

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 951**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2011** **E 16151719 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018** **EP 3040333**

54 Título: **Formas cristalinas de 5-(2,6-di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina, un inhibidor PIK3**

30 Prioridad:

01.10.2010 US 388721 P

09.06.2011 US 201161494915 P

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

13.02.2019

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

CALIENNI, JOHN VINCENT;

DE LA CRUZ, MARILYN;

FLUBACHER, DIETMAR;

GONG, BAOQING;

KAPA, PRASAD KOTESWARA;

KARPINSKI, PIOTR H.;

LIU, HUI;

MICHEL, PASCAL;

MOSE, RASMUS;

TESTA, MARIA CATERINA y

WAYKOLE, LILADHAR MURLIDHAR

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 699 951 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

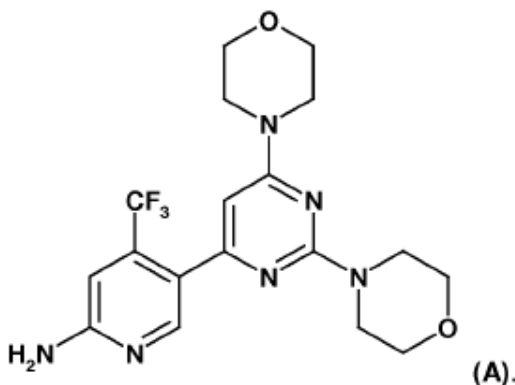
Formas cristalinas de 5-(2,6-di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina, un inhibidor PIK3

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una forma sólida específica del derivado de pirimidina 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina (Compuesto A, véase adelante), en particular la forma cristalina de la sal de monoclóridato de Compuesto A. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dicha forma sólida, para procesar para la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen dicha forma sólida, a usos de dicha forma sólida y a composiciones farmacéuticas que contienen dicha forma sólida para uso en el tratamiento de cáncer.

15 Antecedentes de la invención

El documento WO 2007/084786 (fecha de prioridad: 20 de enero de 2006) describe ciertos derivados de pirimidina que tienen propiedades inhibidoras de PI3K, su uso como productos farmacéuticos y procesos de fabricación de los mismos. Un derivado de pirimidina divulgado en el documento WO 2007/084786 es el compuesto inhibidor fosfatidilinositol 3-quinasa 5-(2,6-di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina, en lo sucesivo denominado "Compuesto A" o "el compuesto de fórmula A".



El compuesto A se describe en el documento WO 2007/084786 en forma libre y como la sal de ácido clorhídrico. El proceso de fabricación para preparar el Compuesto A se describe en el Ejemplo 10 de este documento. Los procesos de fabricación descritos en el presente documento, aunque son adecuados, se consideran desventajosos para la producción comercial.

Debido a la alta potencia de los derivados de pirimidina, en particular inhibidores de PI3K, subsiste la necesidad de métodos de fabricación mejorados de dichos compuestos. En particular, es necesario proporcionar procesos que cumplan uno o más de los siguientes criterios: escalable, más seguro; mas simple, mayor rendimiento y más económico en comparación con lo conocido.

También sigue existiendo la necesidad de nuevas formas sólidas para el tratamiento del cáncer.

35 Resumen de la invención

La invención proporciona una forma cristalina de la sal de monoclóridato del compuesto de la fórmula A, como se describe en las reivindicaciones.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende esta forma cristalina de la sal de monoclóridato del compuesto de la fórmula A y opcionalmente por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, la presente invención proporciona esta forma cristalina de la sal de monoclóridato del compuesto de la fórmula A para uso en el tratamiento de cáncer y dicha forma para uso en el tratamiento de diversos cánceres como se describe en las reivindicaciones.

La presente invención también proporciona realizaciones adicionales como se describe en las reivindicaciones.

También se divulgan en este documento formas sólidas específicas, preferiblemente formas cristalinas del compuesto de la fórmula A, sus hidratos, sus sales e hidratos y solvatos de sus sales, y procesos para la formación de dichas formas sólidas específicas, preferiblemente cristalinas. Las formas sólidas del Compuesto A como se

divulga en este documento se identifican como la Forma H_A de polimorfo y Forma A de polimorfo anhidra, y las formas sólidas de la sal de monoclóhidrato de Compuesto A de la presente invención se identifican como Forma H_A de polimorfo, Forma A de polimorfo, Forma B de polimorfo, Forma S_A de polimorfo, Forma S_B de polimorfo, Forma S_C de polimorfo, Forma S_D de polimorfo y Forma S_E de polimorfo.

La presente divulgación también se refiere a un método para tratar afecciones, trastornos o enfermedades mediadas por la activación de PI3K, tales como los indicados anteriormente, en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de una forma sólida, preferiblemente cristalina del compuesto de la fórmula A o su sal de monoclóhidrato (por ejemplo, Forma H_A de polimorfo, forma A de polimorfo anhidra, Forma H_A de polimorfo, Forma A de polimorfo, Forma B de polimorfo, Forma S_A de polimorfo, Forma S_B de polimorfo, Forma S_C de polimorfo, Forma S_D de polimorfo y Forma S_E de polimorfo).

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa un proceso general para fabricar un compuesto de la fórmula 5;

La Figura 2 muestra un proceso de acuerdo con la invención para el compuesto específico 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina.

La Figura 3 muestra un proceso conocido para el mismo compuesto 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina.

En los diagramas de rayos X discutidos adelante, el ángulo de difracción 2θ se grafica sobre el eje horizontal (eje x) y la intensidad de línea relativa (intensidad de pico en bruto) sobre el vertical (eje y).

La Figura 4 representa el patrón de difracción en polvo de rayos X de Forma H_A de polimorfo de hemihidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina. Datos de polvo de rayos X medidos con el instrumento Bruker AXS Discover D8 (Madison, WI, USA) con fuente de radiación alfa Cu K, Etapa 0.02°, Tiempo de ejecución 2 minutos, Etapa 2, Rango 2.00-40.00 (Grado Theta) (todos los valores 2θ son +/- 0.3).

La Figura 5 representa el patrón de difracción en polvo de rayos X de Forma A de polimorfo anhidra de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina. Datos de polvo de rayos X medidos con el instrumento Bruker AXS Discover D8 (Madison, WI, USA) con fuente de radiación alfa Cu K, Etapa 0.02°, Tiempo de ejecución 2 minutos, Etapa 2, Rango 2.00-40.00 (Grado Theta) (todos los valores 2θ son +/- 0.3).

La Figura 6 representa el patrón de difracción en polvo de rayos X de Forma H_A de polimorfo de monohidrato de monoclóhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina. Datos de polvo de rayos X medidos con el instrumento Bruker AXS Discover D8 (Madison, WI, USA) con fuente de radiación alfa Cu K, Etapa 0.02°, Tiempo de ejecución 2 minutos, Etapa 2, Rango 2.00-40.00 (Grado Theta) (todos los valores 2θ son +/- 0.3).

