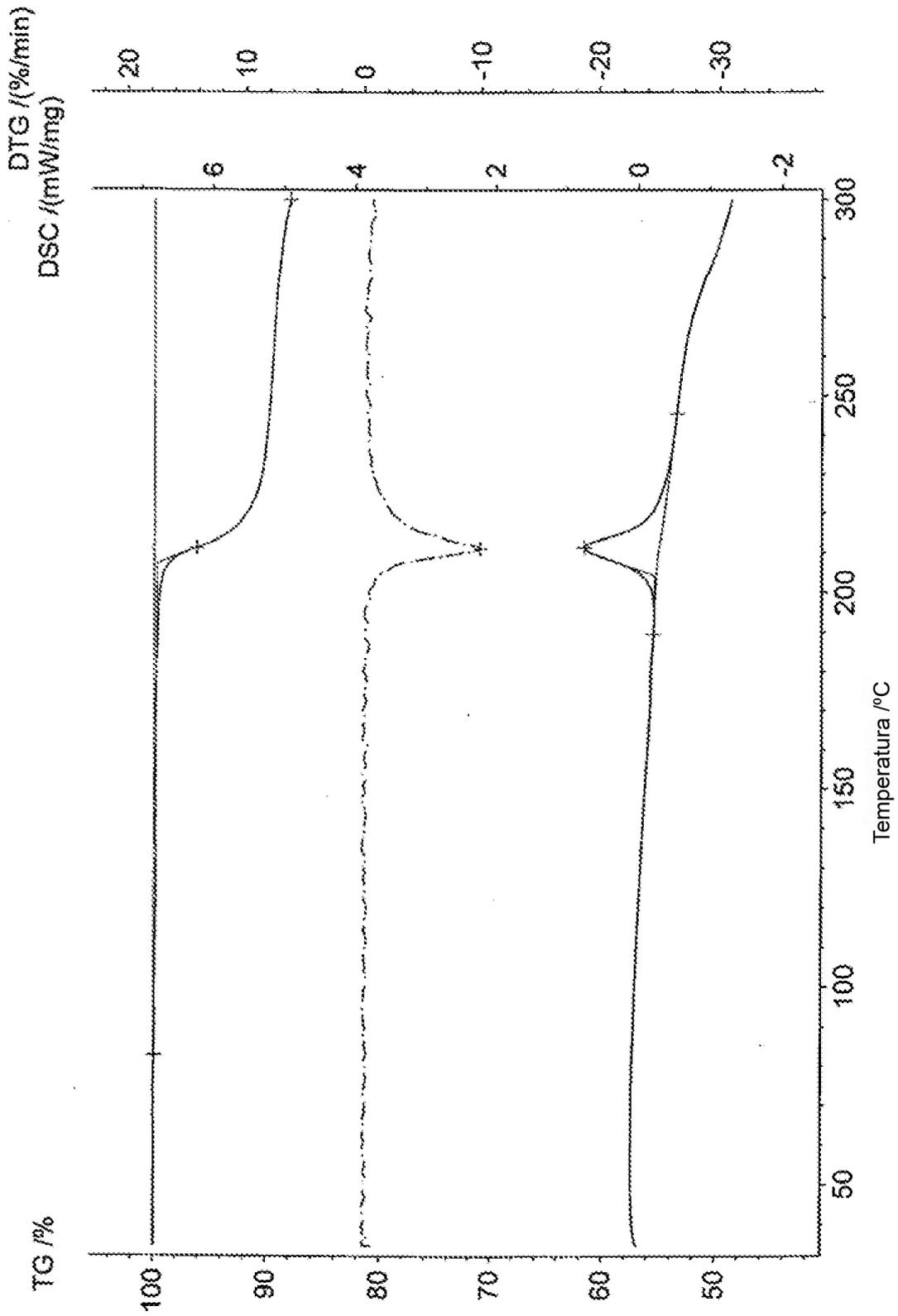


Figura 2

