(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 784 325**

(51) Int. Cl.:

C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.11.2014** **PCT/US2014/067385**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015** **WO15084649**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2014** **E 14810100 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020** **EP 3077392**

(54) Título: **Formas cristalinas de sales farmacéuticamente aceptables de N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina y usos de las mismas**

(30) Prioridad:

03.12.2013 US 201361911341 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.09.2020

(73) Titular/es:

AMGEN INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320, US

(72) Inventor/es:

CHAVES, MARY;
BIO, MATTHEW y
PETERSON, MATTHEW

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 784 325 T3

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

DESCRIPCIÓN

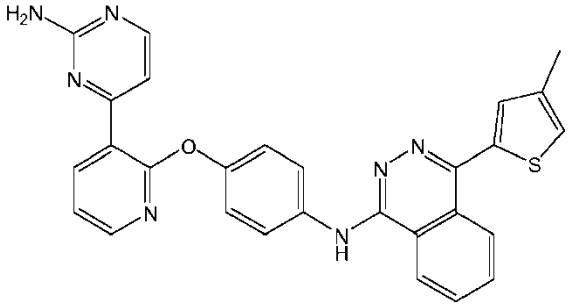
Formas cristalinas de sales farmacéuticamente aceptables de N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina y usos de las mismas

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a formas cristalinas en estado sólido de una sal de bismesilato de N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina, composiciones farmacéuticas, métodos de preparación y usos de las mismas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El compuesto, N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina, también denominado químicamente 4-((3-(2-amino-pirimidin-4-il)-piridin-2-il)oxi)fenil-(4-(4-metil-tiofen-2-il)-ftalazin-1-il)amina, y se denomina en el presente documento "AMG 900" tiene una estructura química de



AMG 900 es un inhibidor de las cinasas Aurora de molécula pequeña competitivo con ATP que es altamente potente y selectivo para las cinasas Aurora A, B y C. AMG 900 se desvela en la publicación de patente de EE. UU. Nº 20070185111, que se publicó el 9 de agosto de 2007 y se concedió como la patente de EE. UU. Nº 7.560.551. AMG 900 se desvela además en la publicación de patente de EE. UU. Nº 20090163501, ahora la patente de EE. UU. Nº 8.022.221. Se describen diversos usos y aplicaciones de AMG 900 en las publicaciones de patente US20120028917 (WO 2011/031842) y WO2013149026. AMG 900 está siendo clínicamente evaluado principalmente para su seguridad, tolerabilidad y perfil farmacocinético (FC) en ensayos humanos de fase I para (1) tumores sólidos avanzados (Ensayo clínico estadounidense ID Nº NCT00858377), y (2) para leucemias agudas (Ensayo clínico estadounidense ID Nº NCT1380756).

Se investigan normalmente diferentes formas en estado sólido de un compuesto dado para determinar si una forma particular posee y/o presenta propiedades deseables que permitan que ese compuesto sea desarrollado clínica y/o comercialmente. Dichas propiedades beneficiosas y ventajosas, a modo de ejemplo, incluyen, cristalinidad, estabilidad termodinámica mejorada, falta de higroscopicidad, alta pureza, ausencia de mínima a total de humedad y/o disolventes residuales, estabilidad química, proceso sintético de alto rendimiento y/o producibilidad y reproducibilidad, propiedades biofarmacéuticas deseables que incluyen características de disolución mejorada y elevada biodisponibilidad, ausencia de toxicidad o toxicidades reducidas debido a exposición reducida o limitada, tasa de exposición o liberación, o relacionadas con contraiones, buenas propiedades de volumen y formulación que incluyen buen flujo, densidad aparente, tamaño de partículas deseable y similares, o una combinación de los atributos característicos anteriormente mencionados.

Generalmente, cuando un compuesto, también denominado en el presente documento principio activo (PA), se ha identificado como un candidato para desarrollo, el PA se criba para identificar formas polimórficas, cristalinas o en estado sólido posiblemente beneficiosas del compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Normalmente se han usado difracción de rayos X, Raman, RMN en estado sólido y una temperatura del punto de fusión y/o un intervalo de temperatura del punto de fusión para monitorizar o cribar e identifican las diferentes formas polimórficas del PA. Las diferentes formas polimórficas de un PA dado pueden tener un impacto sobre la solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad de ese compuesto. Por tanto, es importante monitorizar posibles cambios en las formas polimórficas del PA durante los estudios de estabilidad.

AMG 900 se aisló e identificó previamente como un compuesto de base libre. Este compuesto presentó propiedades farmacocinéticas (FC) y/o farmacodinámica (FD) bastante mediocres, que incluyen poca solubilidad acuosa, poca biodisponibilidad, poca absorción, poca exposición a dianas y en general un perfil de eficacia *in vivo* no tan atractivo. Así, existe una necesidad de tratar y resolver el problema técnico de identificar formas alternativas de AMG 900 para lograr sustancialmente el mismo efecto o un efecto mejorado, que incluye perfiles FC y FD mejorados, como los de AMG 900 conocidos en la técnica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS/FIGURAS

La Figura 1 es un gráfico que representa el patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) para la sal de metanosulfonato (forma cristalina A) de AMG 900;

la Figura 2 es un gráfico que representa el patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) para la sal de dimetanosulfonato (forma A) de AMG 900;

la Figura 3 es un gráfico que representa el patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) para la sal de dimetanosulfonato (forma B) de AMG 900;

la Figura 29 es un gráfico que representa las concentraciones en disolución de la forma cristalina B de la sal de dihidrato de bismesilato de AMG 900;

las Figuras 31-a y 31-b representan los efectos positivos de la forma cristalina B de la sal de dihidrato de bismesilato de AMG 900 administrada por vía oral sobre un paciente con tumor de cáncer de endometrio sólido de fase IV como se mide por el diámetro de su eje largo;

las Figuras 32-a y 32-b representan los efectos positivos de la forma cristalina B de la sal de dihidrato de bismesilato de AMG 900 administrada por vía oral sobre un paciente con tumor de cáncer de endometrio sólido de fase IV como se mide por el diámetro de su eje corto;

las Figuras 33-a y 33-b representan los efectos positivos de la forma cristalina B de la sal de dihidrato de bismesilato de AMG 900 administrada por vía oral sobre un paciente con tumor de cáncer de ovario sólido de fase IV-B como se mide por el diámetro de su eje corto;

las Figuras 34-a y 34-b representan los efectos positivos de la forma cristalina B de la sal de dihidrato de bismesilato de AMG 900 administrada por vía oral sobre un paciente con tumor de cáncer de ovario sólido de fase IV-B como se mide por el diámetro de su eje largo por una lectura central;

las Figuras 35-a y 35-b representan los efectos positivos de la forma cristalina B de la sal de dihidrato de bismesilato de AMG 900 administrada por vía oral sobre un paciente con un tumor de cáncer de ovario sólido de fase IV-B como se mide por el diámetro de su eje largo por una lectura local.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

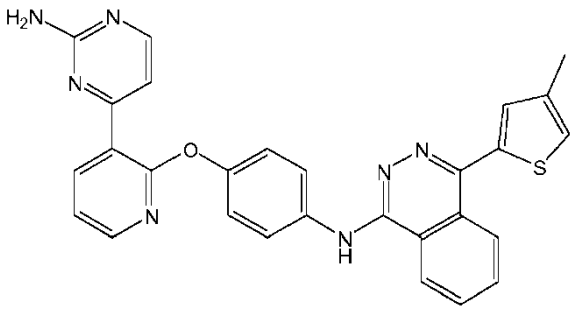
La presente invención proporciona polimorfos o formas cristalinas de una sal de bismesilato de AMG 900, es decir, formas de sal cristalina en estado sólido de N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina (AMG 900). Estas formas cristalinas poseen propiedades inesperadamente beneficiosas, que incluyen solubilidad en agua mejorada, propiedades de higroscopia mejoradas (reducidas), estabilidad del PA mejorada y propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas *in vivo* mejoradas. Dichas propiedades mejoradas han permitido que una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 se pruebe en ensayos clínicos humanos.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden las formas de sal cristalina de AMG 900, métodos de su preparación y usos de las mismas para el tratamiento de cáncer, que incluye tratamiento de tumores sólidos tales como tumores de próstata, mama, ovario y similares, y leucemias mielógenas que incluyen mielodisplasia (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA) y leucemia mielógena crónica (LMC).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona polimorfos o formas cristalinas de una sal de bismesilato, y co-cristales, de AMG 900, es decir, formas de sal de bismesilato cristalino en estado sólido de AMG 900, y co-cristales de contraiones de AMG 900. La invención no proporciona o incluye, sin embargo, formas cristalinas de base libre de AMG 900. La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden las sales cristalinas, y contraiones de co-cristales, formas de AMG 900, métodos de su preparación y usos de los mismos, así como usos de estas composiciones farmacéuticas o medicamentos para tratar cáncer, que incluye, sin limitación, tipos específicos de cáncer como se describe en el presente documento. Así, las múltiples realizaciones proporcionadas a continuación son simplemente representativas de la presente invención. No se debe interpretar que la invención sea limitante de las realizaciones presentadas a continuación.

En la realización 1, la invención proporciona una forma cristalina de una sal de bismesilato de AMG 900 que tiene la fórmula



AMG 900

caracterizada por un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos a los siguientes ángulos de refracción 2theta: 10,7+/- 0,2º, 12,7+/- 0,2º, 15,17 +/- 0,20º, 20,7 +/- 0,2º y 24,8+/- 0,2º.

En la realización 2, la invención proporciona una forma cristalina B de una sal de bismesilato de AMG 900 según la realización 1 caracterizada por un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos a los siguientes ángulos de refracción 2theta: 7,44+/- 0,13º, 9,28 +/- 0,13º, 12,66 +/- 0,10º, 16,90 +/- 0,13º y 24,93 +/- 0,19º.

En la realización 3, la invención proporciona una forma cristalina B de la sal de dihidrato de bismesilato de AMG 900 según la realización 1, caracterizada por un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos a los siguientes ángulos de refracción 2theta: 7,44+/- 0,13º, 9,28 +/- 0,13º, 12,66 +/- 0,10º, 16,90 +/- 0,13º y 24,93 +/- 0,19º, y en donde el pico más fuerte en el diagrama de difracción de rayos X se observa a un ángulo de refracción 2theta de 24,93 +/- 0,19º.

En la realización 4, la invención proporciona una forma cristalina B de una sal de bismesilato de AMG 900 según una cualquiera de las realizaciones 1 y 2, caracterizada por proporcionar un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

En la realización 5, la invención proporciona una composición farmacéutica (también denominada en el presente documento un medicamento) que comprende una cantidad de dosificación terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de AMG 900 según una cualquiera de las realizaciones 1 y 2-4 y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En la realización 6, la invención proporciona la forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 según una cualquiera de las realizaciones 1 y 2-4 para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar cáncer.

En la realización 7, la forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 según una cualquiera de las realizaciones 1 y 2-4 para su uso para tratar cáncer.

DEFINICIONES

Las siguientes definiciones deben ayudar más en el entendimiento del alcance de la invención descrita en el presente documento.

Los términos "cáncer" y "canceroso", cuando se usan en el presente documento, se refieren o describen la condición fisiológica en sujetos que normalmente se caracteriza por crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen, sin limitación, carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. Más ejemplos particulares de dichos cánceres incluyen carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, colon carcinoma y cáncer de cabeza y cuello. Aunque el término "cáncer", como se usa en el presente documento, no se limita a una forma específica cualquiera de la enfermedad, se cree que los métodos de la invención serán particularmente eficaces para cánceres, en un sujeto, que se han vuelto resistentes en cierto grado al tratamiento con agentes antineoplásicos, que incluyen sin limitación agentes quimioterapéuticos, agentes antimitóticos, antraciclinas y similares, y para cánceres que han recaído después del tratamiento con dichos agentes antineoplásicos.

El término "agente quimioterapéutico" cuando se usa en el presente documento se refiere al tratamiento de un cáncer por destrucción de las células cancerosas. Este término se refiere además a fármacos antineoplásicos usados para tratar cáncer o una combinación de estos fármacos en una pauta de tratamiento normalizada. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen, sin limitación, agentes alquilantes tales como cisplatino, carboplatino, oxaliplatino; alcaloides que incluyen alcaloides de la vinca (ejemplos incluyen vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina) y taxanos (ejemplos incluyen paclitaxel (Taxol$^{(R)}$ y docetaxel); inhibidores de la topoisomerasa tales como irinotecán, topotecán, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y tenipósido; y diversos agentes antineoplásicos tales como dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, bleomicina y otros.

El término "que comprende" pretende ser de extremos abiertos, que incluye el (los) componente(s) indicados, pero que no excluye otros elementos. También se indica que el término "que comprende", como se usa en el presente documento, es sinónimo con los términos "que tiene" y "que incluye".

El término "instruir", como se usa en el presente documento, pretende significar las indicaciones proporcionadas en la etiqueta de un producto farmacéutico que ha sido autorizado por una autoridad sanitaria. El término "instruir" también incluye el lenguaje en un prospecto, a menos que se indique fuera del alcance de las "indicaciones" en una etiqueta autorizada, tal como una etiqueta de medicamento autorizada por la Administración Estadounidense de Medicamentos y Alimentos (FDA). Instruir, como se usa en el presente documento, también pretende incluir "indicar". Por ejemplo, también están indicando su uso una instrucción adjuntas en el panfleto o folleto sobre cómo tomar o administrar el fármaco autorizado.

El término "recetar", como se usa en el presente documento, pretende significar el acto de escribir una receta para que un sujeto administre o se le administre de otro modo la invención, es decir, una cantidad de una forma cristalina de una sal de AMG 900. El término "recetar" se puede aplicar a médicos autorizados y su personal autorizado, que incluye médicos hospitalarios y personal relacionado.

El término "resistente" cuando se usa aquí pretende referirse a sin rendimiento, resistente o no sensible al tratamiento, estímulos (terapia) o curación, que incluye resistencia a múltiples agentes terapéuticos curativos. "Resistente" cuando se usa en el presente documento en el contexto de caracterizar un cáncer o tumor pretende referirse al cáncer o tumor que es no sensible o que tiene una respuesta resistente o reducida al tratamiento con uno o más agentes antineoplásicos. El tratamiento es normalmente continuo, prolongado y/o repetitivo durante un periodo de tiempo que da como resultado que el cáncer o tumor desarrolle resistencia o se vuelva resistente a ese mismísimo tratamiento.

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier mamífero, que incluye seres humanos y animales, tales como vacas, caballos, perros y gatos. Así, la invención se puede usar en pacientes humanos, así como en sujetos y pacientes veterinarios. En una realización de la invención, el sujeto es un ser humano.

La expresión "terapéuticamente eficaz" pretende cuantificar la cantidad del compuesto (AMG 900), que logrará una reducción en el tamaño o la gravedad del cáncer o tumor mediante el tratamiento del cáncer por terapias contra el cáncer antimitóticas convencionales, mientras que reducen o evitan efectos secundarios adversos normalmente asociados a las terapias contra el cáncer antimitóticas convencionales. Cantidad terapéuticamente eficaz también pretende incluir cantidades adecuadas y/o autorizadas, por una agencia reguladora autorizada, para uso profiláctico.

Los términos "tratan", "tratar" y "tratamiento", como se usan en el presente documento, se refieren a terapia, que incluye sin limitación, terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva. El tratamiento profiláctico constituye, en general, o prevenir la aparición de trastornos por completo o retrasar la aparición de una etapa preclínicamente evidente de trastornos en individuos.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" engloba sales comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, a condición de que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas del compuesto se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Los ejemplos de dichos ácidos inorgánicos incluyen, sin limitación, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, sin limitación, clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, arilalifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, adípico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico propiónico, succínico, tartárico, tiociánico, mesílico, undecanoico, esteárico, algénico, β-hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas del compuesto incluyen, sin limitación, sales metálicas tales como sales hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc, o sales hechas de bases orgánicas que incluyen aminas primarias, secundarias, terciarias y aminas sustituidas que incluyen aminas cíclicas tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etilpiperidina, histidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etilmorfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. Todas las sales contempladas en el presente documento se pueden preparar mediante medios convencionales a partir del compuesto correspondiente haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido apropiado o base con el compuesto.

Terminología de sales:

Una sal de "mesilato" pretende referirse a su significado comúnmente entendido, es decir, una sal de metanosulfonato o una sal de ácido metanosulfónico. Una sal de mesilato incluye, sin limitación, una sal de monomesilato (sal de monometanosulfonato, también denominada simplemente sal de metanosulfonato), una sal de bismesilato (sal de dimetanosulfonato), y similares.

Una sal de "bismesilato" pretende referirse a su significado comúnmente entendido, es decir, una sal de dimetanosulfonato o una sal de ácido dimetanosulfónico.

Una sal de "besilato" pretende referirse a su significado comúnmente entendido, es decir, una sal de bencenosulfonato o una sal de ácido bencenosulfónico.

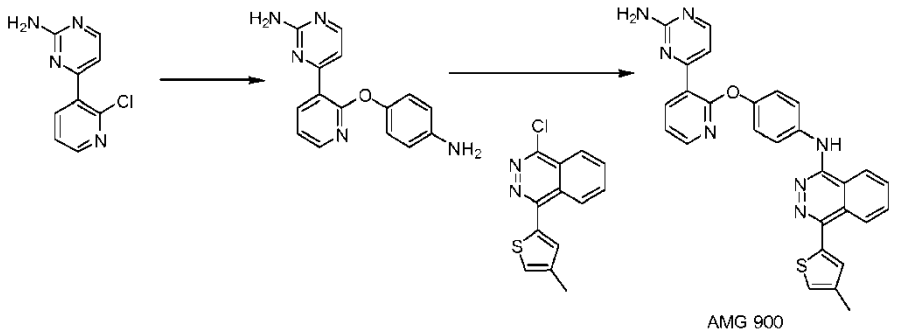
Una sal de "tosilato" pretende referirse a su significado comúnmente entendido, es decir, una sal de toluenosulfonato o una sal de ácido toluenosulfónico.

Una sal "fumarato" pretende referirse a su significado comúnmente entendido, es decir, una sal de ácido fumárico.

Una sal "maleato" pretende referirse a su significado comúnmente entendido, es decir, una sal de ácido maleico.

AMG 900, N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina, también se describe químicamente como 4-((3-(2-amino-pirimidin-4-il)-piridin-2-il)oxi)fenil-(4-(4-metil-tiofen-2-il)-ftalazin-1-il)amina, se puede preparar mediante el procedimiento análogo al descrito en la publicación PCT WO2007087276, Métodos de Ejemplo A1 o A2 en la página 70, pero usando 1-cloro-4-(4-metil-2-tienil)ftalazina como material de partida, junto con los Ejemplos 15 (página 50), 25 (página 55) y 30 (página 59). Estos procedimientos también se describen en la patente de EE. UU. Nº 7.560.551. Específicamente, AMG 900 se puede preparar como se describe en el Ejemplo 1 a continuación.