La Figura 7 representa el patrón de difracción en polvo de rayos X de Forma A de polimorfo de monoclóhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina (forma A de polimorfo de clorhidrato). Datos de polvo de rayos X medidos con el instrumento Bruker AXS Discover D8 (Madison, WI, USA) con fuente de radiación alfa Cu K, Etapa 0.02°, Tiempo de ejecución 2 minutos, Etapa 2, Rango 2.00-40.00 (Grado Theta) (todos los valores 2θ son +/- 0.3).

La Figura 8 representa el patrón de difracción en polvo de rayos X de Forma B de polimorfo de monoclóhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina. Datos de polvo de rayos X medidos con el instrumento Bruker AXS Discover D8 (Madison, WI, USA) con fuente de radiación alfa Cu K, Etapa 0.02°, Tiempo de ejecución 2 minutos, Etapa 2, Rango 2.00-40.00 (Grado Theta) (todos los valores 2θ son +/- 0.3).

La Figura 9 representa el patrón de difracción en polvo de rayos X de Forma S_A de polimorfo de monoclóhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina solvato. Datos de polvo de rayos X medidos con el instrumento Bruker AXS Discover D8 (Madison, WI, USA) con fuente de radiación alfa Cu K, Etapa 0.02°, Tiempo de ejecución 2 minutos, Etapa 2, Rango 2.00-40.00 (Grado Theta) (todos los valores 2θ son +/- 0.3).

La Figura 10 representa el patrón de difracción en polvo de rayos X de Forma S_B de polimorfo de monoclóhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina solvato. Datos de polvo de rayos X medidos con el instrumento Bruker AXS Discover D8 (Madison, WI, USA) con fuente de radiación alfa Cu K, Etapa 0.02°, Tiempo de ejecución 2 minutos, Etapa 2, Rango 2.00-40.00 (Grado Theta) (todos los valores 2θ son +/- 0.3).

La Figura 11 representa el patrón de difracción en polvo de rayos X de Forma S_C de polimorfo de monoclóhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina solvato. Datos de polvo de rayos X medidos con el instrumento Bruker AXS Discover D8 (Madison, WI, USA) con fuente de radiación alfa Cu K, Etapa 0.02°, Tiempo de ejecución 2 minutos, Etapa 2, Rango 2.00-40.00 (Grado Theta) (todos los valores 2θ son +/- 0.3).

La Figura 12 representa el patrón de difracción en polvo de rayos X de Forma S_D de polimorfo de monoclóhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina solvato. Datos de polvo de rayos X medidos con el instrumento Bruker AXS Discover D8 (Madison, WI, USA) con fuente de radiación alfa Cu K, Etapa 0.02°, Tiempo de ejecución 2 minutos, Etapa 2, Rango 2.00-40.00 (Grado Theta) (todos los valores 2Theta son +/- 0.3).

La Figura 13 representa el patrón de difracción en polvo de rayos X de Forma S_E de polimorfo de monoclóhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina solvato. Datos de polvo de rayos X medidos con el instrumento Bruker AXS Discover D8 (Madison, WI, USA) con fuente de radiación alfa Cu K, Etapa 0.02°, Tiempo de ejecución 2 minutos, Etapa 2, Rango 2.00-40.00 (Grado Theta) (todos los valores 2Theta son +/- 0.3).

La Figura 14 representa un proceso para fabricar compuesto 5.

Descripción detallada

Los compuestos descritos en este documento son conocidos para tener propiedades de inhibición PI3K. De acuerdo con lo anterior, estos compuestos son valiosos para el tratamiento de diversas enfermedades, en particular para la profilaxis o tratamiento de enfermedades proliferativas. Por lo tanto, subsiste una gran necesidad para proporcionar métodos de fabricación mejorados para y formas sólidas de dichos compuestos.

La invención se comprenderá mejor y otros objetos diferentes de los expuestos anteriormente se harán evidentes cuando se considere la siguiente descripción detallada de la misma, que incluye el siguiente glosario de términos, los ejemplos concluyentes y las figuras. Las siguientes definiciones generales se aplicarán en esta especificación, a menos que se especifique lo contrario: como se utiliza en este documento, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales de ácido no tóxico o de metal alcalinotérreo de los compuestos de pirimidina de la invención. Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de pirimidina, o al hacer reaccionar por separado las funciones de base o ácido con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado, respectivamente. Las sales representativas incluyen, pero no se limitan a, lo siguiente: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemi-sulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromohidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilproionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecanoato. También, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como los sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De este modo se obtienen productos dispersables o solubles en agua o aceite.

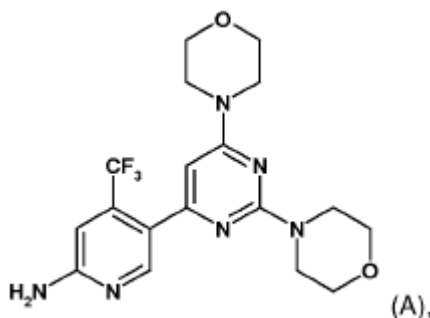
Cuando se utiliza la forma plural (por ejemplo, compuestos, sales), esto incluye el singular (por ejemplo, un solo compuesto, una sola sal). “Un compuesto” no excluye que (por ejemplo, en una formulación farmacéutica) esté presente más de un compuesto de fórmula A (o una sal del mismo).

Cuando se utiliza la forma singular (por ejemplo, solvente, base), esto incluye el plural (por ejemplo, solventes, bases). “Un solvente”, “el solvente”, “una base” o “la base” no excluye que (por ejemplo, en una mezcla de reacción) haya más de un solvente o base presente.

Las sales de compuestos de la fórmula A son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables; dichas sales son conocidas en el campo.

Formas sólidas de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina

En aún otros aspectos, la divulgación proporciona formas sólidas, preferiblemente cristalinas específicas del derivado de pirimidina 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina (“Compuesto A” o “el compuesto de la fórmula A”)



sus hidratos, sus sales e hidratos y solvatos de sus sales, y con un proceso para la formación de dichas formas sólidas, preferiblemente cristalinas específicas.

Se ha encontrado que las formas sólidas del compuesto de Fórmula A y sus sales sorprendentemente poseen propiedades farmacocinéticas particularmente beneficiosas que las hacen particularmente adecuadas para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula A y sales de los mismos. Las distintas formas de cristal tienen diferentes propiedades físicas, tales como puntos de fusión, higroscopiedades, solubilidades, propiedades de flujo o estabildades termodinámicas, y, por lo tanto, distintas formas de cristal permiten elegir la forma más adecuada para un cierto uso o aspecto, por ejemplo, el uso como intermedio en el proceso de fabricación de fármacos o en distintas formas de administración como comprimidos, cápsulas, ungüentos o soluciones.