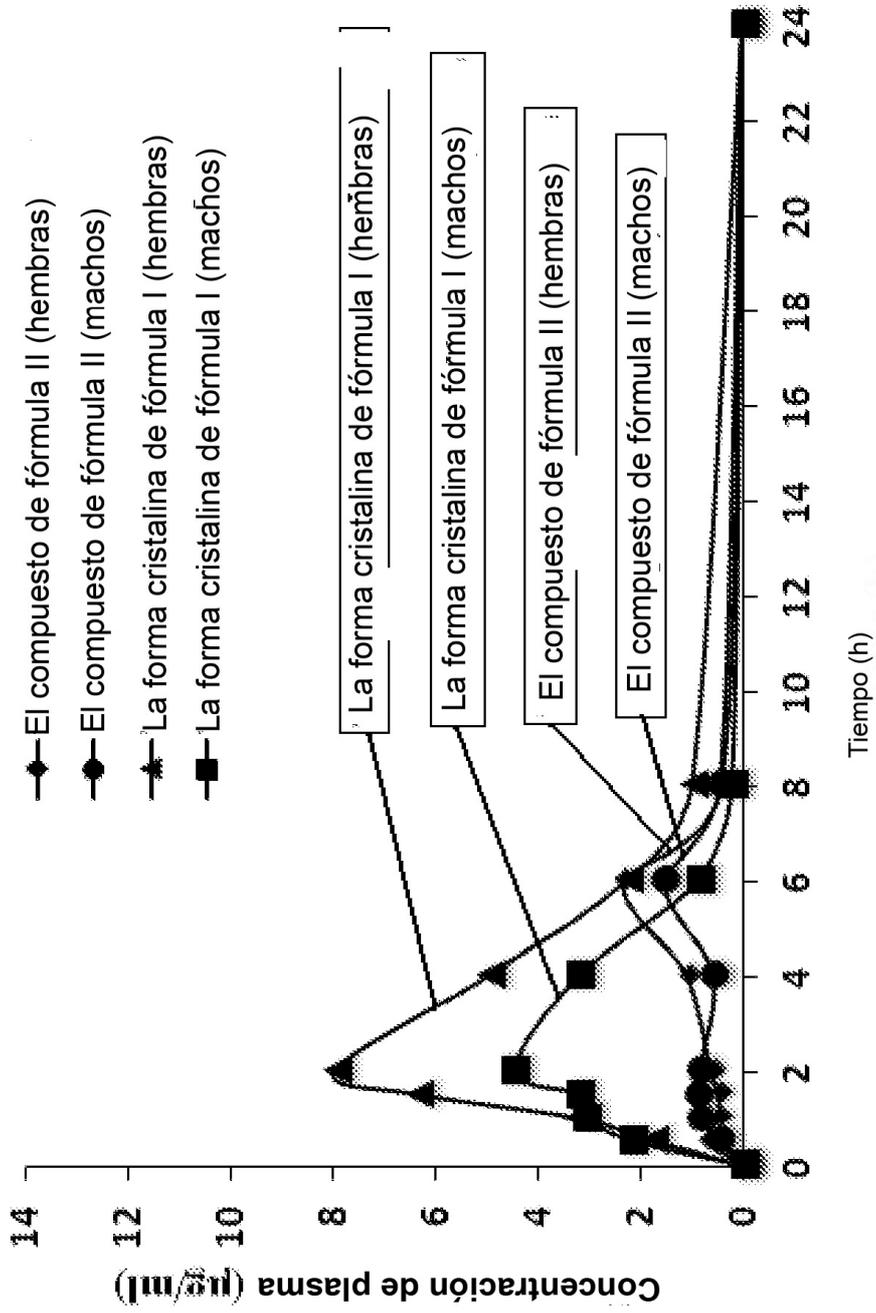


Figura 3