Ejemplo 1



Síntesis de N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina (AMG 900)

Etapa 1: 4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-amina

En un matraz redondo de 500 mL purgado con argón dispuesto en un baño de isopropanol, se añadió sodio metálico (3,40 g, 148 mmoles) lentamente a metanol (180 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (TA) durante aproximadamente 30 minutos. A ésta se añadió clorhidrato de guanidina (12,0 mL, 182 mmoles) y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos, seguido por la adición de (E)-1-(2-cloropiridin-3-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (12,0 g, 57,0 mmoles), se fijó un condensador de aire, se movió la reacción hacia un baño de aceite, donde se calentó a aproximadamente 50 ºC durante 24 h. Se evaporó aproximadamente la mitad del metanol a presión reducida y los sólidos se filtraron a vacío, luego se lavaron con bicarbonato sódico saturado ($NaHCO_3$) y H_2O, se secaron al aire dando 4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-amina como un sólido blanquecino. EM *m/z* = 207 $[M+1]^+$. Calc'd para $C_9H_7ClN_4$: 206,63.

Etapa 2: 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina

A un tubo resellable se añadió 4-aminofenol (1,3 g, 12 mmoles), carbonato de cesio (7,8 g, 24 mmoles) y DMSO (16 mL, 0,75 M). La mezcla se calentó hasta 100 ºC durante 5 minutos, y luego se añadió 4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-amina (2,5 g, 12 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 130 ºC durante la noche. Tras completarse, como se demostró por CL-EM, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta y se diluyó con agua. Se filtró el precipitado resultante, y el sólido se lavó con agua y dietil éter. Entonces se recogió el sólido en 9:1 de CH_2Cl_2:MeOH y se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice con 9:1 de CH_2Cl_2:MeOH como eluyente. El disolvente se concentró a vacío proporcionando el producto deseado, 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina. MS *m/z* = 280 $[M+1]^+$. Calculado para $C_{15}H_{13}N_5O$: 279,30.

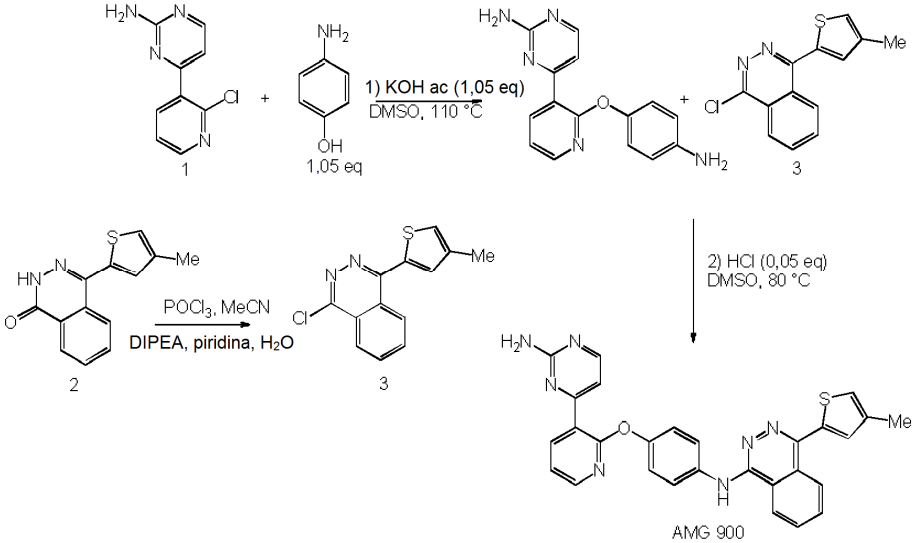
Etapa 3: 1-Cloro-4-(4-metiltiofen-2-il)ftalazina

Se añadieron 1,4-dicloroftalazina (1,40 g, 7,03 mmoles), ácido 4-metiltiofen-2-ilborónico (999 mg, 7,03 mmoles) y $PdCl_2$(DPPF) (721 mg, 985 µmol) en un tubo cerrado. El tubo se purgó con argón. Entonces se añadieron carbonato sódico (2,0 M en agua) (7,74 mL, 15,5 mmoles) y 1,4-dioxano (35,2 mL, 7,03 mmoles). Se cerró el tubo, se agitó a TA durante 5 min y se dispuso en un baño de aceite precalentado a 110 ºC. Después de 1 h, la CL-EM mostró producto y subproducto (acoplamiento doble) y material de partida dicloroftalazina. La reacción se enfrió hasta TA, se filtró a través de una almohadilla de celite con la ayuda de acetato de etilo (EtOAc), se concentró y se cargó sobre una columna. El producto se purificó por cromatografía en columna usando Hex para retirar la mancha superior, luego 80:20 de hexanos:EtOAc para recoger el producto. El producto, 1-cloro-4-(4-metiltiofen-2-il)ftalazina se obtuvo como un sólido amarillo. La LC-MS mostró que el producto estaba contaminado con una pequeña cantidad de dicloroftalazina y subproducto de bis-acoplamiento. MS *m/z* = 261 $[M+1]^+$. Calculado para $C_{13}H_9ClN_2S$: 260,12.

Etapa 4: N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina

A 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina y 1-cloro-4-(4-metil-2-tienil)ftalazina se añadió tBuOH. La mezcla resultante se calentó a 100 ºC en un tubo cerrado durante 16 horas. La reacción se diluyó con dietil éter y carbonato sódico saturado y se agitó vigorosamente. Se filtraron los sólidos resultantes y se lavaron con agua, dietil éter y se secaron al aire dando N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina como un sólido blanquecino. MS *m/z* = 504 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{28}H_{21}N_7O$ S: 503,58.

Ejemplo 2



Síntesis alternativa de N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina (AMG 900)

Etapa 1: 4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-amina

En un matraz redondo de 500 mL purgado con argón dispuesto en un baño de isopropanol, se añadió sodio metálico (3,40 g, 148 mmoles) lentamente a metanol (180 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (TA) durante aproximadamente 30 minutos. A ésta se añadió clorhidrato de guanidina (12,0 mL, 182 mmoles) y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos, seguido por la adición de (E)-1-(2-cloropiridin-3-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (12,0 g, 57,0 mmoles), se fijó un condensador de aire, se movió la reacción hacia un baño de aceite, donde se calentó a aproximadamente 50 ºC durante 24 h. Se evaporó aproximadamente la mitad del metanol a presión reducida y los sólidos se filtraron a vacío, luego se lavaron con bicarbonato sódico saturado ($NaHCO_3$) y H_2O, se secaron al aire dando 4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-amina como un sólido blanquecino. MS *m/z* = 207 $[M+1]^+$. Calculado para $C_9H_7ClN_4$: 206,63.

Etapa 2: 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina

A un recipiente de reacción a temperatura ambiente se añadió 4-aminofenol (571 g, 5,25 moles, 1,05 equiv) seguido por 4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-amina (1064 g, 97 % en peso, 5,00 moles, 1,0 equiv) y DMSO (7110 mL, 7820 g, 7x volumen de 4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-amina). Se agitó la mezcla de reacción y se burbujeó con gas nitrógeno durante al menos 10 minutos. Entonces se añadió un 50 % en peso de disolución acuosa de KOH (593 g, 5,25 moles, 1,05 equiv.) a la mezcla mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de aproximadamente 40 ºC. Se burbujeó la mezcla con gas nitrógeno durante más de 5 minutos, se retiró el tubo de burbujeo, y la mezcla de reacción se calentó hasta 110 +/- 10 ºC durante al menos 1,5 horas. Tras completarse,

como se demostró por HPLC, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta ta y se diluyó con HCl 6 N (42 mL, 0,25 moles, 0,05 equiv). No se aisló el producto deseado, 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina. Más bien, se formó *in situ* y se combinó con el producto de la etapa 3 a continuación, en la etapa 4 para formar el producto deseado.

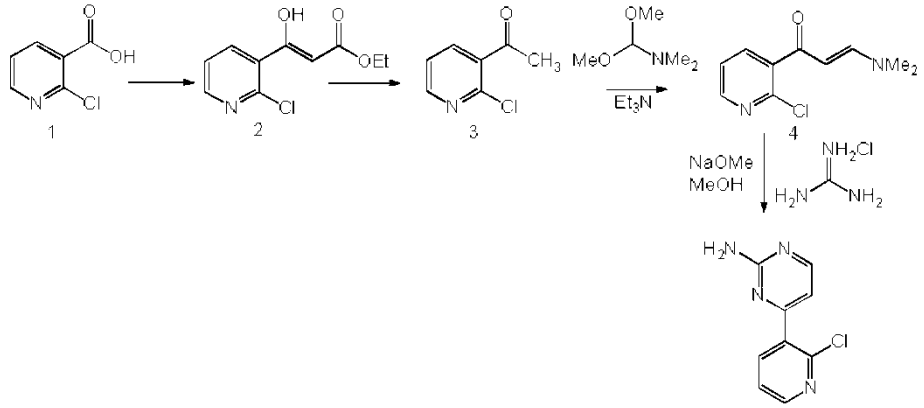
Etapa 3: 1-Cloro-4-(4-metiltiofen-2-il)ftalazina

Se ajustó un recipiente de reacción separado con un condensador de reflujo y un embudo de adición, y se añadió 4-(4-metiltiofen-2-il)ftalazin-1(2H)-ona (1,537 mg, 6,34 moles, 1,0 equivalente) al recipiente de reacción. Se añadió acetonitrilo (7540 mL, 5859 g, 5 V) y el recipiente de reacción se agitó para permitir que se disolviera el material de partida. Entonces se cargó el recipiente con oxicloruro de fósforo (709 mL, 1166 g, 7,44 moles, 1,2 equivalentes) y la reacción se calentó a aproximadamente 75 +/- 5 ºC durante al menos 4 horas. Se enfrió la reacción a aproximadamente 25 +/- 5 ºC y se mantuvo allí durante más de 24 horas. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (3046 g, 4100 mL, 3,8 equivalentes) al recipiente de reacción y la temperatura se mantuvo a <30 ºC. Se añadió piridina (97 g, 1,24 moles, 0,2 equiv) en una única porción, seguido por agua (4100 g, 2,7V) durante más de 30 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. Se filtró la mezcla a través de un filtro de polipropileno < 25 uM y se diluyeron las aguas madres resultantes con 1:1 de ACN:agua (9000 mL totales) y se agitaron durante un mínimo de 2 minutos. Separación de filtración de productos sólidos a medida que precipitaron. Recoger las aguas madres y lavados para obtener producto adicional. Secar la torta de filtración, y cosecha de producto adicional, bajo una corriente de gas nitrógeno constante durante al menos 14 horas. A diferencia del método previo, el presente método evita la contaminación de impurezas, tales como dicloroftalazina y subproducto de bis-acoplamiento, como se observa por CL-EM. Rendimiento: 1537 g (97,2 % en peso). MS *m/z* = 261 $[M+1]^+$. Calculado para $C_{13}H_9ClN_2S$: 260,12.

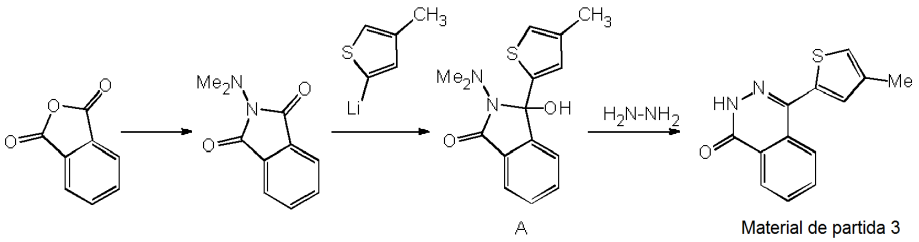
Etapa 4: N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina

A la mezcla de reacción se añadió 1-cloro-4(4-metiltiofen-2-il)ftalazina (1450 g, 97,2 % en peso, 5,40 moles, 1,08 equiv) aclarando el puerto de adición con DMSO (520 mL, 572 g, 0,5 x volumen de 4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-amina). Entonces se agitó nuevamente la mezcla de reacción y se burbujeó con gas nitrógeno durante al menos 10 minutos. Se retiró el tubo de burbujeo, y se calentó la mezcla de reacción hasta 80 +/- 20 ºC durante al menos 2 horas. Tras completarse, como se demostró por HPLC, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta y se añadió N,N-diisopropiletilamina (776 g, 1045 mL, 6,0 moles, 1,2 equiv) y la mezcla se mantuvo a aproximadamente 80 +/- 10 ºC. Filtrar la mezcla a aproximadamente 80 ºC en un recipiente de reactor separado aclarando con DMSO (1030 mL, 1133 g, 1 V). Luego ajustar la temperatura de la mezcla de reacción a aproximadamente 70+/-5 ºC y añadir 2-propanol (13200 mL, 10360 g, 12,75 V) durante más de 15 minutos a aproximadamente 70 ºC. A medida que se enfría la mezcla de reacción, el producto empieza precipitar en la disolución. Añadir más 2-propanol (8780 mL, 6900 g, 8,5V) a la disolución lentamente durante más de 60 minutos a aproximadamente 70 ºC. El recipiente de reactor se enfrió a aproximadamente 20 ºC durante más de 60 minutos y se dejó asentar durante 2 horas. Se filtró el producto a través de un filtro Aurora con una tela de filtración de polipropileno de >25 uM. Se obtuvieron cosechas adicionales de las aguas madres con 2-propanol adicional. Se secaron las tortas de filtración bajo una corriente constante de gas nitrógeno durante al menos 14 horas proporcionando el producto deseado, N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 2831 g (88,8%); pureza 99,7%. MS *m/z* = 504 $[M+H]^+$. Calculado para $C_{28}H_{21}N_7OS$: 503,58.

El material de partida 1 usado/mostrado en el Ejemplo 2 se preparó del siguiente modo:



y el material de partida 3, ftalazinona sustituida con tienilo, mostrado en el Ejemplo 2 se preparó del siguiente modo:



Síntesis de 4-(5-metiltiofen-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona

Etapa 1: 2-(Dimetilamino)isoindolina-1,3-diona

A una disolución de isobenzofuran-1,3-diona (5,00 g, 34 mmoles) y N,N-dimetilhidracina (2,9 mL, 37 mmoles) en tolueno (75 mL, 34 mmoles) se añadió p-TsOH·H_2O (0,32 g, 1,7 mmoles). Se unieron un aparato de Dean-Stark y un condensador. La mezcla se sometió a reflujo. Después de 4 h, la CL-EM mostró principalmente producto. La reacción se enfrió hasta ta. Se retiró el tolueno a presión reducida, el bruto se disolvió en DCM, se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua, y salmuera. Se secó lo orgánico sobre $mgSO_4$, se filtró y se concentró. Se obtuvo un sólido amarillo claro, RMN ^{1}H mostró principalmente producto, 2-(dimetilamino)isoindolin-1,3-diona. MS Calcd for $C_{10}H_{10}N_2O_2$: $[M]^+$= 190. Found: $[M+H]^+$= 191.

Etapa 2: 2-(Dimetilamino)-3-hidroxi-3-(5-metiltiofen-2-il)isoindolin-1-ona

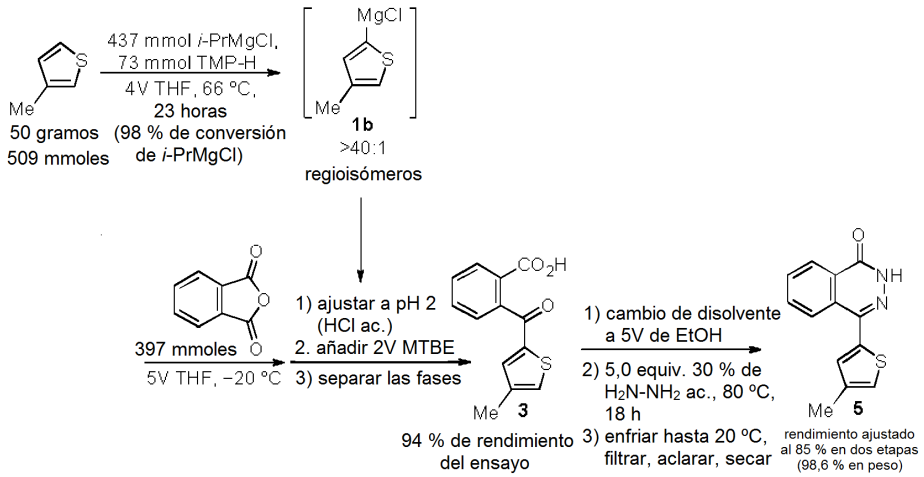
Se purgó con nitrógeno una disolución de 2-bromo-5-metiltiofeno (0,60 mL, 5,3 mmoles) en THF (11 mL) y se enfrió hasta -78 ºC. Se añadió n-butil-litio (2,2 mL, 5,5 mmoles; 2,5 M en THF) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 30 min. Esta disolución se canuló en un matraz que contenía una disolución de 2-(dimetilamino)isoindolin-1,3-diona (1,5 g, 7,9 mmoles) en THF (16 mL) a -78 ºC bajo nitrógeno. Se dejó que la reacción se calentara hasta -30 ºC durante una hora, momento en el que la CL-EM mostró la conversión completa de 2-bromo-5-metiltiofeno en producto. La reacción se inactivó por la cuidadosa adición de NH_4Cl acuoso saturado. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y agua, y se separaron las fases. La porción acuosa se extrajo con diclorometano adicional, y las fases orgánicas combinadas se secaron con $mgSO_4$, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-2 % de MeOH en diclorometano proporcionando el producto intermedio A, como un sólido amarillo claro, 2-(dimetilamino)-3-hidroxi-3-(5-metiltiofen-2-il)isoindolin-1-ona (1,2 g, 80 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68-7,65 (m, 1H). 7,63-7,59 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,37 (d, 1H,*J*=8), 7,09 (s, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 6,65-6,62 (m, 1H), 2,81 (s, 6H), 2,40 (s, 3H).^{13}C RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 165,0, 147,3, 141,6, 139,3, 132,7, 129,49, 129,46, 125,0, 124,7, 123,0, 122,1, 88,4, 44,7, 14,9. FT-IR (película fina, cm^{-1}) 3347, 3215, 1673. MS Calculado para $C_{12}H_7ClN_2S$: $[M]^+$= 288. Encontrado: $[M+H]^+$= 289. HRMS Calculado para $C_{15}H_{16}N_2O_2S$: $[M+H]^+$= 288,1005, $[M+Na]^+$= 311,0825. Encontrado: $[M+H]^+$= 289,1022, $[M+Na]^+$= 311,0838. PF = 138-140 °C.