El compuesto A se describió originalmente en el documento WO2007/084786. El Compuesto A es un inhibidor de PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa) y modula la fosforilación de AKT en ensayos bioquímicos, así como también celulares. De acuerdo con lo anterior, el Compuesto A y sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable, se pueden utilizar para la prevención, mejora o tratamiento de enfermedades que dependen de PI3K. Como se describe en el presente documento, la base libre del Compuesto A puede ser una forma sólida que existe como una o más formas polimorfas, que incluyen anhidros e hidratos. La sal monoclóhidrato del Compuesto A puede ser una forma sólida que existe como una o más formas polimorfas, que incluyen anhidros, hidratos y solvatos. Estas formas polimorfas (conocidas también en la técnica como formas polimórficas o formas cristalinas) difieren con respecto a sus patrones de difracción de rayos X en polvo, propiedades espectroscópicas, fisicoquímicas y farmacocinéticas, así como su estabilidad termodinámica.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que bajo ciertas condiciones se pueden encontrar nuevas formas sólidas particulares del Compuesto A, sus hidratos, sus sales y los hidratos o solvatos de sus sales, que se describen a continuación, y que tienen utilidades y propiedades ventajosas. Es deseable tener acceso a diferentes formas polimorfas del Compuesto A sólido, sus hidratos, sus sales e hidratos o solvatos de sus sales por varias razones. Por ejemplo, distintas formas polimorfas pueden incorporar distintas impurezas después de la cristalización, es decir, una impureza incorporada en la forma hemihidratada del Compuesto A no se incorpora necesariamente en la forma A anhidra del polimorfo del Compuesto. Una impureza incorporada en la Forma A o B del polimorfo de la sal de monoclóhidrato del Compuesto A no necesariamente se incorpora también en las Formas de polimorfo S_A, S_B, S_C, S_D o S_E. Por lo tanto, la preparación iterativa de distintas formas polimorfas del Compuesto A se pueden utilizar para aumentar la pureza de la forma finalmente obtenida. Adicionalmente, las distintas formas polimorfas pueden mostrar diferentes propiedades físicas, como el punto de fusión, higroscopiedad, solubilidad, propiedades de flujo o estabilidad termodinámica, y, por lo tanto, distintas formas polimorfas permiten la elección de la forma más adecuada para un uso o aspecto dado, por ejemplo, el uso como intermediario en el proceso de fabricación de fármacos, en formas de administración distintas, tales como comprimidos, cápsulas, pomadas, suspensiones o soluciones, o en la fabricación de una forma de fármaco que tiene propiedades farmacocinéticas óptimas.

Por lo tanto, se divulga en este documento una forma sólida, preferiblemente cristalina del compuesto de la fórmula A, o un hidrato del compuesto de la fórmula A, o una sal de compuesto de la fórmula A, o un hidrato o solvato de una sal de compuesto de la fórmula A.

En una realización de referencia, el compuesto de la fórmula A es la Forma H_A de polimorfo de Compuesto A. La Forma de Polimorfo H_A es un hemihidrato y se puede definir mediante referencia a una o más señales características que resultan de mediciones analíticas que incluyen, pero no necesariamente se limitan a, el patrón de difracción en polvo de rayos X de la Figura 4. La Forma de Polimorfo H_A también se puede definir mediante referencia a una o más de las siguientes señales características:

En una realización de referencia, la Forma H_A de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de 19.2° +/- 0.3° y 18.7° +/- 0.3°. En otra realización de referencia, la Forma H_A de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de 15.5° +/- 0.3° y 16.7° +/- 0.3°. En aún otra realización de referencia, la Forma H_A exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de 7.7° +/- 0.3, 22.0° +/- 0.3°, y 22.0° +/- 0.3°. En todavía otra realización de referencia, la Forma H_A de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de 19.2° +/- 0.3° y 18.7° +/- 0.3°, 15.5° +/- 0.3° y 16.7° +/- 0.3°, y 7.7° +/- 0.3, 22.0° +/- 0.3°, y 22.0° +/- 0.3°. En una realización de referencia adicional, la Forma H_A de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente de acuerdo con la Figura 4 y Tabla 1.

Se ha descubierto que la Forma A de polimorfo de la sal de monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A exhibe más baja absorción de humedad que ya sea la base libre o monohidrato de monoclóhidrato. En experimentos, la Forma A de polimorfo de la sal de monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A exhibe una absorción de humedad máxima de menos de 0.1% a 25°C y hasta 92% de humedad relativa. El hemihidrato de Forma H_A de polimorfo del

compuesto de la fórmula A exhibe absorción de humedad de 1.9% a 25% de humedad relativa, la forma A de polimorfo anhidra del compuesto de la fórmula A exhibe absorción de humedad de 8.9% a 85% de humedad relativa, y el monohidrato de monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A exhibe absorción de humedad de 4.4% a 75% de humedad relativa y 4.9% a 95% de humedad relativa. La Forma A de polimorfo de la sal de monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A es sorprendentemente solo ligeramente higroscópica, proporcionando de esta manera formulaciones estables mientras que minimizan el riesgo de descomposición química intrínseca.

En una realización de referencia, el compuesto de la fórmula A es la Forma A de polimorfo anhidra de Compuesto A. La Forma A de polimorfo anhidra se puede definir mediante referencia a una o más señales características que resultan de mediciones analíticas que incluyen, pero no necesariamente se limitan a, el patrón de difracción en polvo de rayos X de la Figura 5. La Forma A de polimorfo anhidra también se puede definir mediante referencia a una o más de las siguientes señales características:

En una realización de referencia, la forma A de polimorfo anhidra exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $14.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ y $10.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En otra realización de referencia, la forma A de polimorfo anhidra exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $17.4^{\circ} \pm 0.3$ y $21.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En aún otra realización de referencia, la forma A de polimorfo anhidra exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $14.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ y $10.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ y $17.4^{\circ} \pm 0.3$ y $21.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En todavía otra realización de referencia, la forma A de polimorfo anhidra exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente de acuerdo con la Figura 5 y Tabla 2.

En una realización de referencia, el monohidrato de monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A tiene la Forma Ha de polimorfo. La Forma Ha de polimorfo se puede definir mediante referencia a una o más señales características que resultan de mediciones analíticas que incluyen, pero no necesariamente se limitan a, el patrón de difracción en polvo de rayos X de la Figura 6. La Forma Ha de polimorfo también se puede definir mediante referencia a una o más de las siguientes señales características:

En una realización de referencia, la Forma Ha de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $9.3^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ y $15.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En otra realización de referencia, la Forma Ha de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $7.2^{\circ} \pm 0.3$ y $18.6^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En aún otra realización de referencia, la Forma Ha de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $9.3^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ y $15.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ y $7.2^{\circ} \pm 0.3$ y $18.6^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En todavía otra realización de referencia, la Forma Ha de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente de acuerdo con la Figura 6 y Tabla 3.

En una realización, el monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A tiene la forma A de polimorfo. La forma A de polimorfo del monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A es anhidra y se puede definir mediante referencia a una o más señales características que resultan de mediciones analíticas que incluyen, pero no necesariamente se limitan a, el patrón de difracción en polvo de rayos X de la Figura 7. La Forma A de polimorfo del monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A también se puede definir mediante referencia a una o más de las siguientes señales características:

En una realización, la Forma A de polimorfo del monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $9.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ y $20.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En otra realización, la Forma A de polimorfo del monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $18.0^{\circ} \pm 0.3$ y $20.7^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En aún la realización, la Forma A de polimorfo del monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $8.8^{\circ} \pm 0.3$ y $25.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En todavía otra realización, la Forma A de polimorfo del monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $9.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ y $20.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, $18.0^{\circ} \pm 0.3$ y $20.7^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, y $8.8^{\circ} \pm 0.3$ y $25.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En una realización adicional, la Forma A de polimorfo del monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente de acuerdo con la Figura 7 y Tabla 4.

En una realización de referencia, el monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A tiene la forma B de polimorfo. La Forma B de polimorfo del monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A es anhidra y se puede definir mediante referencia a una o más señales características que resultan de mediciones analíticas que incluyen, pero no necesariamente se limitan a, el patrón de difracción en polvo de rayos X de la Figura 8. La Forma B de polimorfo del monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A también se puede definir mediante referencia a una o más de las siguientes señales características:

En una realización de referencia, la Forma B de polimorfo del monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $18.7^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ y $21.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En otra realización de referencia, la Forma B de polimorfo del monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $18.3^{\circ} \pm 0.3$ y $20.1^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En todavía una realización de referencia, la Forma B de polimorfo del monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A exhibe un patrón de

difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $16.7^{\circ} \pm 0.3$ y $26.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En todavía otra realización de referencia, la Forma B de polimorfo del monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $18.7^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ y $21.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, $18.3^{\circ} \pm 0.3$ y $20.1^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, y $16.7^{\circ} \pm 0.3$ y $26.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En una realización de referencia adicional, la Forma B de polimorfo del monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente de acuerdo con la Figura 8 y Tabla 5.

En una realización de referencia, el monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A tiene la forma S_A de polimorfo. La forma S_A de polimorfo es un solvato y se puede definir mediante referencia a una o más señales características que resultan de mediciones analíticas que incluyen, pero no necesariamente se limitan a, el patrón de difracción en polvo de rayos X de la Figura 9. La forma S_A de polimorfo también se puede definir mediante referencia a una o más de las siguientes señales características:

En una realización de referencia, la forma S_A de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $16.6^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ y $28.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En otra realización de referencia, la forma S_A de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $15.2^{\circ} \pm 0.3$ y $22.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En todavía una realización de referencia, la forma S_A de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $14.8^{\circ} \pm 0.3$ y $23.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En todavía otra realización, forma S_A de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $16.6^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ y $28.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$ y $22.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, y $14.8^{\circ} \pm 0.3$ y $23.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En una realización de referencia adicional, la forma S_A de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente de acuerdo con la Figura 9 y Tabla 6.

En una realización de referencia, el monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A tiene la forma S_B de polimorfo. La forma S_B de polimorfo es un solvato y se puede definir mediante referencia a una o más señales características que resultan de mediciones analíticas que incluyen, pero no necesariamente se limitan a, el patrón de difracción en polvo de rayos X de la Figura 10. La forma S_B de polimorfo también se puede definir mediante referencia a una o más de las siguientes señales características:

En una realización de referencia, la forma S_B de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $19.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ y $17.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En otra realización de referencia, la forma S_B de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $14.8^{\circ} \pm 0.3$ y $23.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En aún otra realización de referencia, la forma S_B de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $19.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ y $17.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ y $14.8^{\circ} \pm 0.3$ y $23.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En todavía otra realización de referencia, la forma S_B de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente de acuerdo con la Figura 10 y Tabla 7.

En una realización de referencia, el monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A tiene la forma S_C de polimorfo. La forma S_C de polimorfo es un solvato y se puede definir mediante referencia a una o más señales características que resultan de mediciones analíticas que incluyen, pero no necesariamente se limitan a, el patrón de difracción en polvo de rayos X de la Figura 11. La forma S_C de polimorfo también se puede definir mediante referencia a una o más de las siguientes señales características:

En una realización de referencia, la forma S_C de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $9.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ y $20.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En otra realización de referencia, la forma S_C de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente de acuerdo con la Figura 11 y Tabla 8.

En una realización de referencia, el monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A tiene la forma S_D de polimorfo. La forma S_D de polimorfo es un solvato y se puede definir mediante referencia a una o más señales características que resultan de mediciones analíticas que incluyen, pero no necesariamente se limitan a, el patrón de difracción en polvo de rayos X de la Figura 12. La forma S_D de polimorfo también se puede definir mediante referencia a una o más de las siguientes señales características:

En una realización de referencia, la forma S_D de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $9.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ y $23.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En otra realización de referencia, la forma S_D de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $8.1^{\circ} \pm 0.3$ y $17.6^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En aún otra realización de referencia, la forma S_D de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de $9.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ y $23.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, y $8.1^{\circ} \pm 0.3$ y $17.6^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$. En otra realización de referencia, la forma S_D de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente de acuerdo con la Figura 12 y Tabla 9.

En una realización de referencia, el monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A tiene la forma S_E de polimorfo. La forma S_E de polimorfo es un solvato y se puede definir mediante referencia a una o más señales características que resultan de mediciones analíticas que incluyen, pero no necesariamente se limitan a, el patrón de difracción en

polvo de rayos X de la Figura 13. La forma S_E de polimorfo también se puede definir mediante referencia a una o más de las siguientes señales características:

En una realización de referencia, la forma S_E de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de 4.3° +/- 0.3° y 17.6° +/- 0.3°. En otra realización de referencia, la forma S_E de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de 7.3° +/- 0.3 y 9.9° +/- 0.3°. En aún otra realización de referencia, la forma S_E de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-Theta en ángulos de 4.3° +/- 0.3° y 17.6° +/- 0.3°, y 8.3° +/- 0.3 y 9.9° +/- 0.3°. En otra realización de referencia, la forma S_D de polimorfo exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente de acuerdo con la Figura 13 y Tabla 10.