Etapa 3: 4-(5-Metiltiofen-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona

Se añadieron 2-(dimetilamino)-3-hidroxi-3-(5-metiltiofen-2-il)isoindolin-1-ona (1,1 g, 0,40 mmoles), EtOH (4,0 mL) e hidracina (0,19 mL, 59 mmoles) en un RBF provisto de un condensador de reflujo. Se unió un balón de nitrógeno encima del condensador. Después de someter a reflujo durante la noche, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Precipitó un sólido blanquecino. Después del enfriamiento hasta 0 ºC, se añadió agua. El sólido se separó por filtración con la ayuda de agua y se secó a vacío proporcionando un sólido blanco, 4-(5-metiltiofen-2-il)ftalazin-1(2*H*)-ona (0,82 g, 85 % de rendimiento).

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,57 (s, 1H), 8,50-8,39 (m, 1H), 8,14-8,04 (m, 1H), 7,83-7,69 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,82-6,71 (m, 1H), 2,47 (s, 3H).^{13}C RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 159,9, 142,5, 141,1, 134,3, 133,7, 131,7, 129,4, 128,8, 128,3, 127,1, 126,6, 125,8, 15,4. FT-IR (película fina, cm^{-1}) 2891, 1660, 1334. MS Calculado para $C_{13}H_{10}N_2OS$: $[M]^+$= 242. Encontrado: $[M+H]^+$= 243. HRMS Calculado para $C_{13}H_{10}N_2OS$: $[M+H]^+$= 243,0587. Encontrado: $[M+H|^+$= 243,0581. PF = 191-194 °C.

Alternativamente, se preparó el material de partida 3 del siguiente modo:



El esquema anterior representa el proceso por el que se preparó la síntesis a escala intermedio de tiofeno-ftalazinona **5** (mostrado anteriormente). El tratamiento de 50 gramos de 3-metiltiofeno con *i*-PrMgCl a 66 ºC en presencia de TMP-H catalítico produjo 98 % de conversión en la especie de reactivo **1b** con una relación regioisomérica >40:1. Después del enfriamiento hasta 20 ºC, esta mezcla se añadió gota a gota a una suspensión a -20 ºC de anhídrido ftálico en THF proporcionando el cetoácido **3** con 94 % de rendimiento del ensayo. Aunque este producto intermedio podría cristalizar en tolueno/heptano, la mezcla de reacción en bruto se llevó directamente a la ftalazinona **5** en una conversión mediante proceso. Para ese fin, la retirada de THF, MTBE y 3-metiltiofeno residual se llevó a cabo mediante un cambio de disolvente de destilación a etanol. La disolución resultante de **3** se expuso a hidracina acuosa a 80 ºC. Después de 18 horas, se enfrió la reacción y el producto precipitado se filtró directamente a 20 ºC. Este proceso proporcionó 82,7 gramos de 98,6 % en peso de tiofeno-ftalazinona **5** con un rendimiento del 85 % ajustado al peso durante las dos etapas.

Método de CL-EM:

Se desplazaron muestras en un sistema de LC-MSD modelo 1100 de Agilent con una columna de fase inversa XDB-C_8 (3,5 µ) (4,6 x 75 mm) de Agilent Technologies a 30 ºC. El caudal fue constante y varió desde aproximadamente 0,75 mL/min hasta aproximadamente 1,0 mL/min.

La fase móvil usó una mezcla de disolvente A (H_2O/0,1 % de HOAc) y disolvente B (AcCN/0,1 % de HOAc) con un periodo de tiempo de 9 min para un gradiente de 10 % a 90 % de disolvente B. El gradiente fue seguido por un periodo de 0,5 min para volver a 10 % de disolvente B y un re-equilibrio (lavado) de la columna de 2,5 min con 10 % de disolvente B.

También se pueden usar otros métodos para sintetizar AMG 900. Se conocen en la técnica muchas transformaciones de química sintética, así como metodologías de grupos protectores, útiles en la síntesis de AMG 900. La bibliografía útil de transformaciones químicas orgánicas incluye, por ejemplo, R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky and A. Pozharski, Handbook of Heterocyclic Chemistry, 2ª edición (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984); J. Seyden-Penne, Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis, 2ª edición, Wiley-VCH, (1997); y L. Paquette, editor, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995).

Se probó AMG 900 para su capacidad para reducir o inhibir la progresión tumoral en diversas líneas celulares (*in vitro*) y múltiples tipos de tumores sólidos (*in vivo*), algunos de los cuales habían sido previamente expuestos y desarrollaron resistencia a agentes antimitóticos de referencia, que incluyen taxanos y alcaloides de la vinca, así como a otros agentes quimioterapéuticos. Los siguientes ejemplos y datos resultantes ilustrarán la capacidad de AMG 900 para tratar cáncer, que incluye cáncer resistente a las terapias actualmente de referencia, que incluyen agentes antimitóticos, tales como paclitaxel, y otros fármacos usados junto con quimioterapia, tales como doxorubicina. A menos que se indique lo contrario, la forma de base libre de AMG 900 se usó en los ejemplos descritos a continuación.

Los siguientes ejemplos describen los esfuerzos para identificar y caracterizar diversas formas cristalinas en estado sólido de diversas sales de AMG 900. Fracasaron algunos intentos de formar una forma cristalina en estado sólido de una sal dada, como se muestra en la Tabla 1 a continuación. Para este fin, la síntesis y/o formación y el aislamiento de una forma cristalina en estado sólido de AMG 900 no fue, de ningún modo, directo ni rutinario. Más bien, la capacidad para preparar e identificar una forma cristalina en estado sólido de AMG 900 dependió de la sal particular de AMG 900 y/o las condiciones de cristalización empleadas.

Identificación de una forma de sal cristalina de AMG 900 para desarrollo

Se encontró que la forma cristalina A de base libre anhidra estable de AMG 900 era poco soluble en agua y poseía baja biodisponibilidad en perros. Por consiguiente, fue conveniente identificar posibles formas de sal que poseyeran solubilidad mejorada, estabilidad mejorada, biodisponibilidad mejorada y/u otras propiedades farmacocinéticas (FC) y/o farmacodinámicas (FD) mejoradas de AMG 900. Para este fin, se investigaron y prepararon diversas formas cristalinas de diferentes sales farmacéuticamente aceptables de AMG 900.

Se investigaron varios ácidos (que contenían un pKa inferior o igual a aproximadamente 5) y urea, y se usaron como posibles contraiones para formar diversas sales cristalinas y/o co-cristalinas de AMG 900. De los contraiones derivados de ácido investigados, las sales de adipato, ascorbato, benzoato, glutamato, glutarato, glicolato, lactato, fosfato, sorbato, succinato y tartrato no produjeron una forma cristalina en estado sólido individual ni ninguna forma cristalina de AMG 900 en las condiciones utilizadas. Las restantes sales de contraión de adición de ácido investigadas, es decir, metanosulfonato, clorhidrato, besilato, tosilato, sulfato, acetato, fumarato, maleato, glucuronato, citrato, malato y malonato, mostraron distintas fases cristalinas, es decir, cada sal de contraión proporcionó una o más formas cristalinas de AMG 900. Sin embargo, la estabilidad de muchas de las formas cristalinas identificadas en las diferentes sales de contraiones no se consideró, en general, aceptable o no cumplió los criterios establecidos para desarrollo clínico. De estas formas cristalinas de sal de AMG 900 identificadas y caracterizadas, se encontró que las formas cristalinas de bismesilato poseían las propiedades requeridas de estabilidad, cristalinidad y/o solubilidad adecuadas para desarrollo clínico (véase la Tabla 1). Se encontró que el cocristal de urea, en general, era estable, cristalino y soluble, sin embargo, se encontró que la sal co-cristalina de urea era, en general, menos estable en la formulación de medicamento que la(s) sal(es) de metanosulfonato.

Tabla 1: Resumen de los resultados de identificación de sales de AMG 900

Contraión	**Resultados**
metanosulfonato	Cristalina (Forma B); estable, soluble
metanosulfonato	Cristalina (7 formas); metaestable
clorhidrato	Cristalina (5 formas); baja solubilidad
besilato	Cristalina; baja solubilidad
tosilato	Cristalina; baja solubilidad
sulfato	Cristalina (5 formas); solvatada
acetato	Cristalina; baja solubilidad
fumarato	Cristalina; baja solubilidad
maleato	Cristalina; baja solubilidad
urea	Cristalina (2 formas); estable, soluble, poca estabilidad en el medicamento
glucuronato	Parcialmente cristalina; baja solubilidad
citrato	Parcialmente cristalina
malato	Parcialmente cristalina
malonato	Parcialmente cristalina
adipato	No se observó nueva forma cristalina
ascorbato	No se observó nueva forma cristalina
benzoato	No se observó nueva forma cristalina
glutamato	No se observó nueva forma cristalina
glutarato	No se observó nueva forma cristalina
glicolato	No se observó nueva forma cristalina
lactato	No se observó nueva forma cristalina

Contraión	Resultados
fosfato	No se observó nueva forma cristalina
sorbato	No se observó nueva forma cristalina
succinato	No se observó nueva forma cristalina
tartrato	No se observó nueva forma cristalina

Los siguientes ejemplos son representativos de la presente invención. Abreviaturas usadas en el presente documento y en los ejemplos

disol.	disolución
h	hora
ta o TA	temperatura ambiente
MeOH	metanol
EtOH	etanol
IPA	alcohol isopropílico
MTBE	metil terc-butil éter
2-BuOH	2-butanol
1-BuOH	1-butanol
EtOAc	acetato de etilo
MeCN	acetonitrilo
MEK	metil etil cetona
THF	tetrahidrofurano
DCM	diclorometano
TFE	2,2,2-trifluoroetanol

Técnicas analíticas usadas para caracterizar los cristales producto por sorción/desorción dinámica de vapor (DVS)

Se evaluó la captación de humedad de una forma cristalina de sal de AMG 900 dada por sorción dinámica de vapor (DVS). Se recogieron los datos de sorción/desorción de humedad en un analizador de sorción de vapor Surface Measurement System (SMS) DVS-Advantage (SMS, Alperton, Middlesex, R. U.). Los datos de sorción y desorción se recogieron durante un intervalo de 0 a 95 % de humedad relativa (HR) a 25 ºC con intervalos de 5-10 % de HR bajo una purga de nitrógeno. Los criterios de equilibrio usados para el análisis fueron inferiores a un cambio de 0,002 % en peso en 5 minutos, con un tiempo máximo de equilibrio de 120 minutos si no se cumplió el criterio de peso.

Difracción de rayos X de polvo (XRPD)

Se obtuvieron patrones de difracción de rayos X en un sistema de difracción de rayos X PANalytical X'Pert PRO (Almelo, Países Bajos). Se barrieron las muestras en modo continuo de 5-45º (2θ) o 5-30º (2θ) con tamaño de etapa de aproximadamente 0,0334º sobre una platina giratoria a 45 kV y 40 mA con radiación de CuKα (1,54 Å). La trayectoria del haz incidente se proveyó con una rendija Soller de 0,02 rad, máscara de 15 mm, rendija antidispersión fija de 4º y una rendija de divergencia programable. El haz difractado se proveyó con una rendija Soller de 0,02 rad, rendija antidispersión programable y un filtro de níquel de 0,02 mm. La detección se llevó a cabo con un detector RTMS (X'Cellerator). Las muestras se rociaron sobre el portamuestras de ruido cero y se analizaron a temperatura ambiente. Se analizaron Forma E de dimetanosulfonato, Forma F de dimetanosulfonato y Forma G de dimetanosulfonato en una platina estacionaria TTK-450 a la temperatura indicada.

Se observa que los desplazamientos de pico de aproximadamente +/- 0,10 grados pueden ocurrir en patrones de XRPD y podrían ser causados por factores tales como la preparación de muestras y el alineamiento del instrumento.

Estudios de estabilidad

Se obtuvieron datos de estabilidad durante hasta 3 meses de almacenamiento en la condición de almacenamiento a largo plazo de 30 ºC/65 % de HR y en la condición acelerada de 40 ºC/75 % de HR para principio activo no molido. Los resultados de las pruebas de estabilidad física y química están dentro de las especificaciones en estas condiciones. Se propone un periodo de re-ensayo provisional de 12 meses para el principio activo dihidrato de bismesilato de AMG 900 almacenado en la condición recomendada de no más de 30 ºC. A medida que estén disponibles datos de estabilidad adicionales, se prolongará apropiadamente el periodo de re-ensayo.

Un método a modo de ejemplo para estudios de estabilidad de sólidos

Se pesaron aproximadamente 10 mg de una forma cristalina seleccionada de AMG 900 en un matraz volumétrico de vidrio de 100 mL y o se tapó o se dejó abierto según las condiciones predeterminadas en una cámara de estabilidad o estufa. Se pesaron otros 10 mg en un vial de vidrio de 4 mL y se dispuso en las mismas condiciones. En cada momento de tiempo se sacó un matraz de la cámara o estufa, se diluyó con metanol hasta la marca de 100 mL y se analizó por HPLC para pureza y el % declarado en la etiqueta en comparación con el patrón. También se sacó en cada momento de tiempo un vial de la cámara y se analizó el contenido por XRPD, TGA y/o DSC.

Para estudios de fotoestabilidad, se dispuso muestra suficiente en una placa de cristalización de vidrio de 100 mL y se expuso a 1x dosis de ICH para luz UV y visible. Las muestras se pesaron para análisis de HPLC, XRPD, TGA y DSC como antes después de la exposición a la luz.

Estudios de solubilidad

Se agitó un exceso de material sólido a 25 ºC o 55 ºC durante 18-24 horas en medios acuosos, excipientes o disolventes como se indique. En el momento de tiempo apropiado, se centrifugó una alícuota de la muestra. El sobrenadante se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE y se analizó por HPLC frente a una curva patrón. Entonces se analizó el sólido por XRPD para la identificación de la forma.

Se realizaron estudios de estabilidad de la disolución según la norma de estabilidad (GL0037.00) a 0,05 mg.mL en 50 % de acetonitrilo. Se agitaron las muestras de ácido (HCl 300 mM, pH 0,5), base (tampón fosfato 10 mM, pH 12), neutras (tampón fosfato 10 mM, pH 8,0) y de peróxido (tampón fosfato 10 mM, pH 8,0, 0,1 % de H_2O_2) a 55 ºC en viales de color ámbar cerrados por plegado. Se colocaron las muestras de fotoestabilidad en cubetas de cuarzo y viales de vidrio tapados y se dispusieron en la cámara de fotoestabilidad para exposición a 1x dosis de ICH para luz UV y visible. Las muestras se analizaron por HPLC para pureza y el % declarado en la etiqueta en comparación con un patrón.

Análisis térmico

Se realizó calorimetría diferencial de barrido en un Q100 (TA Instruments) desde 30 ºC hasta 300 ºC a 10 ºC/minuto en un platillo de aluminio plegado a menos que se especificara lo contrario. Se realizó análisis termogravimétrico (TGA) en un Q500 (TA Instruments) desde 30 ºC hasta 300 ºC a 10 ºC/minuto en un platillo de platino.

Puntos de fusión:

A menos que se informe lo contrario en el presente documento, las diversas formas cristalinas de las diversas sales de AMG 900 no alcanzaron un punto de fusión definitivo o intervalo de temperatura. En su lugar, el material normalmente se desolvató primero dando como resultado una forma cristalina diferente identificada, y luego se fundió. Para este fin, dichos puntos de fusión se informan en el presente documento como "indefinidos".

Ejemplo 3

Preparación de la forma cristalina A de la sal de metanosulfonato de AMG 900

A un matraz que contenía una disolución de base libre de AMG 900 (1,0 gramo, 1,99 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se añadió ácido metanosulfónico (0,13 mL, 1,99 mmoles). Añadir *terc*-butil metil éter (2 mL), luego sumergir la mezcla en un baño de aceite a 70 ºC u otra fuente de calor. Se añadió a la mezcla *terc*-butil metil éter (2 mL) adicional seguido por *N,N*-dimetilformamida (1 mL) adicional. La mezcla empezó a precipitar y los sólidos que se formaron formaron cristales aciculares. La mezcla se enfrió hasta 20 ºC y se agitó durante 48 horas. Se aisló la forma cristalina A en estado sólido de la sal de metanosulfonato de AMG 900 (0,56 gramos).

Datos de RMN para la forma cristalina de sal de metanosulfonato de AMG 900: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,85 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,41 (m, 2H), 8,30 (dd, 1H), 8,23 (m, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (m, 4H), 2,35 (d, 3H), 2,32 (s, 3H)

Punto de fusión para la forma cristalina A de la sal de metanosulfato de AMG 900: Indefinido

Tabla 2: Datos del patrón de XRPD de la forma A de la sal de metanosulfonato de AMG 900

Pos. [º2Th.]	FWHM [º2Th.]	Separación d [Å]
8,29	0,13	10,67
8,55	0,10	10,34
9,89	0,16	8,94
10,76	0,13	8,22
11,55	0,13	7,66
12,24	0,16	7,23
12,96	0,10	6,83
14,20	0,13	6,24
15,04	0,13	5,89
16,52	0,10	5,37
17,22	0,19	5,15
17,84	0,16	4,97
18,66	0,10	4,76
19,18	0,16	4,63
20,05	0,10	4,43
20,39	0,19	4,36
21,55	0,19	4,12
23,21	0,16	3,83
23,56	0,16	3,78
24,58	0,13	3,62
25,22	0,10	3,53
25,77	0,06	3,46
25,99	0,13	3,43
27,30	0,13	3,27
28,07	0,10	3,18
28,51	0,13	3,13
29,08	0,26	3,07
29,58	0,13	3,02
30,29	0,16	2,95
31,19	0,13	2,87
31,74	0,13	2,82
32,77	0,16	2,73
33,68	0,19	2,66

Pos. [º2Th.]	FWHM [º2Th.]	Separación d [Å]
34,59	0,13	2,59

Los datos espectrales / de diagramas / patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD) para la forma cristalina A de la sal de metanosulfonato de AMG 900 se exponen en la Figura 1.

Ejemplo 4

Preparación de la forma cristalina A de la sal de bismesilato (dimetanosulfonato) de AMG 900

Se disolvió la forma cristalina A de AMG 900 de base libre (26 mg) a aproximadamente 0,6 mg/mL en MeCN a 55 ºC, mezcla a la que se añadieron aproximadamente 4 uL (1 eq) de ácido metanosulfónico. La mezcla se agitó durante la noche a TA, luego se dejó que se evaporara a TA, momento en el que se formó la forma cristalina A de la sal de bismesilato en sólido estado de AMG 900.