En una realización, la forma A de polimorfo contiene menos de 1% en peso de impurezas totales. En otra realización, la forma A de polimorfo contiene menos de 0.5% en peso de impurezas totales. En aún otra realización, la forma A de polimorfo contiene menos de 0.1% en peso de impurezas totales.

El término “esencialmente puro” se entiende en el contexto de la presente invención que significa especialmente que por lo menos 90, preferiblemente por lo menos 95, y aún más preferiblemente por lo menos 99 por ciento en peso de los cristales del compuesto de la fórmula A, sus hidratos, sus sales o hidratos o solvatos de sus sales están presentes en la forma de cristal especificada de acuerdo con la invención.

En el contexto con afirmar que una forma de cristal del compuesto de la fórmula A, sus hidratos, sus sales o los hidratos o solvatos de sus sales exhibe un diagrama de difracción de rayos X esencialmente como se representa en una de las Figuras, el término “sustancialmente” significa que por lo menos las principales líneas del diagrama representado en dicha Figura, es decir, aquellas que tienen una intensidad de línea relativa de más de 20%, especialmente más de 30%, en comparación con la línea aún más intensa en el diagrama, tienen que estar presentes.

En una realización preferida, la forma A de polimorfo del monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A exhibe un diagrama de difracción de rayos X sustancialmente como se representa en la Figura 7.

El término “forma sólida” de acuerdo con la presente invención incluye formas cristalinas. Las formas sólidas preferidas son formas cristalinas.

En otro aspecto, la divulgación también se refiere a un método para tratar afecciones, trastornos o enfermedades mediadas por la activación de PI3K, tales como lo indicado anteriormente, en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de una forma sólida, forma preferiblemente cristalina del compuesto de la fórmula A o su sal de monoclóhidrato. La forma sólida del compuesto de la fórmula A o su sal de monoclóhidrato que se puede utilizar para dicho tratamiento incluye aquellos descritos en el presente documento, que incluyen pero no se limita a Forma H_A y Forma A de polimorfos anhidras del compuesto de la fórmula A y Forma H_A de polimorfo, Forma A, Forma B, Forma S_A, Forma S_A, Forma S_B, Forma S_C, Forma S_D, y Forma S_E de la sal de monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A. Se prefiere más la Forma A de la sal de monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A.

Las formas sólidas, preferiblemente cristalinas del compuesto de la fórmula A, sus hidratos, sus sales e hidratos o solvatos de sus sales se pueden utilizar preferiblemente en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares tales como crecimiento de tumor y/o células cancerosas mediado por PI3K. En particular, los compuestos de la fórmula A, sus hidratos, sus sales y hidratos o solvatos de sus sales son útiles en el tratamiento de cánceres humanos o animales (por ejemplo, murino), que incluyen, por ejemplo, pulmón y bronquios; próstata; mama; páncreas; colon y recto; tiroides; hígado y conducto biliar intrahepático; hepatocelular; gástrico; glioma/glioblastoma; endometrial; melanoma; riñón y pelvis renal; vejiga urinaria; cuerpo uterino; cuello uterino; ovario; mieloma múltiple; esófago; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena aguda crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; cerebro; cavidad oral y faringe; laringe; intestino delgado; linfoma non-Hodgkin; melanoma; y adenoma de colon veloso.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de Forma A de polimorfo de monoclóhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina para uso en el tratamiento de cáncer.

La invención se refiere especialmente a la Forma A de polimorfo de monoclóhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina en el tratamiento de una de dichas enfermedades mencionadas en el presente documento o como se describe en las reivindicaciones, o en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del mismo en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento.

La invención proporciona el uso de Forma A de la sal de monoclóhidrato para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por PI3K. En una realización del uso, el trastorno es una enfermedad proliferativa celular, tal como los trastornos enumerados anteriormente.

La invención también proporciona el compuesto cristalino de la fórmula A o su sal de monoclóhidrato, especialmente Forma A de la sal de monoclóhidrato, y un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente, para uso en el tratamiento de cáncer.

También se divulga un método para el tratamiento de animales de sangre caliente, que incluyen humanos, que sufren de dichas enfermedades, en las que una cantidad de la forma sólida, preferiblemente cristalina del compuesto de la fórmula A, sus hidratos, sus sales o solvatos de sus sales que es efectiva contra la enfermedad en cuestión, especialmente una cantidad con eficacia antiproliferativa, se administra a animales de sangre caliente en necesidad de dicho tratamiento.

“Tratar” dentro del contexto de la presente invención, significa un alivio de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o detener la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno. Por ejemplo, en el contexto del tratamiento de pacientes que necesitan un inhibidor de PI3K, el tratamiento exitoso puede incluir una reducción en la proliferación de capilares que alimentan un tumor o tejido enfermo, un alivio de los síntomas relacionados con un crecimiento canceroso o un tumor, la proliferación de capilares, o tejido enfermo, una detención en la proliferación capilar, o una detención en la progresión de una enfermedad tal como el cáncer o en el crecimiento de células cancerosas. El tratamiento también puede incluir administrar las formulaciones farmacéuticas de la presente invención en combinación con otras terapias. Por ejemplo, los compuestos y formulaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar antes, durante o después de un procedimiento quirúrgico y/o radioterapia. Los compuestos de la invención también se pueden administrar junto con otros fármacos anticancerosos, que incluyen los utilizados en terapia antisentido y génica.

Como se utiliza en el presente documento, “tratar” y “tratamiento” son términos intercambiables como “que limita” y “que trata” y, como se utiliza en el presente documento, incluyen tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo o el acto de proporcionar tratamiento preventivo o paliativo.

Los términos “trastorno mediado en PI3K” y “trastorno mediado por PI3K” se refieren a un trastorno que puede ser tratado beneficiosamente por la inhibición de PI3K.

El término “enfermedades de proliferación celular” se refiere a enfermedades que incluyen, por ejemplo, cáncer, tumor, hiperplasia, reestenosis, hipertrofia cardíaca, trastorno inmunitario e inflamación.

El término “cáncer” se refiere a enfermedades de cáncer que se pueden tratar de manera beneficiosa mediante la inhibición de PI3K, que incluye, por ejemplo, pulmón y bronquios; próstata; mama; páncreas; colon y recto; tiroides; hígado y conducto biliar intrahepático; hepatocelular; gástrico; glioma/glioblastoma; endometrial; melanoma; riñón y pelvis renal; vejiga urinaria; cuerpo uterino; cuello uterino; ovario; mieloma múltiple; esófago; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena aguda crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; cerebro; cavidad oral y faringe; laringe; intestino delgado; linfoma non-Hodgkin; melanoma; y adenoma de colon vellosa.

Las formas sólidas, preferiblemente cristalinas del compuesto de la fórmula A, sus hidratos, sus sales o solvatos de sus sales descritos en este documento se pueden utilizar para preparar formas de dosificación farmacéutica estable. Por lo tanto, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad, especialmente una cantidad terapéuticamente efectiva para el tratamiento de una de las enfermedades mencionadas en este documento, de la forma sólida, preferiblemente cristalina de las presentes reivindicaciones junto con otros excipientes, vehículos, cargas, diluyentes y similares farmacéuticamente aceptables.

Como se utiliza en el presente documento, la frase “composición farmacéutica” incluye preparaciones adecuadas para la administración a mamíferos, por ejemplo, humanos. Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos a mamíferos, por ejemplo, humanos, se pueden administrar per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0.1% a 99.9% (más preferiblemente, 0.5 a 90%) de ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos se pueden utilizar solos o en composiciones junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto inhibidor de fosfatidilinositol 3-quinasa descrito en el presente documento formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Tal como se utiliza en el presente documento, el término “portador farmacéuticamente aceptable” significa un relleno no sólido, inerte, semisólido o líquido, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y las

soluciones tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como el laurilsulfato de sodio y el estearato de magnesio, así como los agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables

5 adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., New Jersey, 1991. También pueden estar presentes agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes en las composiciones.

10 Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, α -tocoferol y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, parenteral, sublingual, por aerosol o inhalación en aerosol, por vía rectal, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, bucal o tópica en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores convencionales farmacéuticamente aceptables no tóxicos, adyuvantes, y vehículos como se desee. La administración tópica también

20 puede implicar el uso de administración transdérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos de ionoforesis. El término parenteral como se utiliza en este documento incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión.

25 Los métodos de formulación son bien conocidos en la técnica y se divulgan, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995). Las composiciones farmacéuticas para uso en la presente invención pueden estar en forma de soluciones o suspensiones líquidas estériles, no pirogénicas, cápsulas recubiertas, supositorios, polvos liofilizados, parches transdérmicos u otras formas conocidas en la técnica.

30 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-propanodiol o 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran

35 el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Adicionalmente, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Adicionalmente, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables. Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro

40 medio inyectable estéril antes de uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material

45 cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se puede lograr al disolver o suspender el fármaco en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se fabrican al formar matrices de microencapsulación del fármaco en polímeros biodegradables, tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de

50 la proporción de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se pueden preparar al atrapar el fármaco en liposomas o microemulsiones, que son compatibles con los tejidos corporales.

55 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar al mezclar los compuestos de esta invención con excipientes o portadores adecuados no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal. y, por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

60 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con por lo menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) rellenos o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y goma arábica, c) humectantes

65 tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, papa o almidón de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la solución tales como la parafina, f)

aceleradores de la absorción tales como los compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol acetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas rellenas con blandas y duras utilizando excipientes como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el (los) ingrediente(s) activo(s) solo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y envolturas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con por lo menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros adyuvantes para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere el (los) ingrediente(s) activo(s) solo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, EtOAc, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, semillas de algodón, maní, maíz, germen, aceite de oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y similares también se contemplan como dentro del alcance de esta invención.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Las composiciones de la invención también se pueden formular para suministro como un aerosol líquido o polvo seco inhalable. Las formulaciones de aerosol líquido se pueden nebulizar predominantemente en tamaños de partículas que se pueden suministrar a los bronquiolos terminales y respiratorios.

Las formulaciones en aerosol de la invención se pueden suministrar utilizando un dispositivo de formación de aerosol, como un nebulizador a chorro, una placa porosa vibrante o un nebulizador ultrasónico, preferiblemente seleccionado para permitir la formación de partículas de aerosol con un diámetro medio de masa promedio predominantemente entre 1 y 5 μm . Adicionalmente, la formulación tiene preferiblemente una resistencia iónica de osmolaridad equilibrada y una concentración de cloruro, y el volumen en aerosol más pequeño capaz de suministrar una dosis efectiva de los compuestos de la invención al sitio de la infección. Adicionalmente, la formulación en aerosol preferiblemente no altera negativamente la funcionalidad de las vías respiratorias y no provoca efectos secundarios indeseables.

Los dispositivos de aerosolización adecuados para la administración de formulaciones en aerosol de la invención incluyen, por ejemplo, nebulizadores a chorro, placa porosa vibrante, nebulizadores ultrasónicos e inhaladores de

polvo seco energizados, que pueden nebulizar la formulación de la invención en el tamaño de partícula de aerosol predominantemente en el rango de tamaño de 1-5 μm . Predominantemente en esta solicitud significa que por lo menos el 70%, pero preferiblemente más del 90% de todas las partículas de aerosol generadas están dentro del rango de 1-5 μm . Un nebulizador a chorro funciona por presión de aire para romper una solución líquida en gotitas de aerosol. Los nebulizadores de placas porosas vibrantes funcionan mediante el uso de un vacío sónico producido por una placa porosa de vibración rápida para extrudir una gota de solvente a través de una placa porosa. Un nebulizador ultrasónico funciona con un cristal piezoeléctrico que corta un líquido en pequeñas gotas de aerosol. Existe una variedad de dispositivos adecuados, que incluyen, por ejemplo, los nebulizadores de placas porosas vibratorias AERONEB y AERODOSE (AeroGen, Inc., Sunnyvale, California), los nebulizadores SIDESTREAM (Medic-Aid Ltd., West Sussex, Inglaterra), nebulizadores a chorro PARI LC y PARI LC STAR (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia) y nebulizadores de ultrasonido AEROSONIC (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Alemania) y ULTRAIRE (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois),.

Los compuestos de la invención también se pueden formular para utilizar como polvos tópicos y aerosoles que pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles también pueden contener adicionalmente propelentes habituales, como los clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden hacer al disolver o dispersar el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también se pueden utilizar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar al proporcionar una membrana de control de velocidad o dispersar el compuesto en una matriz polimérica o gel. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas. Como se sabe en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticas. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Prescott (ed.), "Methods in Cell Biology", Volume XIV, Academic Press, New York, 1976, p. 33et seq

Las cantidades efectivas de los compuestos de la invención incluyen generalmente cualquier cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la actividad de PI3K mediante cualquiera de los ensayos descritos en el presente documento, mediante otros ensayos de actividad de PI3K conocidos por los expertos en la técnica, o al detectar una inhibición o alivio de los síntomas de cáncer. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del anfitrión tratado y el modo particular de administración. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para un paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la ruta de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad en particular que se encuentra en terapia. La cantidad terapéuticamente efectiva para una situación dada se puede determinar fácilmente mediante experimentación de rutina y está dentro de la habilidad y el juicio del clínico ordinario.