Datos de RMN para la forma cristalina A de la sal de bismesilato de AMG 900 (dimetanosulfonato): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,31 - 2,37 (m, 3 H) 3,72 (s a., 6 H) 3,94 (s a., 2 H) 7,32 - 7,43 (m, 2 H) 7,71 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H) 8,24 - 8,33 (m, 1 H) 8,40 - 8,44 (m, 1 H)

Punto de fusión para la forma cristalina A de la sal de dimetanosulfonato de AMG 900: Indefinida

Tabla 3: Datos del patrón de XRPD de la forma cristalina A de la sal de bismesilato de AMG 900 (dimetanosulfonato)

Pos. [º2Th.]	FWHM [º2Th.]	Separación d [Å]
5,60	0,10	15,79
8,07	0,10	10,96
11,17	0,13	7,92
12,24	0,13	7,23
12,58	0,10	7,03
13,64	0,19	6,49
14,55	0,16	6,09
15,06	0,13	5,88
15,72	0,10	5,64
16,36	0,13	5,42
16,76	0,13	5,29
17,16	0,52	5,17
17,52	0,13	5,06
18,37	0,13	4,83
19,27	0,16	4,61
20,24	0,13	4,39
20,80	0,13	4,27
21,45	0,13	4,14
21,80	0,13	4,08
22,40	0,13	3,97
22,74	0,10	3,91

Pos. [º2Th.]	FWHM [º2Th.]	Separación d [Å]
23,16	0,13	3,84
23,63	0,13	3,77
24,01	0,13	3,71
24,59	0,10	3,62
24,83	0,10	3,59
25,28	0,19	3,52
26,45	0,10	3,37
26,72	0,13	3,34
27,28	0,19	3,27
28,09	0,19	3,18
29,94	0,32	2,98
30,40	0,26	2,94
31,02	0,13	2,88
31,88	0,26	2,81
32,37	0,16	2,77
33,25	0,19	2,69
33,58	0,13	2,67
33,92	0,16	2,64
34,40	0,19	2,61

Los datos de difracción de rayos X de polvo (XRPD) para la forma cristalina A de la sal de bismesilato (dimetanosulfonato) se exponen en la Figura 2.

Ejemplo 5

Preparación de la forma cristalina B de la sal de bismesilato (dimetanosulfonato) de AMG 900

Se cargó un vial de vidrio de 4 mL con 41 mg de la forma cristalina A de base libre de AMG 900. Se añadió ácido metanosulfónico (4 mL) al vial formando una disolución. La disolución se dejó sin tapar a temperatura ambiente para que se evaporara, dando la forma cristalina B de la sal de bismesilato en estado sólido de AMG 900.

Alternativamente, se preparó el compuesto del título por el siguiente método: Se combinaron ácido acético (12,3 mL), agua (12,2 mL) y ácido metanosulfónico (2,8 gramos, 29,1 mmoles) dando una disolución que entonces se añadió a un matraz que contenía base libre de AMG 900 (forma A anhidra, 7,26 gramos, 14,6 mmoles). La disolución resultante se agitó a aproximadamente 20 ºC hasta que resultó una disolución homogénea. La disolución se filtró a través de una frita de 1 µm en un matraz redondo de tres bocas de 250 mL provisto de agitación superior. La disolución se calentó hasta 50 ºC de temperatura interna, luego se añadió 2-propanol (12,2 mL) manteniendo la temperatura interna. La disolución homogénea resultante se enfrió hasta 40 ºC y luego se sembró con 5 % en peso de la forma B de dihidrato de bismesilato de AMG 900 (0,74 gramos, 1,0 mmol; la cristalización espontánea ocurrirá en cristalizaciones sin semillas tras el enfriamiento del lote. Así, se puede retirar una pequeña cantidad de la disolución homogénea y enfriar para iniciar dicha cristalización espontánea y se usa el material de la forma cristalina B de bismesilato resultante como una semilla, para iniciar la cristalización de la disolución del lote principal). La suspensión resultante se mantuvo a 40 ºC durante 45 minutos, luego se enfrió hasta 20 ºC durante 2 horas y se mantuvo a 20 ºC durante 30 minutos adicionales. Entonces se añadió 2-propanol (68,8 mL) al matraz de reacción a una tasa constante durante 3 horas por bomba de jeringa. La suspensión resultante se envejeció 12-18 horas a 20 ºC, luego se filtró a través de un filtro de porosidad media. La torta de producto se lavó por desplazamiento con 7,3 mL de 78:11:11 v/v de IPA/AcOH/agua. La torta de filtración se lavó por desplazamiento adicionalmente con

2,0 vol (14,7 mL) de 2-propanol, luego se secó con barrido de nitrógeno húmedo dando la forma cristalina B de dihidrato de bismesilato (dimetanosulfonato) de AMG 900.

Datos de RMN para la forma cristalina B de la sal de bismesilato (dimetanosulfonato): ^{1}HRMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,80 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,29 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,83 (s, ~14 H, H_2O), 2,70 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,40 (d, 3H).

Dihidrato de bismesilato de AMG 900, $C_3H_29N_7O_7S_3.2H_2O$, tiene un peso molecular de 731,82 g/mol (503,58 g/mol como base libre). La forma B es una forma termodinámicamente estable, y es un material cristalino no higroscópico de color blanco a marrón.

Punto de fusión para la sal de dimetanosulfonato (forma B): Indefinido. El producto se desolvata primero, luego se funde como la forma F de la sal de dimetanosulfonato.

Tabla 4: Datos del patrón de XRPD de la forma cristalina B de la sal de bismesilato (dimetanosulfonato) de AMG 900.

Pos. [º2Th.]	FWHM [º2Th.]	Separación d [Å]
7,44	0,13	11,89
8,34	0,10	10,60
9,28	0,13	9,53
10,75	0,16	8,23
11,22	0,19	7,89
12,66	0,10	6,99
12,88	0,10	6,88
13,75	0,13	6,44
14,29	0,13	6,20
14,66	0,13	6,04
15,07	0,13	5,88
15,67	0,10	5,65
15,92	0,16	5,57
16,28	0,10	5,44
16,90	0,13	5,25
17,17	0,10	5,16
17,98	0,16	4,93
18,59	0,10	4,77
18,82	0,13	4,72
19,74	0,16	4,50
20,05	0,10	4,43
20,49	0,16	4,34
20,85	0,10	4,26
21,13	0,10	4,21
21,46	0,10	4,14

Pos. [º2Th.]	FWHM [º2Th.]	Separación d [Å]
21,81	0,10	4,08
22,08	0,16	4,03
22,44	0,13	3,96
22,90	0,13	3,88
23,62	0,13	3,77
24,10	0,23	3,69
24,93	0,19	3,57
25,37	0,16	3,51
26,18	0,13	3,40
26,45	0,13	3,37
27,02	0,16	3,30
27,58	0,19	3,23
27,87	0,10	3,20
28,51	0,19	3,13
29,32	0,13	3,05
29,53	0,10	3,03
30,12	0,19	2,97
30,80	0,13	2,90
31,60	0,16	2,83
32,22	0,23	2,78
33,17	0,16	2,70
33,44	0,13	2,68
34,14	0,19	2,63
34,47	0,19	2,60

Los datos del patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) para la forma cristalina B de la sal de bismesilato (dimetanosulfonato) se exponen en la Figura 3, y los datos de sorción dinámica de vapor (DVS) para la forma cristalina B de la sal de dimetanosulfonato se exponen en la Figura 4.

Los datos de estabilidad para la forma cristalina B de la sal de bismesilato (dimetanosulfonato) de AMG 900 se obtuvieron durante hasta 3 meses de almacenamiento en la condición de almacenamiento a largo plazo de 30 ºC/65 % HR y en la condición acelerada de 40 ºC/75 % de HR para principio activo no triturado. Se encontró que esta forma B en estado sólido era estable. Los resultados de las pruebas de estabilidad física y química siguen estando dentro de las especificaciones deseadas en estas condiciones. La Tabla 4-A presenta los datos de estabilidad a los 12 meses para la forma cristalina B del dihidrato de bismesilato de AMG 900 probado a 30 ºC/65 % de HR.

Tabla 4-A

Prueba	Criterios de aceptación	Periodo inicial Tiempo 0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Descripción	Polvo de blanco a marrón	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
Ensayo (% p/p)	97,0-103,0	98,1	99,2	99,1	101,2	100,1
Impurezas totales (%)	< o = 2,0	0,35	0,21	0,16	0,25	0,26
Contenido de 4-aminofenol (ppm)	< o = 500	<20	<20	<20	<20	<20
Contenido de producto intermedio* (ppm)	< o = 500					171
Contenido de agua (%)	Informar	5,0	5,1	5,2	5,2	5,2
*El producto intermedio es 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina.						

Además, la forma cristalina B de bismesilato deshidratado de AMG 900 proporcionó propiedades fisioquímicas aceptables y exposición en un estudio FC en perros.

Los datos de difracción de rayos X de polvo (XRPD) para la forma cristalina B de sal de sulfato de AMG 900 se exponen en la Figura 21.

Ejemplo 28

La Tabla 28 (inmediatamente a continuación) describe cómo expertos en la técnica pueden preparar una cápsula de gelatina de AMG 900 en concentraciones de dosificación de 1 mg, 5 mg y 25 mg.

Componente	Concentración						Función
	1 mg		5 mg		25 mg		
	Cantidad/ cápsula	% (p/p)	Cantidad/ cápsula	% (p/p)	Cantidad/ cápsula	% (p/p)	
Dihidrato de bismesilato de AMG 900 (equivalente anhidro de base libre)[a]	1,50 (1,00)	1,02	7,49 (5,00)	3,05	37,43 (25,00)	9,15	Activo
Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH102)	110,80	75,23	179,68	73,2	274,51	67,1	Carga
Manitol, NF (Mannogem EZ)	23,56	16,00	39,27	16,0	65,46	16,0	Carga
Glicolato sódico de almidón, NF (Explotab)	8,84	6,00	14,73	6,00	24,55	6,00	Disgregante
Dióxido de silicio coloidal, NF (Cab-O-Sil M5P)	1,47	1,00	2,45	1,00	4,09	1,00	Antiadherente
Estearato de magnesio, NF (no bovino)	1,10	0,75	1,84	0,75	3,07	0,75	Lubricante
Total	147,28	100	245,46	100	409,10	100	
[a]Pureza de base libre de AMG 900 = 66,8 % (lote 0010018397, Certificado de Análisis PRDS 001410). Los pesos moleculares del dihidrato de bismesilato de AMG 900 y anhidro de base libre son 731,82 y 503,58, respectivamente. Por tanto, la base libre anhidra representa 68,8 % del dihidrato de bismesilato.							

Se encontró que cada una de las cápsulas de 1 mg y 25 mg era estable cuando se almacenó durante un mes a 25 ºC/60 % de HR y 40 ºC/75 % de HR. Además, los contenidos de cápsulas no mostraron cambio significativo en el aspecto, y no se identificaron cambio en el ensayo químico ni impurezas adicionales.

INDICACIONES

La presente invención proporciona un compuesto, AMG 900, un inhibidor de pan cinasa Aurora A, B y C, que posee la capacidad de tratar diversos tipos de cáncer, que incluyen cáncer en recaída, o que se vuelve resistente a los agentes antineoplásicos de referencia tradicionales o terapéuticos de lucha contra el cáncer. Las cinasas Aurora son enzimas de la familia de las proteínas serina/treonina cinasa que desempeñan una función importante en desempeñar una parte en el ciclo celular, y en particular en la fosforilación de proteínas durante la fase mitótica del ciclo celular. Por tanto, la activación y/o expresión en exceso de las proteínas de cinasa Aurora es común en la proliferación de células oncolíticas.

Existen tres miembros conocidos de la familia de cinasas Aurora, Aurora A, Aurora B y Aurora C, también denominadas comúnmente Aurora 2, Aurora 1 y Aurora 3, respectivamente. Se ha estudiado la función específica de cada miembro de las cinasas Aurora en el ciclo celular de mamífero. La Aurora A está restringida al centrosoma durante la interfase y es importante para la maduración de centrosomas y para mantener la separación durante el ensamblaje del huso. La Aurora B se restringe al cinetocoro en la fase G2 del ciclo celular hasta la metafase, y se vuelve a restringir al cuerpo medio después de la anafase. Se creía que la Aurora C solo funcionaba en la meiosis, pero se ha encontrado más recientemente que está más estrechamente relacionada con Aurora B, mostrando cierto solapamiento de funciones y patrones de localización similares en la mitosis. Parece que cada cinasa Aurora comparte una estructura común, que incluye un dominio catalítico altamente conservado y un dominio del extremo N muy corto que varía en tamaño (véase R. Giet y C. Prigent, J. Cell. Sci., 112:3591-3601 (1999)).

Parece que las cinasas Aurora son dianas viables para el tratamiento del cáncer. Las cinasas Aurora se expresan en exceso en diversos tipos de cánceres, que incluyen cánceres de colon, mama, pulmón, pancreasa, próstata, vejiga, cabeza, cuello, cuello uterino y ovario. El gen de la Aurora A es parte de un amplicón encontrado en un subconjunto de tumores de mama, colon, ovario, hígado, gástrico y pancreático. También se ha encontrado que la Aurora B se expresa en exceso en la mayoría de los principales tipos de tumor. La expresión en exceso de la Aurora B en fibroblastos de roedor induce la transformación, sugiriendo que la Aurora B es oncogénica. Más recientemente, se ha asociado la expresión del ARNm de la Aurora B a la inestabilidad cromosómica en cáncer de mama humano (Y. Miyoshi et al., Int. J. Cancer, 92:370-373 (2001)).

Además, se ha mostrado que la inhibición de una o más de las cinasas Aurora por varias partes inhibe la proliferación celular y desencadena la apoptosis en varias líneas de células tumorales. Particularmente, se ha encontrado que la inhibición de Aurora detiene el ciclo célula y promueve la muerte celular programada por apoptosis. Por consiguiente, ha existido un fuerte interés en el hallazgo de inhibidores de proteínas cinasa Aurora.

Así, la presente invención proporciona usos de las nuevas formas cristalinas de la sal de bimesilato de AMG 900 en el tratamiento del cáncer. Se mostró que AMG 900, como principio activo farmacéutico, poseía características inhibidoras de cinasas Aurora. Específicamente, AMG 900 inhibió potentemente la actividad de cinasas de las 3 cinasas Aurora (cinasa Aurora A, CI_{50}= 0,005 µM; cinasa Aurora B, CI_{50}= 0,004 µM; y cinasa Aurora C, CI_{50}= 0,001 µM) con selectividad contra otras cinasas. En células HeLa, AMG 900 inhibió la autofosforilación de cinasas Aurora A y B y p-Histona H3 de un modo dependiente de la dosis (Tabla 29). AMG 900 presentó un aumento dependiente del tiempo en la potencia en células de Jurkat. La CI_{50} para la p-Histona H3 fue 0,066 µM cuando se analizaron células Jurkat 1 hora después del comienzo del tratamiento en comparación con 0,004 µM después de 24 horas de tratamiento.

Tabla 29. Resumen de valores de CI_{50} bioquímicos de Aurora de AMG 900 en células HeLa

Pre-tratamiento	Formato del ensayo	Biomarcador de Aurora	Tiempo de tratamiento	CI_{50} (µM)	DE (µM)
HeLa Asíncrono	Obtención de imágenes de alto contenido de células*	p-Histona H3	1 hora	0,059	0,015
HeLa Fracción mitótica	Citometría de flujo**	p-Aurora A	1,25 horas	0,118	0,026
		p-Histona H3	1,25 horas	0,238	0,045

*Análisis de obtención de imágenes de alto contenido de células Cellomics Arrayscan VTi. Valor medio CI_{50} (n=13)

**Análisis basado de citometría de flujo. Las células HeLa se sincronizaron en mitosis con nocodazol durante 12 horas, se recogieron y se trataron con sulfóxido de dimetilo o AMG 900. Las células tratadas se subdividieron a la mitad y se inmunotiñeron con anticuerpos contra p-Aurora A y p-Histona H3. Valor medio de CI_{50} (n=2, experimentos independientes)

También se describen las potencias biológicas, es decir, la potencia inhibidora en cinasas Aurora y los usos terapéuticos relacionados con las mismas, de AMG 900 en las páginas 83 y 157-161 de la publicación PCT WO0207087276. Lo que es más importante, AMG 900 posee la capacidad de tratar tumores cancerosos *in vivo* en la publicación PCT WO2011/031842 y WO2013/149026.

La presente invención proporciona además el uso de formas cristalinas de una sal de bimesilato de AMG 900 para tratar diversos tipos de cáncer, que incluyen cáncer que ha recaído, o que se han vuelto resistentes a los agentes quimioterapéuticos de referencia tradicionales, que incluyen agentes antimitóticos, tales como taxanos (paclitaxel y docetaxel) y alcaloides de la vinca. Además, AMG 900 tiene la capacidad de tratar cánceres que son resistentes a otros agentes inhibidores de la cinasas Aurora, que incluyen, pero no se limitan, a AZD 1152, VX-680 y PHA-739358. Estos usos beneficiosos de AMG 900 se describen en la publicación PCT Nº WO2011/031842, en particular en las páginas de la memoria descriptiva 5, 6 y 11-38. En general, dichos tumores desarrollan resistencia como resultado del tratamiento previo y/o prolongado con agentes antineoplásicos. Por consiguiente, en una realización de la invención, se proporciona un método de tratamiento de cáncer en un sujeto, comprendiendo el método administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad de dosificación eficaz de una forma cristalina de AMG 900, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las realizaciones 1-25 como se describe en el presente documento.

En la realización 8, la invención proporciona la forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 según una cualquiera de las realizaciones 1 y 2-4 para su uso en el tratamiento de un tumor hematopoyético de linaje linfoide seleccionado de leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett o un tumor hematopoyético de linaje mieloide seleccionado de leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica o una combinación de las mismas.

En la realización 9, la invención proporciona el uso de la forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 según la realización 8, en donde el tumor hematopoyético se selecciona de leucemias mielógenas agudas (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC) y síndrome mielodisplásico (MDS).

En una adicional realización, la invención proporciona el uso de la forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 según la realización 9, en donde el tumor hematopoyético se selecciona de leucemias mielógenas agudas (LMA) y leucemia mielógena crónica (LMC).

En una adicional realización, la invención proporciona el uso de la forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 según la realización 9, en donde el tumor hematopoyético es leucemia mielógena aguda (LMA).

En una adicional realización, la invención proporciona el uso de la forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 según la realización 9, en donde el tumor hematopoyético es leucemia mielógena crónica (LMC).

En la realización 10, la invención proporciona la forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 según una cualquiera de las realizaciones 1 y 2-4 para su uso en el tratamiento de un tumor sólido seleccionado de cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel.

En la realización 11, la invención proporciona la forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 según una cualquiera de las realizaciones 1 y 2-4 para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de mama, colangiocarcinoma, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica o una combinación de los mismos.

En realizaciones adicionales, la invención proporciona la forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 según la realización 11 para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de mama.

En la realización 12, la invención proporciona la forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 según una cualquiera de las realizaciones 1 y 2-4 para su uso en el tratamiento de cáncer de ovario.