De acuerdo con los métodos de tratamiento de la presente divulgación, el crecimiento del tumor se reduce o previene en un paciente como un humano o un mamífero inferior al administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma sólida de la invención, en dichas cantidades y durante ese tiempo cuando sea necesario para lograr el resultado deseado. Por "cantidad terapéuticamente efectiva" de una forma sólida de la invención se entiende una cantidad suficiente del compuesto para tratar el crecimiento tumoral, en una relación razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico asistente dentro del alcance de un buen juicio médico. El nivel de dosis terapéuticamente efectiva específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; Y como factores bien conocidos en las artes médicas.

Para propósitos de la presente invención, una dosis terapéuticamente efectiva será generalmente una dosis diaria total administrada a un anfitrión en dosis únicas o divididas, por ejemplo, de 0.001 a 1000 mg/kg de peso corporal por día y más preferible de 1.0 a 30 mg/kg de peso corporal al día. Las composiciones de unidades de dosificación pueden contener dichas cantidades de submúltiplos de los mismos para completar la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 2000 mg del (de los) compuesto (s) de esta invención por día en dosis únicas o múltiples.

La frase “administración parenteral” como se utiliza en este documento significa modos de administración distintos a la administración enteral y tópica, generalmente por inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

Estos compuestos se pueden administrar a humanos y otros animales para terapia por cualquier ruta de administración adecuada, que incluye por vía oral, nasal, como por ejemplo, un spray, rectal, intravaginal, parenteral, intracisternal y tópico, como por polvos, ungüentos o gotas, incluso bucal y sublingual.

Las presentes preparaciones farmacéuticas que, si así se desea, pueden contener otras sustancias farmacológicamente activas, se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización, y contienen desde aproximadamente 1% hasta 100%, especialmente desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 20%, de la sustancia o sustancias activas.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar una forma sólida, preferiblemente cristalina como se describe en las reivindicaciones junto con por lo menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan kits que incluyen la forma sólida de las reivindicaciones. Los kits representativos incluyen una forma sólida de las presentes reivindicaciones y un prospecto u otro etiquetado que incluye instrucciones para tratar una enfermedad proliferativa celular al administrar una cantidad inhibitoria de PI3K del compuesto.

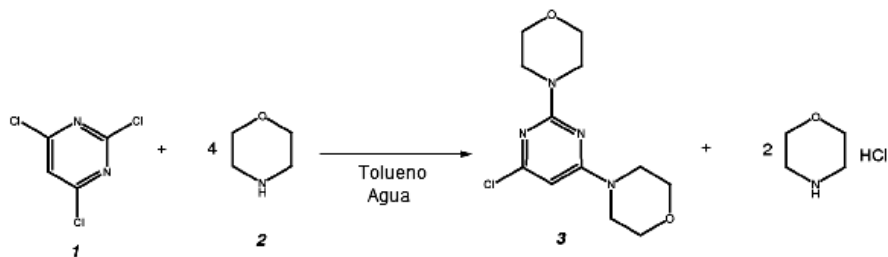
El término “kit”, como se utiliza en este documento, comprende un recipiente para contener las composiciones farmacéuticas y también puede incluir recipientes divididos, tales como una botella dividida o un paquete de lámina dividida. El recipiente puede tener cualquier diseño o forma convencional, como se conoce en la técnica, que está hecho de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una caja de papel o cartón, una botella o frasco de vidrio o plástico, una bolsa que se puede cerrar (por ejemplo, para conservar un “relleno” de comprimidos para colocarlos en un contenedor diferente), o un blíster con dosis individuales para extraerlo de acuerdo con un programa terapéutico. El contenedor empleado puede depender de la forma de dosificación exacta involucrada, por ejemplo, una caja de cartón convencional no se utilizaría generalmente para preservar una suspensión líquida. Es factible que más de un recipiente se pueda utilizar en un solo paquete para comercializar una forma de dosificación única. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en una botella que a su vez está contenida dentro de una caja.

Los kits de la presente invención también pueden comprender, además de la forma sólida de las reivindicaciones, uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales. Preferiblemente, el compuesto adicional es otro inhibidor de PI3K u otro compuesto útil para tratar el cáncer, la angiogénesis o el crecimiento de tumores. Los compuestos adicionales se pueden administrar en la misma forma de dosificación que el inhibidor de PI3K o en diferentes formas de dosificación. Asimismo, los compuestos adicionales se pueden administrar al mismo tiempo que el inhibidor de PI3K o en diferentes momentos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar el alcance de la misma. Se entiende que la invención no está limitada a las realizaciones establecidas en el presente documento, sino que abarca todas las formas de la misma que están dentro del alcance de la divulgación.

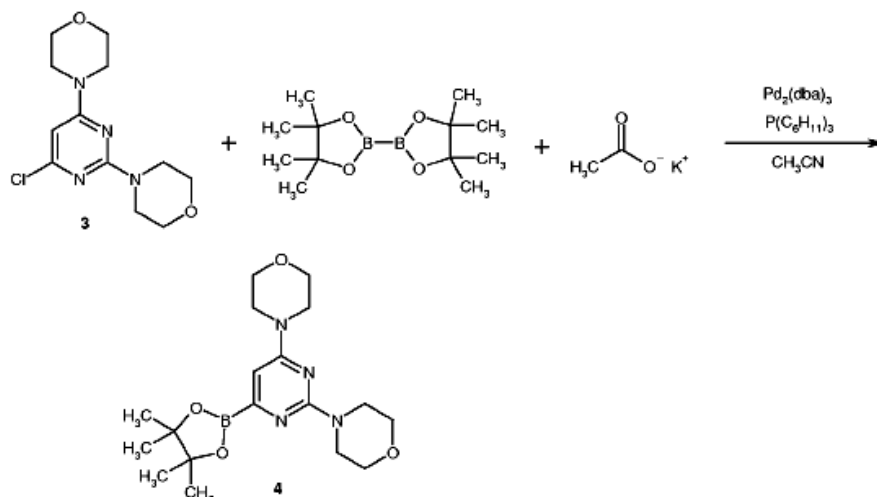
Ejemplo de Referencia 1: 4,4'-(6-Cloropirimidina-2,4-diil)di[morfolina] (3)