En la realización 13, la invención proporciona la forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900según una cualquiera de las realizaciones 1 y 2-4 para su uso en el tratamiento de cáncer de mama.

En general, una composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento de cáncer se puede administrar a un sujeto en necesidad del mismo en un intervalo de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 50 mg por dosis.

En la realización 14, la cantidad de dosificación eficaz de la forma cristalina B de bismesilato de AMG 900 según la realización 5 es una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 16 mg hasta aproximadamente 35 mg.

Resultados de respuesta tumoral

AMG 900 ha presentado respuestas positivas en diversos tipos de tumor sólido en el ensayo clínico humano de fase I a las dosis prescritas según el programa de dosificación "con-sin" descrito anteriormente.

Como se muestra en las Figuras 31-a, 31-b, 32-a, 32-b, 33-a, 33-b, 34-a, 34-b, 35-a y 35-b, AMG 900 presentó la propiedad sorprendente de ser capaz de reducir o disminuir el tamaño físico de un tumor sólido en tanto el ovario así como en el revestimiento endometrial de la pared del útero. Esta actividad antineoplásica se observó con bajas dosificaciones de la sal de la forma cristalina B de bismesilato de AMG 900, tan bajas como una dosis de 8 mg una vez al día. Y, lo que es más importante, no se observaron MTDs ni DLTs hasta que las dosis de la sal de la forma cristalina B de bismesilato de AMG 900 fueron muy superiores a 8 mg, permitiendo así que dosis más altas de la sal de la forma cristalina B de bismesilato de AMG 900 y/o pautas posológicas variadas proporcionaran beneficios antineoplásicos valiosos y significativo a los pacientes.

Como se muestra en las Figuras 31-a y 31-b, y se ilustra particularmente en la Figura 31-b, una sal de la forma cristalina B de bismesilato de la pauta posológica de AMG 900 que comprende la administración de AMG 900 a una dosis de aproximadamente 30 mg una vez al día durante cuatro (4) días consecutivos ("con" tratamiento) y luego en ausencia de tratamiento durante 10 días consecutivos ("sin" tratamiento), seguido por "con" tratamiento una vez al día otra vez durante cuatro (4) días consecutivos seguido otra vez por "sin" tratamiento durante 10 días consecutivos, y así con y así sin durante 24 semanas, tuvo una respuesta positiva en un paciente con tumor canceroso de endometrio sólido avanzado en la semana Nº 24. Específicamente, la Figura 31-a ilustra mediciones del diámetro a lo largo del eje largo del tumor administrado con 30 mg + GCSF una vez al día durante un periodo de dos (12) ciclos, es decir, 24 semanas (168 días). La figura revela, como se mide por CT y se calcula usando RECIST 1.0, que el diámetro del eje largo disminuyó en aproximadamente 50 % en la semana 24 (véase la Figura 31-b) frente al diámetro en el nivel inicial del mismo tumor en el día 1. Esto es un claro indicio de beneficio clínico de AMG 900 a dosis de 30 mg con respecto a una pauta posológica especificada.

Las Figuras 32-a y 32-b confirman el hallazgo de las Figuras 31-a y 31-b. Las Figuras 32-a y 32-b son mediciones del mismo tumor sólido endometrial representado en las Figuras 31-a y 31-b, pero con su tamaño mostrado como se mide solo por el eje corto por CT y se calcula usando RECIST 1.1. Como se muestra en la Figura 31-b, el diámetro del eje corto en la semana 16 se redujo en hasta 40 % después de ocho (8) ciclos de tratamiento con dosis de 30 mg una vez al día de AMG 900.

Como se muestra en las Figuras 33-a y 33-b, y se ilustra particularmente en la Figura 33-b, una sal de la forma cristalina B de bismesilato de la pauta posológica de AMG 900 que comprende la administración de la sal de la forma cristalina B de bismesilato de AMG 900 a una dosis que varía desde aproximadamente 16 mg hasta aproximadamente 30 mg una vez al día durante cuatro (4) días consecutivos ("con" tratamiento) y luego en ausencia de tratamiento durante 10 días consecutivos ("sin" tratamiento), seguido por "con" tratamiento una vez al día otra vez durante cuatro (4) días consecutivos seguido otra vez por "sin" tratamiento durante 10 días consecutivos, y así con y así sin, tuvo una respuesta positiva en un paciente con tumor canceroso de ovario sólido avanzado en la semana Nº 4. Específicamente, la Figura 33-a ilustra mediciones del diámetro a lo largo del eje corto del tumor administrado con 30 mg una vez al día durante un periodo de dos (2) ciclos, es decir, 4 semanas (28 días). La figura revela, como se mide por RECIST 1.1, que el diámetro del eje corto se redujo en aproximadamente 30 % (véase Figura 3-b) frente al diámetro en el nivel inicial del mismo tumor en el día 1. Esto es un claro indicio de beneficio clínico de la sal de la forma cristalina B de bismesilato de AMG 900 a 30 mg.

Las Figuras 34-a y 34-b confirman el hallazgo de las Figuras 33-a y 33-b. Las Figuras 34-a y 34-b son mediciones del mismo tumor de ovario representado en las Figuras 33-a y 33-b, pero con su tamaño mostrado como se mide solo en el eje largo por RECIST 1.0. Como se muestra en la Figura 34-b, el diámetro del eje largo en la semana 4 se había reducido entre 30 y 35 % después de dos (2) ciclos de tratamiento con dosis de 30 mg una vez al día de la sal de la forma cristalina B de bismesilato de AMG 900.

Las Figuras 35-a y 35-b ilustran que otras membranas y revestimientos de los tumores de ovario del sujeto también presentaron respuestas positivas con el tratamiento de dos ciclos de 4 días con - 10 días sin con la sal de la forma cristalina B de bismesilato de AMG 900 a una dosis de una vez al día de 30 mg/kg. Más específicamente, las porciones cancerosas de las áreas de la cúpula vaginal, paraaórticas y del diafragma del útero disminuyeron desde aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 25 % cuando se compararon con el nivel inicial.

Además de corroborar los efectos positivos de AMG 900 sobre el cáncer de ovario, una paciente con cáncer de ovario sensible al platino de 66 años de edad, que tuvo 3 ciclos de tratamiento con platino previos (última SSP, 21 meses) y tenía neutropenia clínica de grado 4, se administró con la sal de la forma cristalina B de bismesilato de AMG 900 a 16 mg una vez al día de acuerdo con el régimen/ciclo de 4 días con – 10 días sin descrito anteriormente. La dosis de una vez al día se redujo a 8 mg para los ciclos 4-15, luego aumentó a 12 mg en el ciclo 16. Al final del ciclo 16, el tumor presentó una respuesta positiva con una disminución del 16 % en SDL (suma de los diámetros de

eje largo) en CT y una disminución del 45 % en CA-125. Esto verifica además los efectos positivos de la sal de la forma cristalina B de bismesilato de AMG 900, cuando se administra según un ciclo especificado, sobre los tumores cancerosos sólidos.

Se trataron sujetos con cáncer adicionales del primer ensayo en humanos de fase I con AMG 900 según el protocolo del programa de aumento de dosis y el ciclo de dosificación descrito anteriormente, y dieron resultados en donde estaban estabilizados los tumores. Más específicamente, los pacientes que tenían cáncer gastroesofágico, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, paraganglioma y cáncer medular de tiroides, cada uno en forma de un tumor sólido avanzado, todos presentaron estabilización en el crecimiento de los tumores y/o disminuciones en el tamaño que variaron desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 10 % del tumor. Se midieron los tamaños, y se determinaron las disminuciones, por los métodos descritos en el presente documento. Esto es un indicio adicional del uso de AMG 900 en el tratamiento de diversas formas de cáncer.

FORMULACIONES

Se pueden administrar sales cristalinas de AMG 900 al sujeto con cáncer como una composición farmacéutica o medicamento, que comprende el compuesto (que es el principio activo farmacéutico o PAF de la invención), N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina, en asociación con uno o más vehículos, diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos (denominados conjuntamente en el presente documento materiales de "excipiente"). El principio activo cristalino, que es una sal de bismesilato farmacéuticamente aceptable de AMG 900, se puede procesar según métodos convencionales de la farmacia para producir las composiciones medicinales y farmacéuticas. La vía de administración de la composición farmacéutica según la invención puede ser por vía oral, mucosa, tópica, rectal, pulmonar, tal como por espray de inhalación, o por vía parental que incluye intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Para administración por vía oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se prepara preferentemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Los ejemplos de dichas unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, éstos pueden contener una cantidad de principio activo desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, y normalmente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg. Una dosis diaria adecuada para un humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo de la condición del paciente y otros factores, pero, una vez más, se pueden determinar usando métodos y prácticas rutinarios.

La cantidad del PAF (AMG 900) que se administra y la pauta posológica para tratar la afección de cáncer resistente depende de una variedad de factores, que incluyen la edad, peso, sexo y afección médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad del cáncer, la vía y frecuencia de administración, y las propiedades físicas y químicas de AMG 900 o su forma particular, que incluyen la forma de sal específica. Así, una pauta posológica puede variar. Puede ser apropiada una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 500 mg/kg, ventajosamente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg, más ventajosamente aproximadamente 0,1 y aproximadamente 30 mg/kg e incluso más ventajosamente entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal. En una realización, la invención proporciona un método de tratamiento de cáncer en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto AMG 900 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de dosificación eficaz en el intervalo desde aproximadamente 0,5 mg/kg hasta aproximadamente 25 mg/kg, en donde el cáncer del sujeto es resistente al tratamiento con un agente antimitótico. En otra realización, la invención proporciona un método de tratamiento del cáncer en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto AMG 900 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de dosificación eficaz en el intervalo desde aproximadamente 1,0 mg/kg hasta aproximadamente 20 mg/kg, en donde el cáncer del sujeto es resistente al tratamiento con agente quimioterapéutico de referencia, que incluye un agente antimitótico. En otra realización más, la invención proporciona un método de tratamiento de cáncer en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto AMG 900 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de dosificación eficaz en el intervalo desde aproximadamente 3,0 mg/kg hasta aproximadamente 15 mg/kg, en donde el cáncer del sujeto es resistente al tratamiento con un agente antimitótico. La dosis diaria se puede administrar en una a cuatro dosis por día.

Para fines terapéuticos, se puede combinar AMG 900 con uno o más adyuvantes o "excipientes" apropiados para la vía de administración indicada. Si se administra en una base por dosis, AMG 900 se puede mezclar con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfóricos y sulfúricos, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico), para formar la formulación final. Por ejemplo, se pueden comprimir o encapsular AMG 900 y el (los) excipiente(s) por métodos conocidos y aceptados para administración conveniente. Los ejemplos de formulaciones adecuadas incluyen, sin limitación, píldoras, comprimidos, cápsulas de gelatina de cubierta blanda y dura, trociscos, formas disolvibles por vía oral y formulaciones de liberación retardada o controlada de las mismas. Particularmente, las formulaciones de cápsula o comprimido pueden contener uno o más agentes de liberación controlada, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, como una dispersión con los PAF(s).

En el caso de psoriasis y otras afecciones de la piel, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de AMG 900 al área afectada dos a cuatro veces al día. Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas, pastas, suspensiones y similares) y gotas adecuadas para administración al ojo, oído o nariz. Una dosis tópica adecuada del principio activo es 0,1 mg a 150 mg administrada una a cuatro, preferentemente una o dos veces al día. Para administración tópica, el PAF puede comprender desde 0,001 % hasta 10 % p/p, por ejemplo, desde 1 % hasta 2 % en peso de la formulación, aunque puede comprender tanto como 10 % p/p, pero preferentemente no más de 5 % p/p, y más preferentemente desde 0,1 % hasta 1 % de formulación.

Cuando se formula en una pomada, se puede emplear AMG 900 con o base de pomada parafínica o miscible con agua. Alternativamente, se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30 % p/p de un alcohol polihidroxilado tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir deseablemente un compuesto, que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores dérmicos de la penetración incluyen DMSO y análogos relacionados.

También se puede administrar AMG 900 por un dispositivo transdérmico. La administración transdérmica se llevará a cabo preferentemente usando un parche o del tipo de depósito y membrana porosa o de una variedad de matrices sólidas. En cualquier caso, AMG 900 se suministra continuamente del depósito o microcápsulas a través de una membrana dentro del adhesivo permeable al agente activo, que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si AMG 900 se absorbe a través de la piel, se administra un flujo controlado y predeterminado de AMG 900 al receptor. En el caso de microcápsulas, el agente de encapsulación también puede actuar de membrana.

La fase aceitosa de las emulsiones puede estar constituida de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa de estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el (los) emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) constituye el denominado emulsionante de cera, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante, que forma la fase dispersa aceitosa de las formulaciones en crema. Los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación incluyen, por ejemplo, Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, puesto que la solubilidad del PAF en la mayoría de los aceites que probablemente se van a usar en las formulaciones de emulsión farmacéutica es muy baja. Así, la crema debe ser preferentemente un producto no grasiento, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar la fuga de tubos u otros recipientes. Se pueden usar ésteres alquílicos mono- o dibásicos de cadena lineal o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada. Éstos se pueden usar solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se pueden usar lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo también incluyen colirios en donde los principios activos se disuelven o suspenden en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para AMG 900. AMG 900 está presente preferentemente en dichas formulaciones en una concentración de 0,5 a 20 %, ventajosamente 0,5 a 10 % y particularmente aproximadamente 1,5 % p/p.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de disoluciones o suspensiones acuosas o no acuosas isotónicas para inyección estéril. Estas disoluciones y suspensiones se pueden preparar a partir de polvos estériles o gránulos usando uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración por vía oral o usando otros agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. Por ejemplo, se puede disolver AMG 900 en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica. AMG 900 también se puede administrar por inyección como una composición con vehículos adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización de codisolventes (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, disolución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables encuentran uso ácidos grasos tales como ácido oleico.

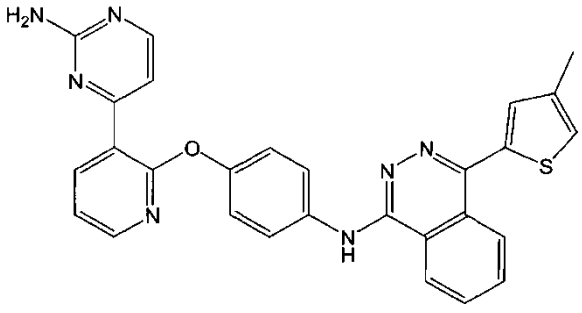
Para administración pulmonar, la composición farmacéutica se puede administrar en forma de un aerosol o con un inhalador que incluye aerosol de polvo seco.

Se pueden preparar supositorios para administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas normales pero líquidos a la temperatura rectal y, por tanto, fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, tampones etc. Se preparar adicionalmente comprimidos y píldoras con recubrimientos entéricos. Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de una sal de bismesilato de AMG 900 que tiene la fórmula



AMG 900

caracterizada por un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos a los siguientes ángulos de refracción 2theta: 10,7 +/- 0,2º, 12,7 +/- 0,2º, 15,17 +/- 0,20º, 20,7 +/- 0,2º y 24,8 +/- 0,2º.

2. Una forma cristalina B de una sal de bismesilato de AMG 900 según una cualquiera de la reivindicación 1, caracterizada por un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos a los siguientes ángulos de refracción 2theta: 7,44 +/- 0,13º, 9,28 +/- 0,13º, 12,66 +/- 0,10º, 16,90 +/- 0,13º y 24,93 +/- 0,19º.

3. Una forma cristalina B de una sal de dihidrato de bismesilato de AMG 900 según la reivindicación 1, caracterizada por un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos a los siguientes ángulos de refracción 2theta: 7,44 +/- 0,13º, 9,28 +/- 0,13º, 12,66 +/- 0,10º, 16,90 +/- 0,13º y 24,93 +/- 0,19º, y en donde el pico más fuerte en el diagrama de difracción de rayos X se observa a un ángulo de refracción 2theta de 24,93 +/- 0,19º.

4. Una forma cristalina B de una sal de bismesilato de AMG 900 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada por proporcionar un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad de dosificación terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de AMG 900 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2-4 y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

6. La forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2-4 para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar cáncer.

7. La forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2-4 para su uso para tratar cáncer.

8. La forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2-4 para su uso en el tratamiento de un tumor hematopoyético de linaje linfoide seleccionado de leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett, o un tumor hematopoyético de linaje mieloide seleccionado de leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica o una combinación de los mismos.

9. El uso de la forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 según la reivindicación 8, en donde el tumor hematopoyético se selecciona de leucemias mielógenas agudas (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC) y síndrome mielodisplásico (MDS).

10. La forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2-4 para su uso en el tratamiento de un tumor sólido seleccionado de cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel.

11. La forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2-4 para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de mama, colangiocarcinoma, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica o una combinación de los mismos.

12. La forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2-4 para su uso en el tratamiento de cáncer de ovario.

13. La forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable de AMG 900 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2-4 para su uso en el tratamiento de cáncer de mama.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la cantidad de dosificación eficaz de la forma cristalina de AMG 900 es una cantidad en el intervalo desde 16 mg hasta 35 mg.

FIGURA 1

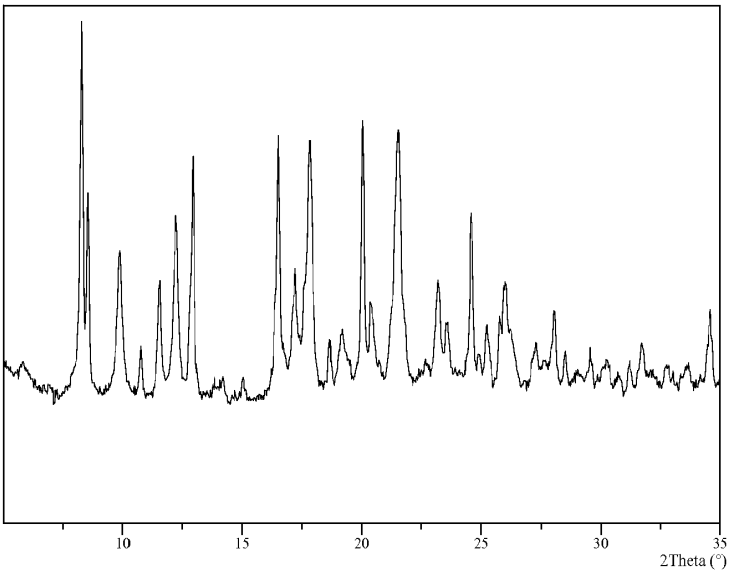


FIGURA 2

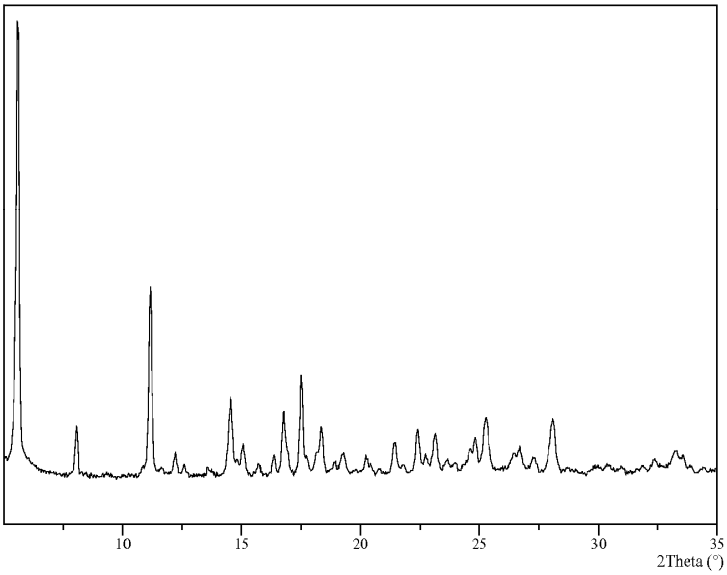


FIGURA 3

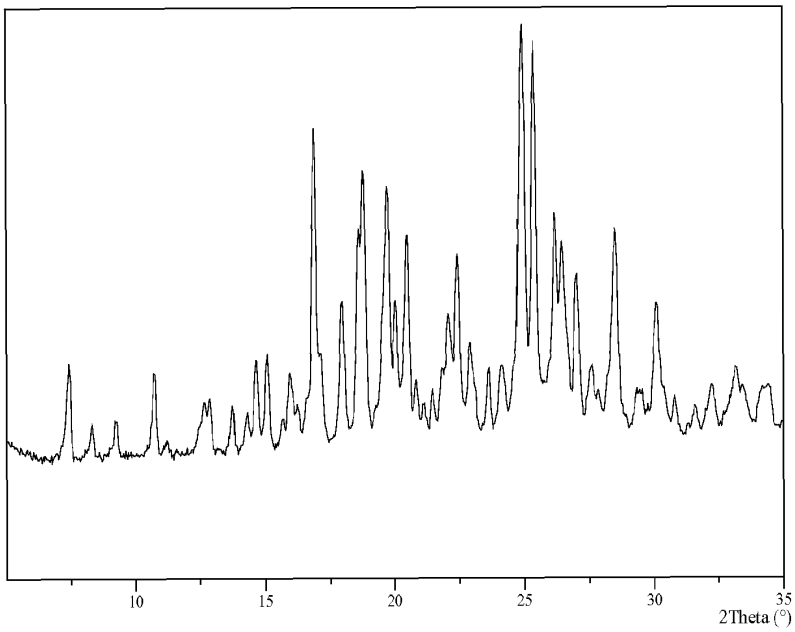


FIGURA 4

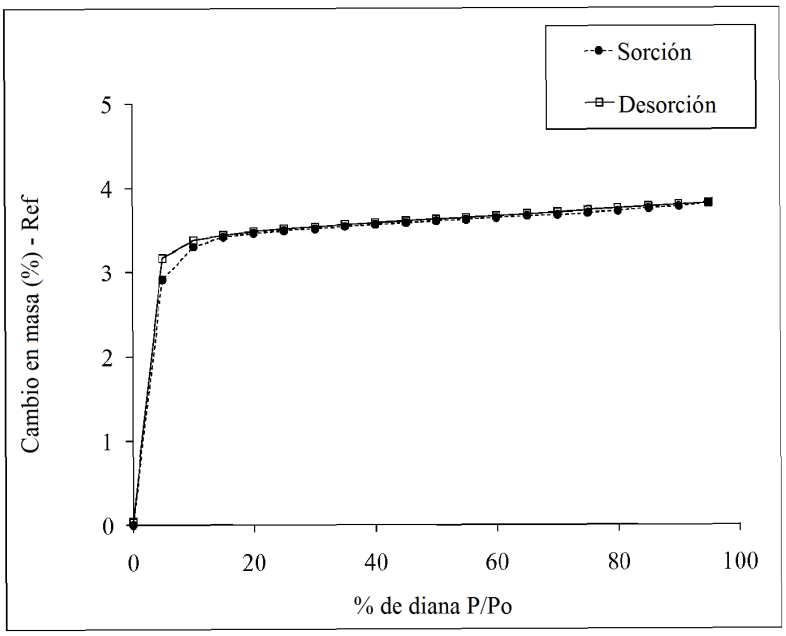


FIGURA 5

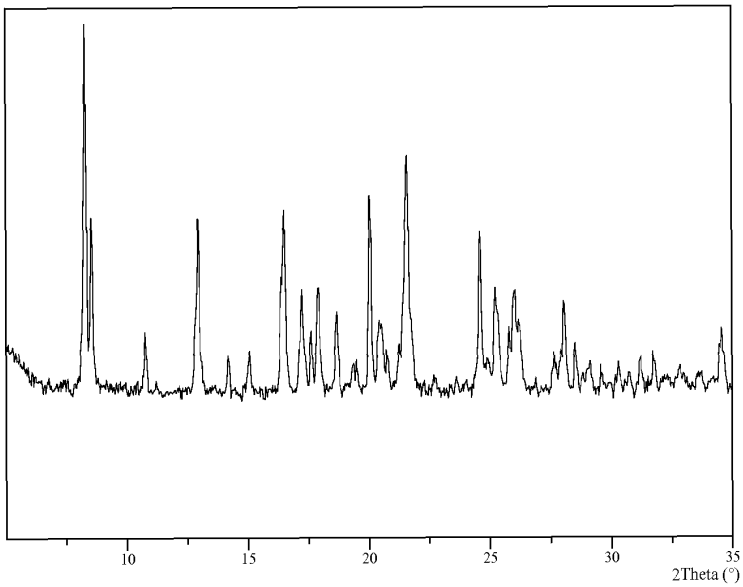


FIGURA 6

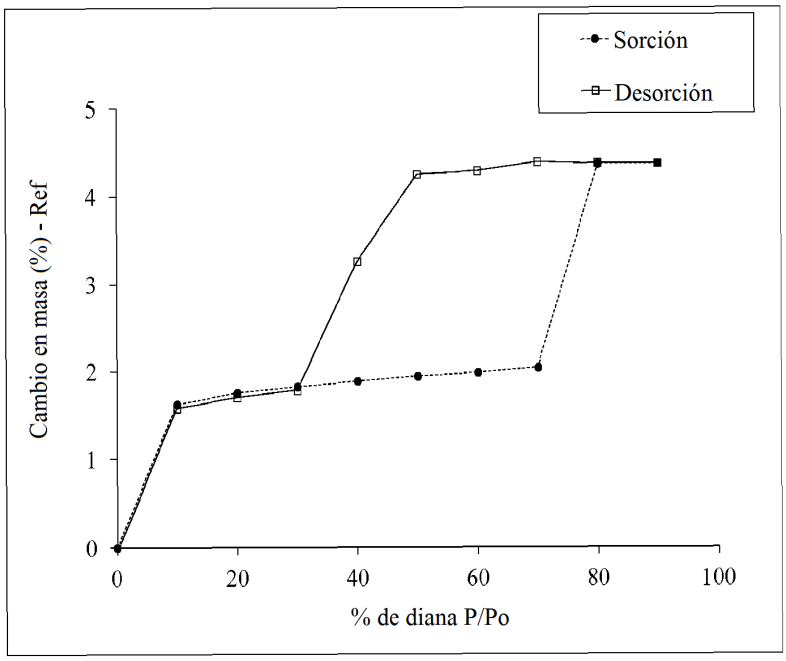


FIGURA 7

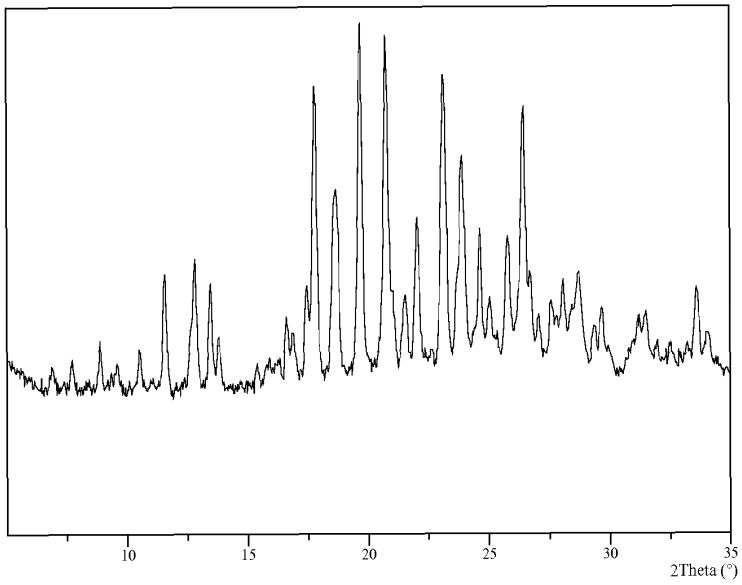


FIGURA 8

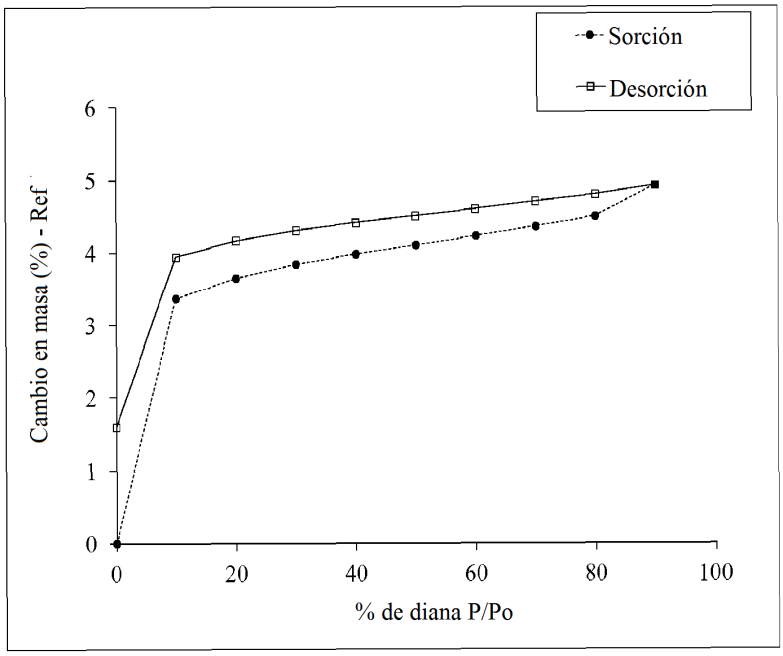


FIGURA 9

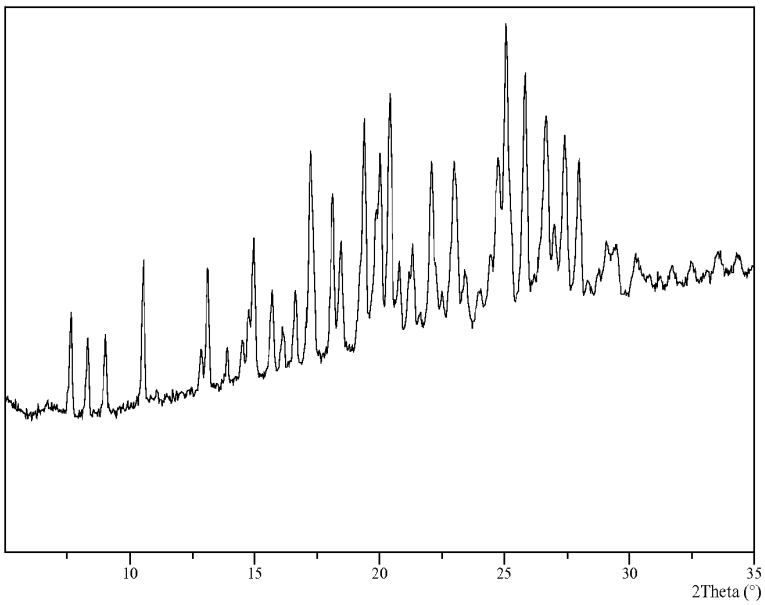


FIGURA 10

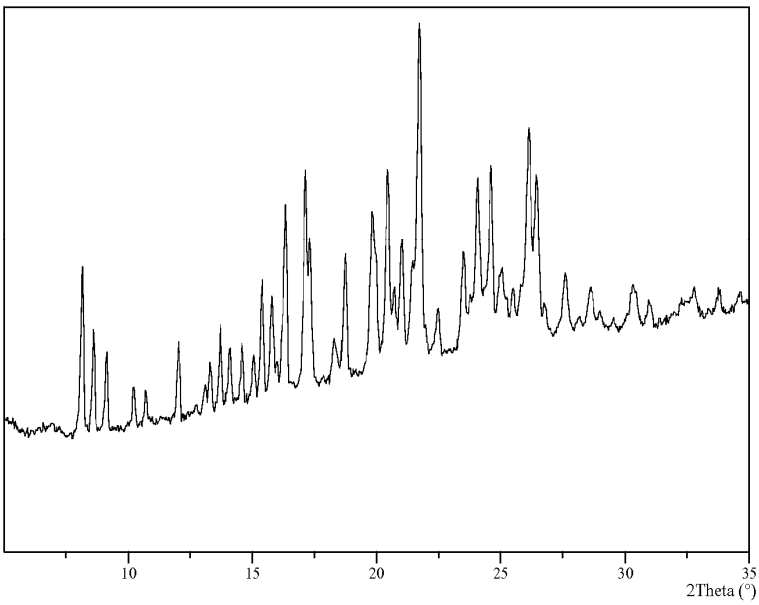


FIGURA 11

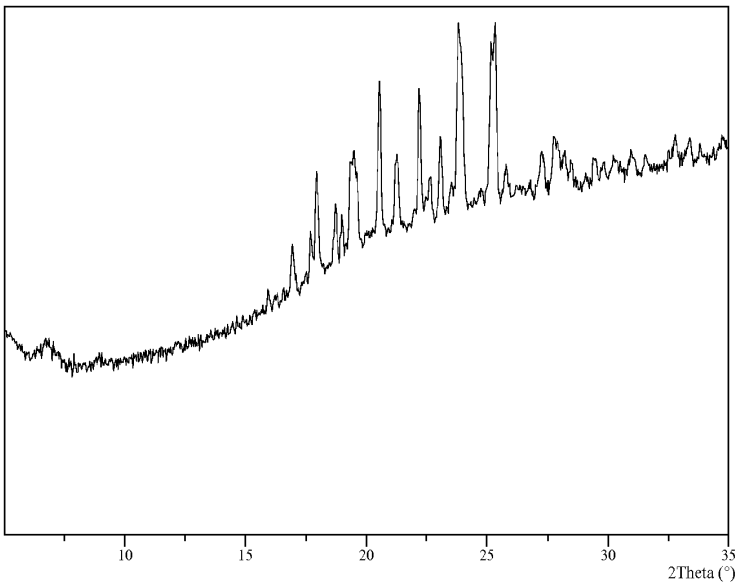


FIGURA 12

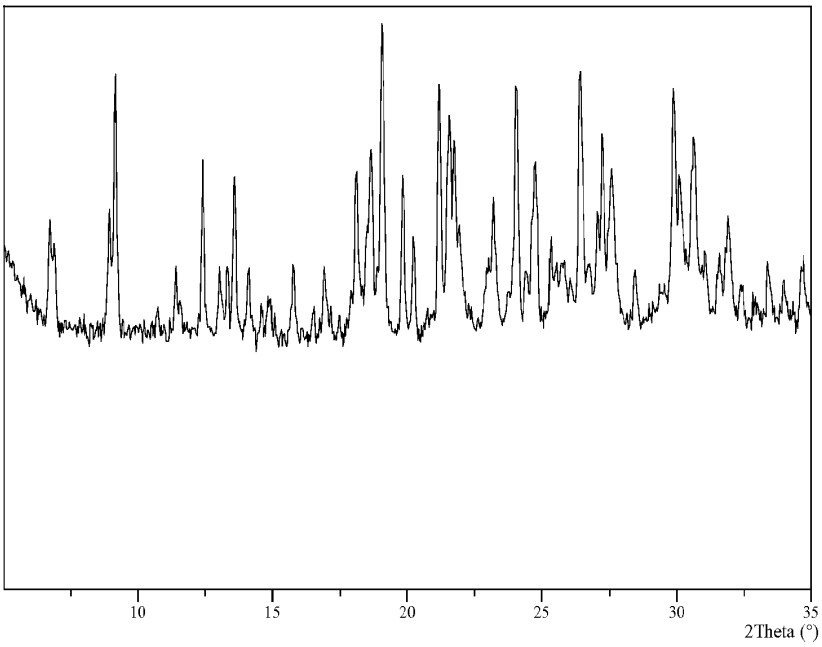


FIGURA 13

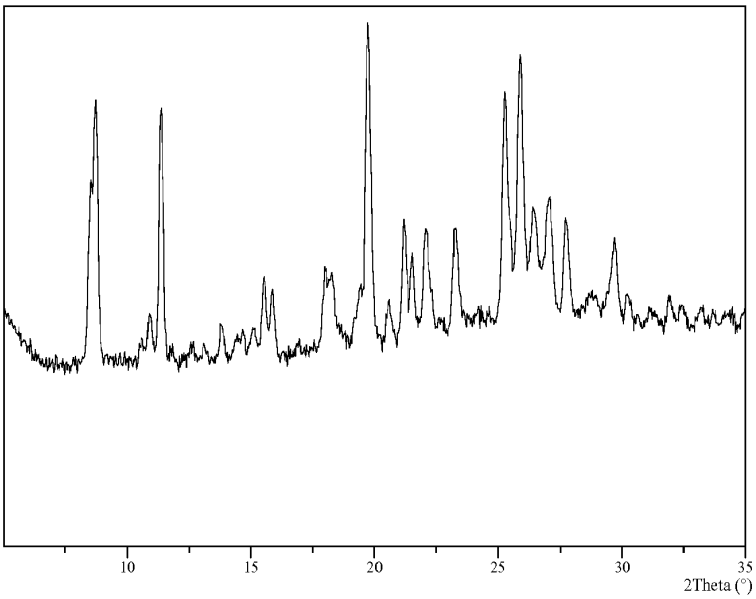


FIGURA 14

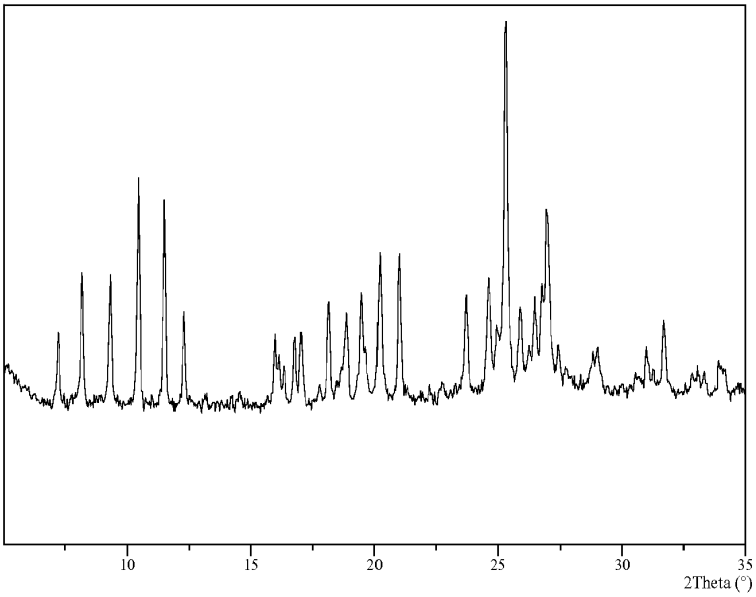


FIGURA 15

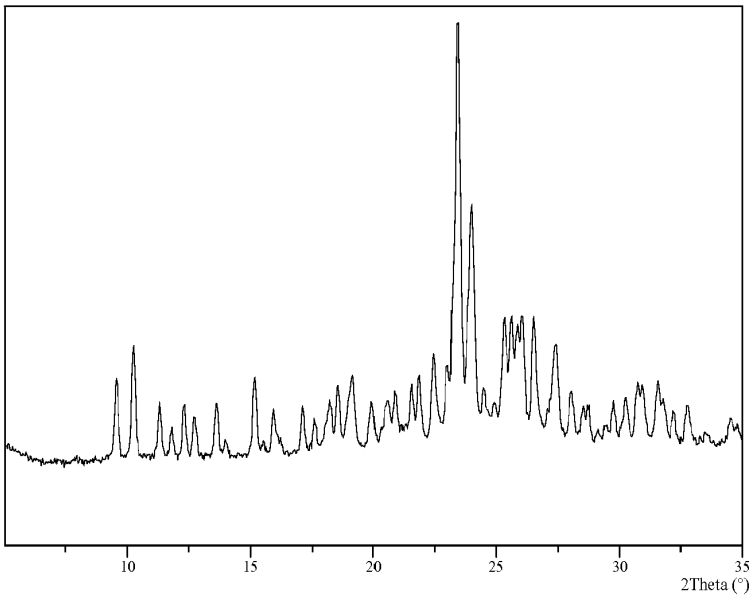


FIGURA 16

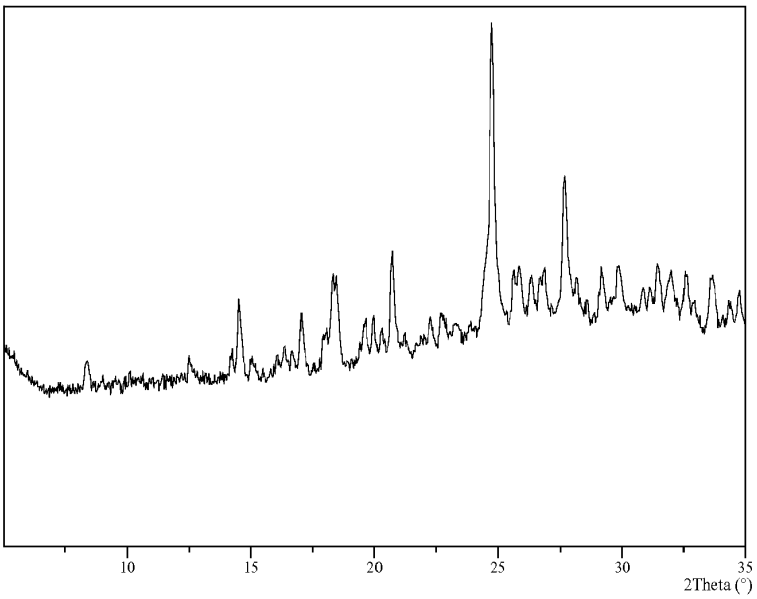


FIGURA 17

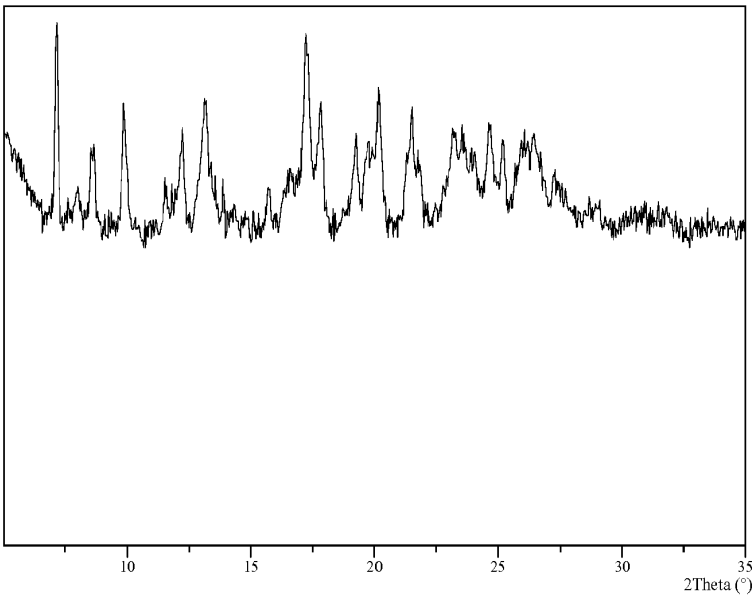


FIGURA 18

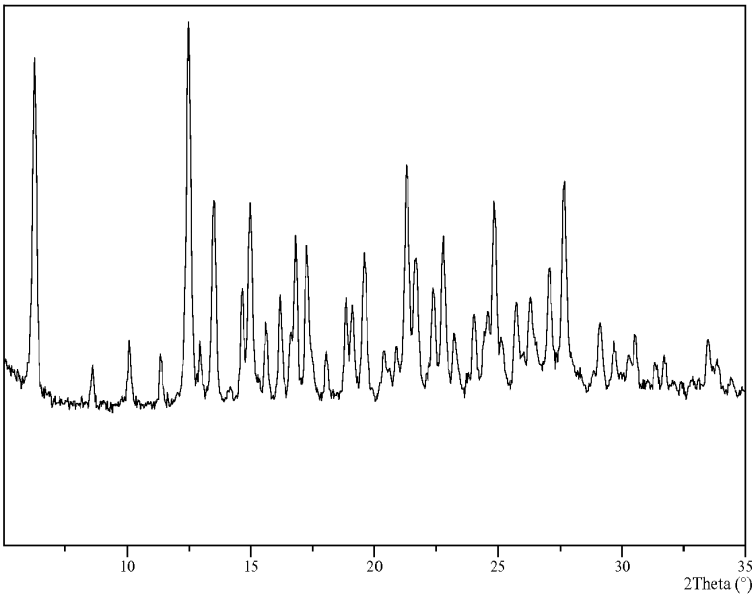


FIGURA 19

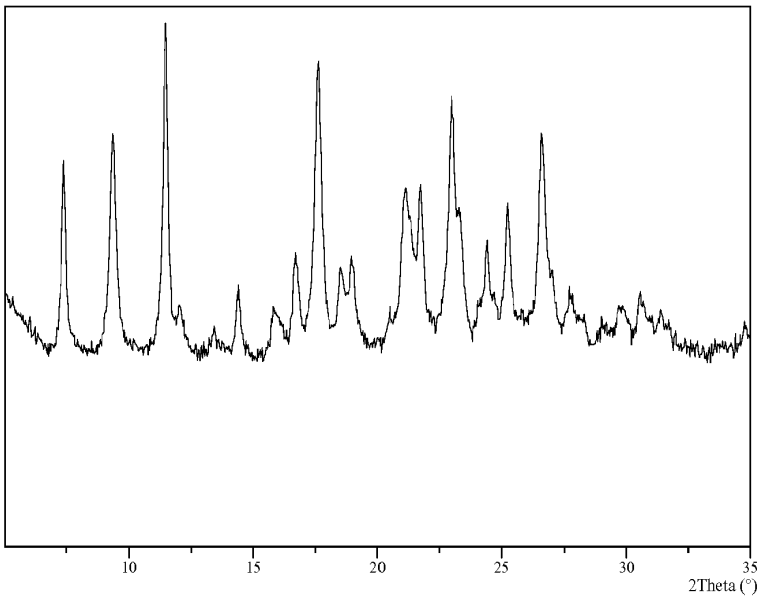


FIGURA 20

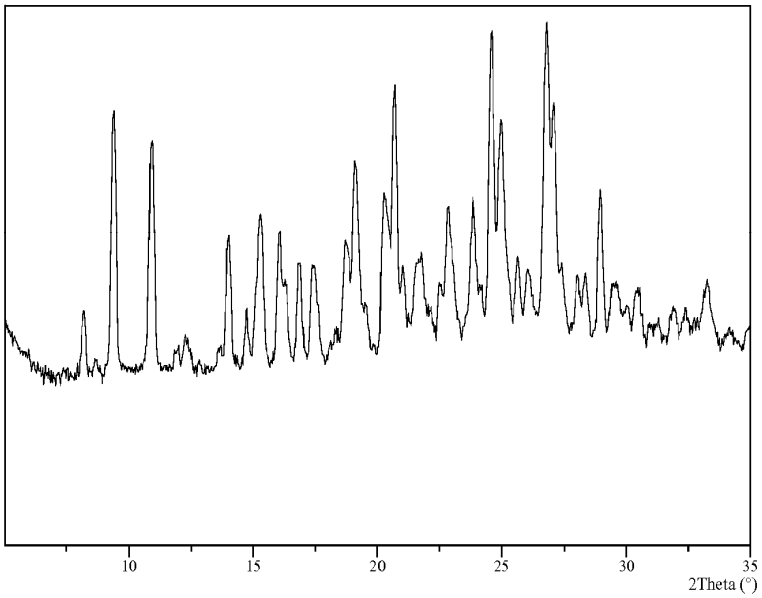


FIGURA 21

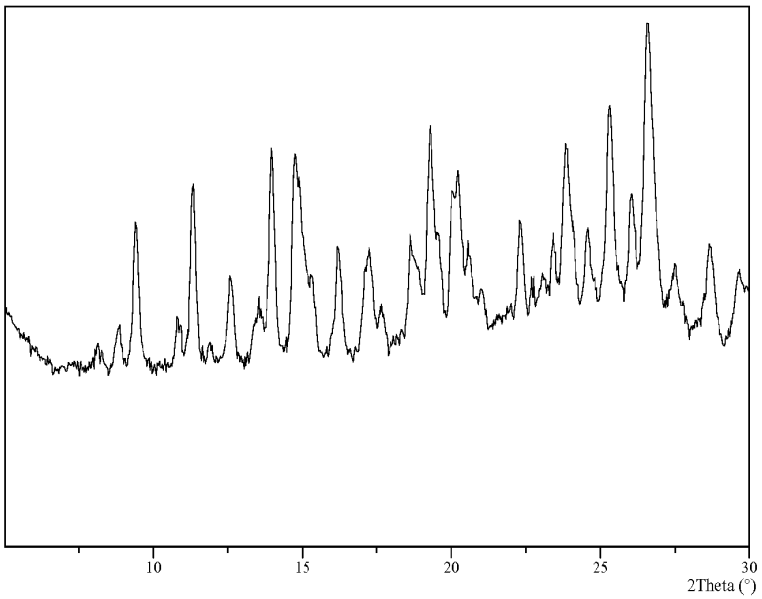


FIGURA 22

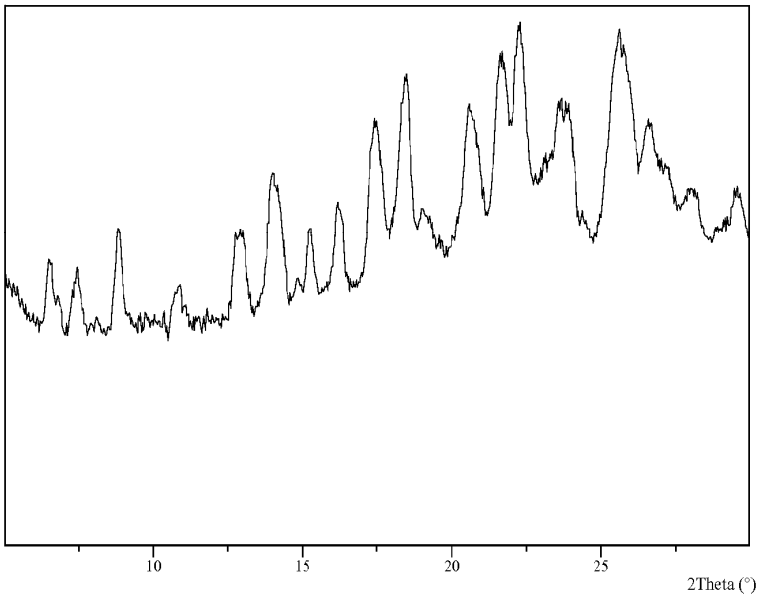


FIGURA 23

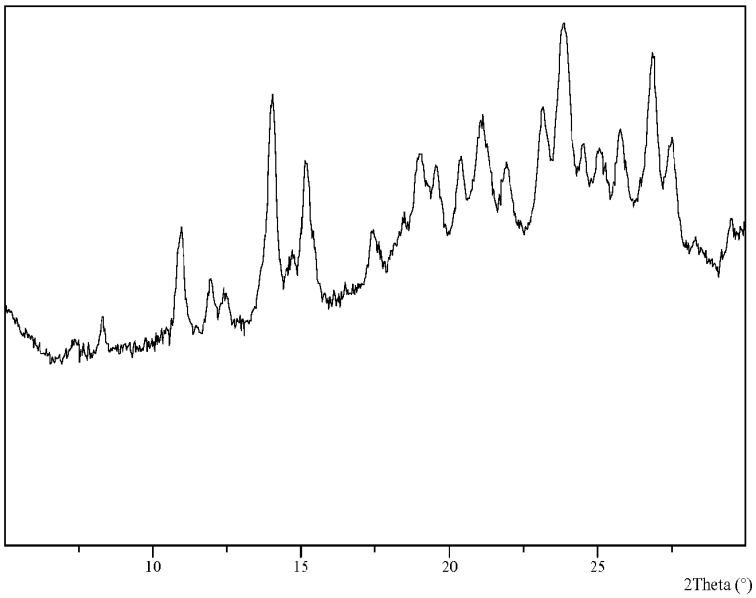


FIGURA 24

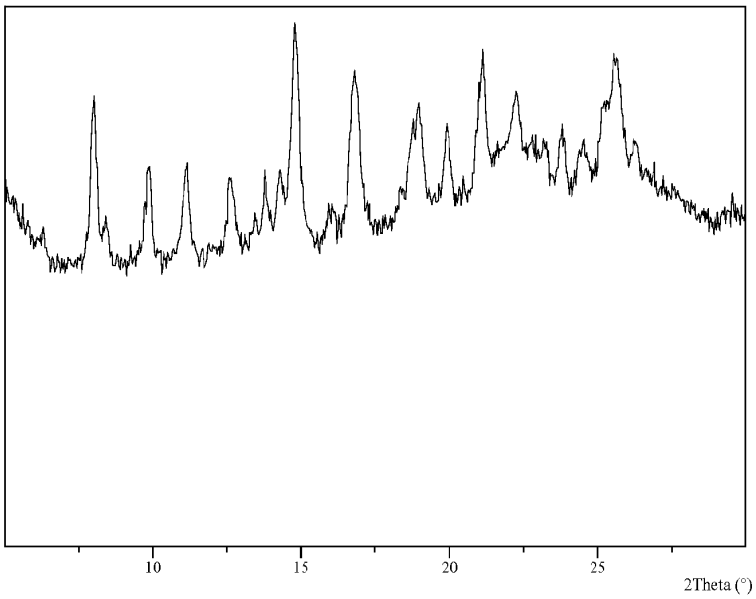


FIGURA 25

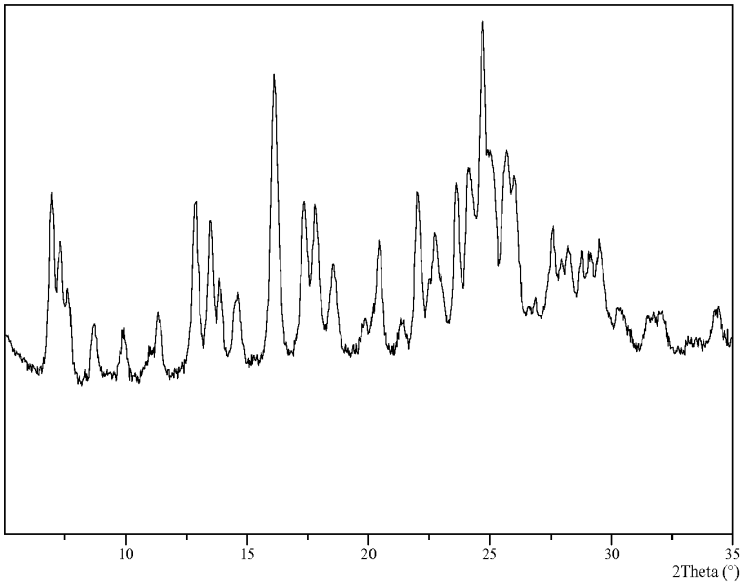


FIGURA 26

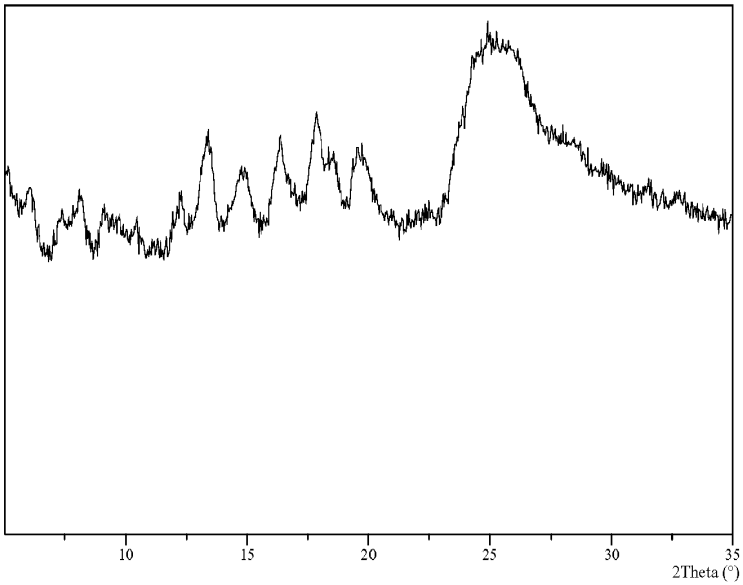


FIGURA 27

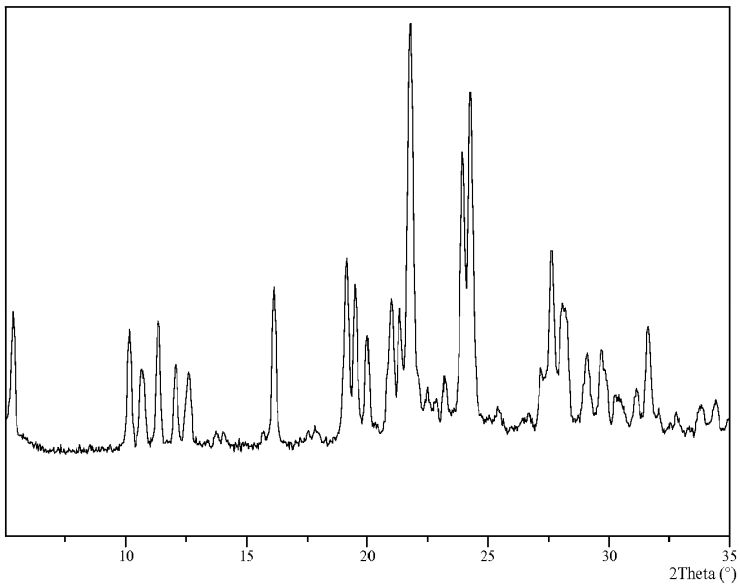


FIGURA 28

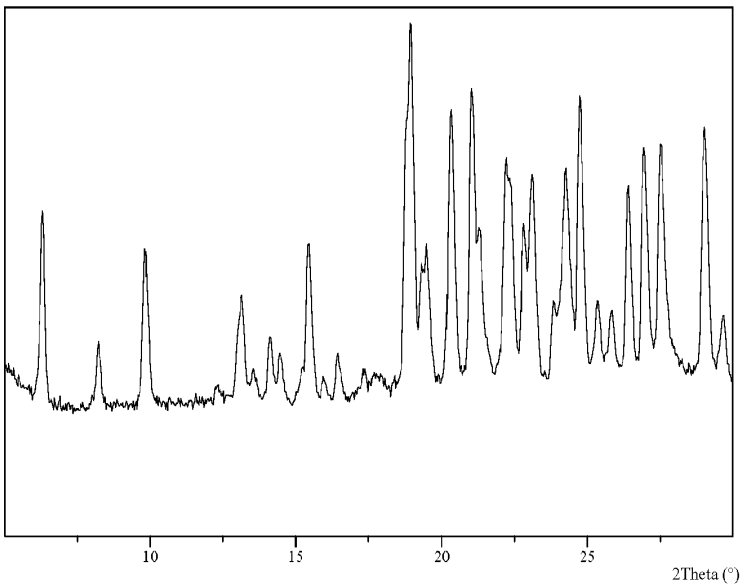


FIGURA 29

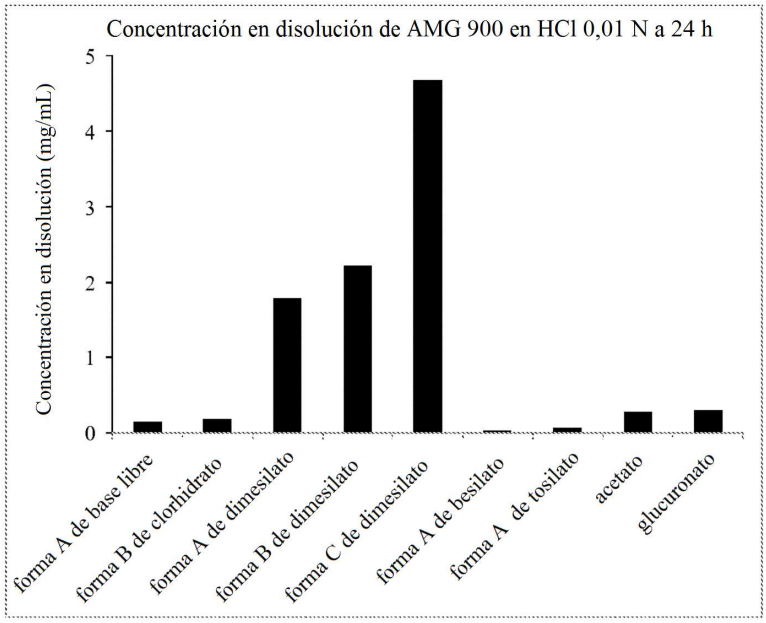


FIGURA 31-a
Medida absoluta

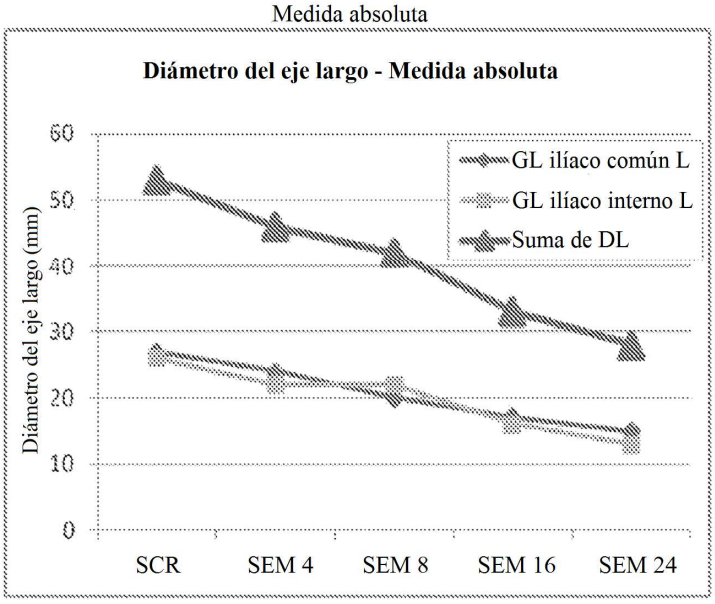


FIGURA 31-b

% de cambio

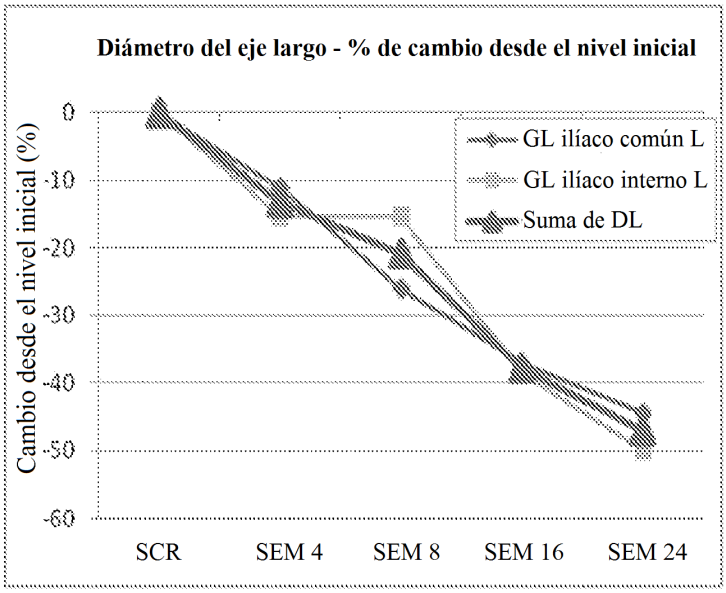


FIGURA 32-a

Medida absoluta

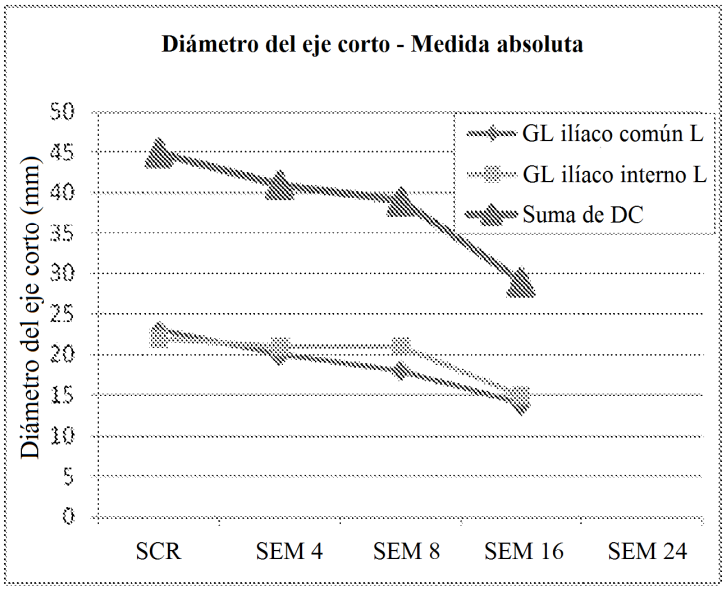


FIGURA 32-b
% de cambio

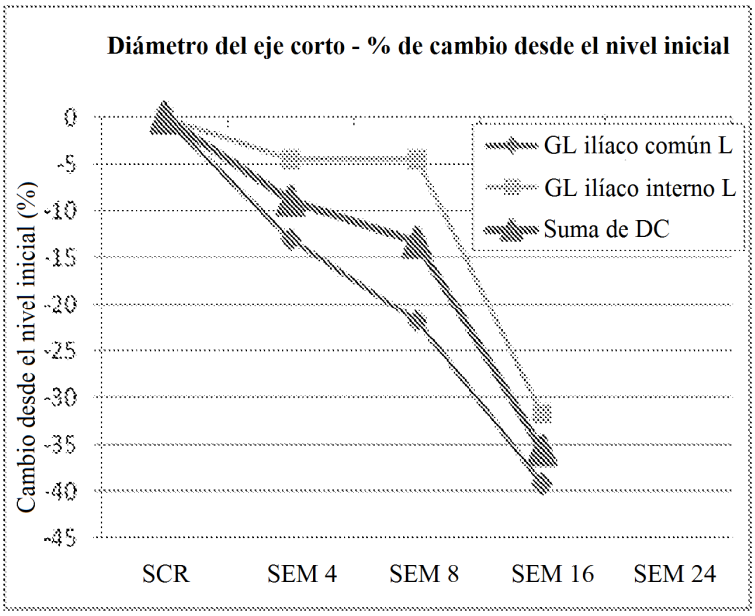


FIGURA 33-a
Medida absoluta

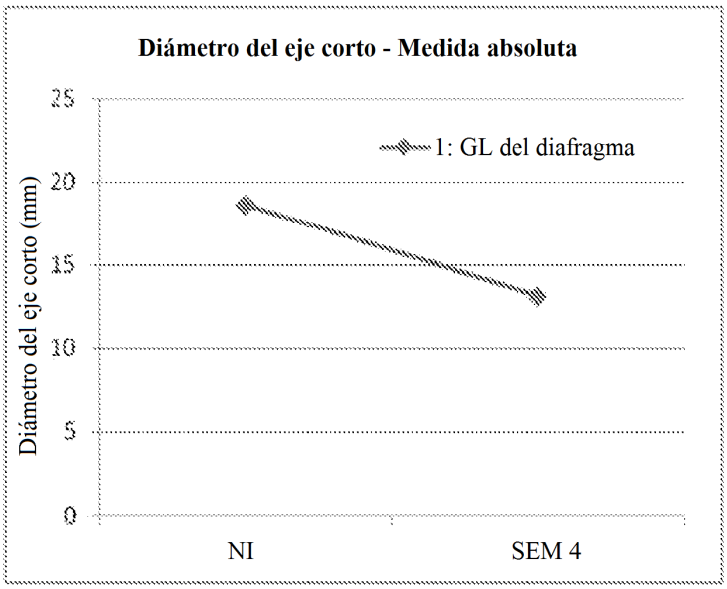


FIGURA 33-b
% de cambio

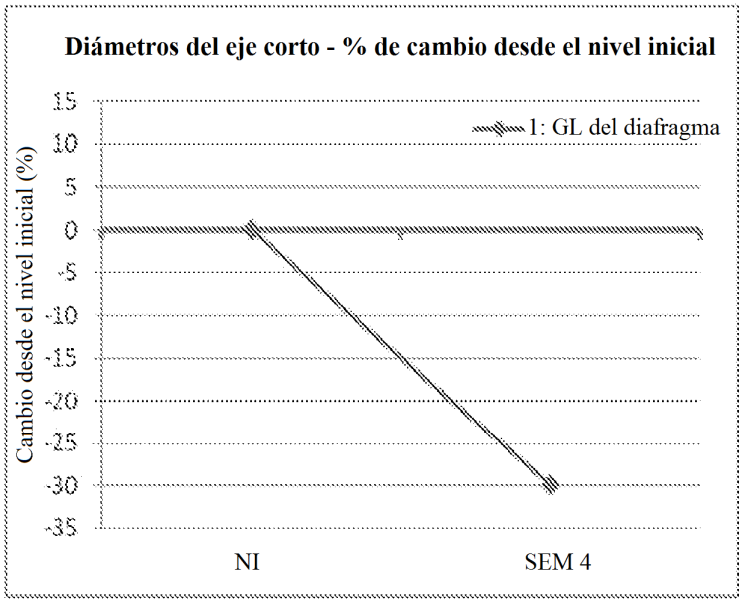


FIGURA 34-a
Medida absoluta

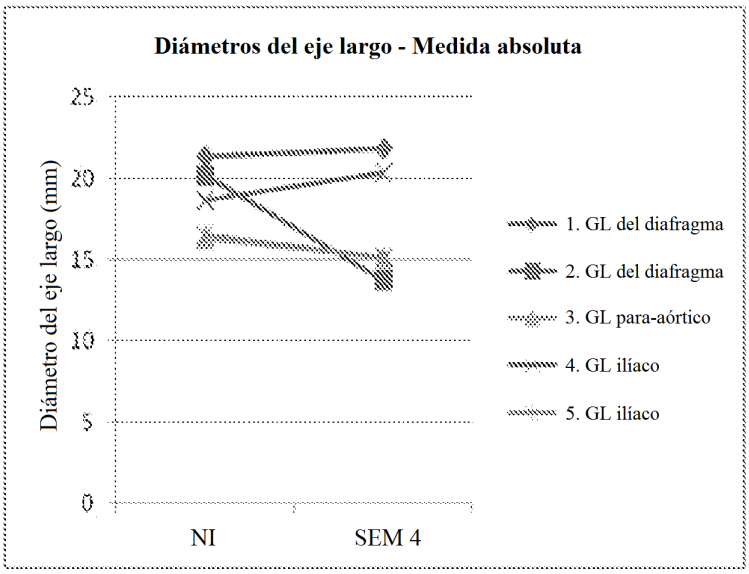


FIGURA 34-b
% de cambio

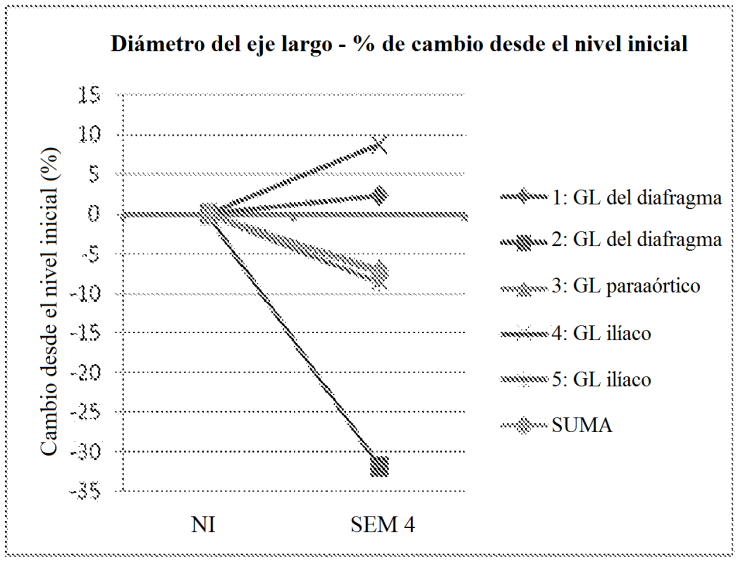


FIGURA 35-a
Medida absoluta

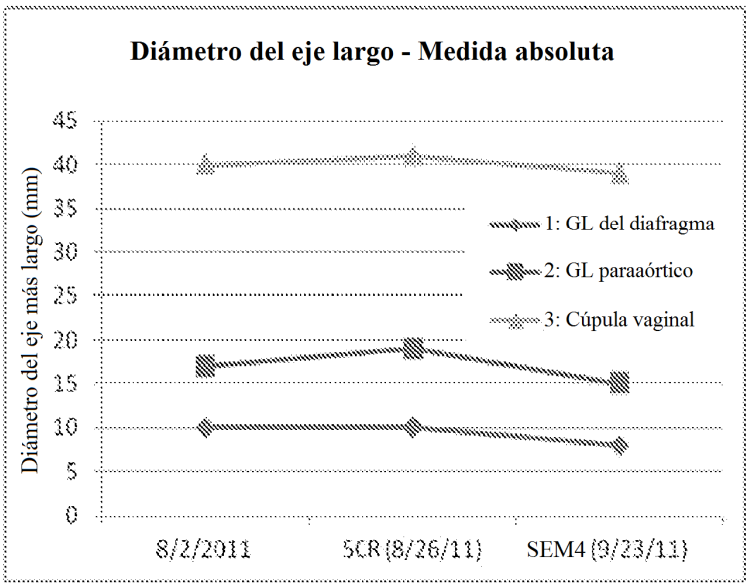
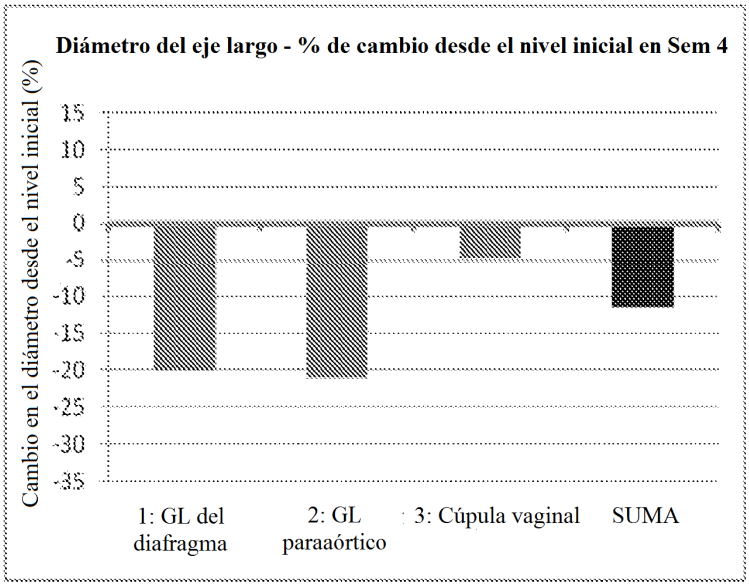


FIGURA 35-b

% de cambio