Preparar una solución de 22 g (0.12 mol) de 2,4,6-tricloropirimidina 1, en 95.2 g (110 mL) de tolueno y cargarla en el embudo de adición de 125 mL. Cargar un matraz de 4 cuellos de fondo redondo de 500 mL enjuagado con nitrógeno

que se equipa con un condensador, manta de calentamiento, par termoeléctrico, embudo de adición de 125 mL, agitador mecánico y entrada/salida de nitrógeno con 62.7 g (63 mL, 0.72 mol) de morfolina 2, 95.2 g (110 mL) de tolueno y 44 g (44 mL) de agua. Agregar la solución de tolueno de 1 a 10 minutos. Calentar la mezcla de reacción a $83 \pm 3^\circ\text{C}$. Agitar a $83 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 2 h. Verificar el progreso de la reacción. Enfriar a $30 \pm 3^\circ\text{C}$. Transferir la mezcla de 2 fases a un embudo separador de 1 L. Separar las fases. Lavar la fase orgánica (superior) dos veces con 200 mL (2 x 100 mL) de agua caliente (30°C). Separar las fases después de cada lavado. Transferir la fase orgánica (superior) de nuevo al matraz de reacción de 500 mL que se equipa con un condensador, manta de calentamiento, par termoeléctrico, embudo de adición de 125 mL, agitador mecánico y entrada/salida de nitrógeno. Agitar y agregar 50.0 mL de solución acuosa de ácido clorhídrico 10.0 N. Calentar la solución a $53 \pm 3^\circ\text{C}$ y agitar durante 12 - 18 h. Verificar el progreso de la reacción. Enfriar a $22 \pm 3^\circ\text{C}$. Transferir la mezcla de 2 fases a un embudo separador de 1 L. Separar las fases. Transferir la fase acuosa (inferior) a un matraz de 4 cuellos de fondo redondo de 500 mL equipado con un baño de enfriamiento, par termoeléctrico, embudo de adición, sonda de pH, agitador mecánico y entrada/salida de nitrógeno. Agitar y enfriar a $0 \pm 3^\circ\text{C}$. Agregar 85.0 g de 25% de solución de hidróxido de sodio acuosa mediante gotas durante 30 minutos, manteniendo una temperatura de tando de $10 \pm 10^\circ\text{C}$ a lo largo de la adición. Calentar a $20 \pm 3^\circ\text{C}$ y agitar durante 30 minutos. Aislar los sólidos mediante filtración de vacío. Lavar la torta con 3 x 100 mL de agua. Secar los sólidos (55°C , 30 mbar) durante 24 horas para producir 30.9 g (91.9% de rendimiento) de 3 como un sólido cristalino blanco.

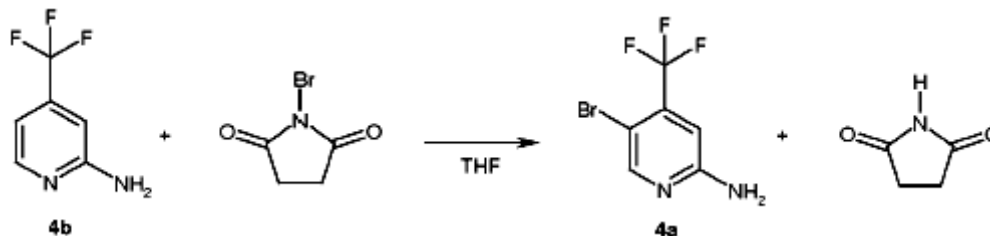
Ejemplo de Referencia 2: 4,4'-[6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2,4-diil]di[morfolina] (4)



Cargar un matraz de 4 cuellos de fondo redondo de 2 L enjuagado con nitrógeno que se equipa con un condensador, manta de calentamiento, par termoeléctrico, tapón de caucho, agitador mecánico y entrada/salida de nitrógeno con 100.0 g (0.351 mol) de 4,4'-[6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2,4-diil]di[morfolina] 3 y 943 g (1200 mL) de acetonitrilo. Agitar y calentar a $60 \pm 3^\circ\text{C}$. Mantener esta solución a $60 \pm 3^\circ\text{C}$ para cargar a la tanda. Cargar un reactor de 3 L enjuagado a nitrógeno que se equipa con un agitador superior, condensador, entrada/salida de nitrógeno y tapón de caucho con 115.9 g (0.457 mol) de bis(pinacolato)-diboro, 51.7 g (0.527 mol) de acetato de potasio, 12.9 g (0.014 mol) de tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0), 7.9 g (0.029 mol) de triciclohexilfosfina y 393 g (500 mL) de acetonitrilo. Agitar y calentar la suspensión a $84 \pm 3^\circ\text{C}$ (reflujo). Recolectar 100 mL de destilado. Transferir la solución de acetonitrilo 3 caliente a través de la bomba peristáltica al reactor de 3 L que contiene la mezcla de reacción durante 30 minutos y continuar recolectando el destilado. Lavar el matraz de 2 L y transferir las líneas con 79 g (100 mL) de acetonitrilo y transferir el lavado a la tanda. Mantener la destilación a $84 \pm 3^\circ\text{C}$ y recolectar 900 mL adicionales de destilado (volumen de tanda ~ 1100 mL). Verificar el progreso de la reacción 2 h desde el inicio de la adición de 3. Enfriar la mezcla de reacción a $70 \pm 3^\circ\text{C}$ y cargar 693 g (800 mL) de tolueno durante 1-2 min. La tanda se enfriará luego de la adición del tolueno. Enfriar adicionalmente la mezcla de reacción a $50 \pm 3^\circ\text{C}$. Cargar a un matraz de 1 L limpio, 347 g (400 mL) de tolueno y calentar a 50°C . Esto se utilizará como el lavado de torta. Filtrar la mezcla de reacción a través de una almohadilla de 15 g de Celita 545. Lavar la torta de filtro con el tolueno caliente (50°C) (400 mL) y recolectar este lavado de forma separada desde la tanda. Este lavado se cargará al residuo de destilación más adelante en el proceso. Transferir el filtrado de nuevo al reactor de 3 L. Concentrar la tanda (temperatura interna 25°C a 40°C , 50 mbar) hasta que se alcanza un volumen de tanda de 250 mL. Cargar el lavado de torta de tolueno mantenido en reserva (~400 mL) y continuar para concentrar la tanda (temperatura interna 37°C a 43°C , 50 mbar) hasta que se alcanza un volumen de tanda de 250 mL. Verificar para eliminación completa de acetonitrilo utilizando el Control de Dirección del Proceso descrito. Calentar a 50°C y agitar durante 15 min. Agregar 164 g (240 mL) de heptano durante 30 minutos manteniendo 50°C a lo largo de la adición. Agitar la suspensión resultante durante 1 h. Enfriar la suspensión a $23 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 1 h y mantener a esta temperatura durante por lo menos 1 h. Cubrir el embudo de filtración utilizado para aislamiento del producto con nitrógeno (para evitar la humedad) y filtrar rápidamente los sólidos. Lavar la torta de filtro dos veces con una mezcla de 22 g (25 mL) de

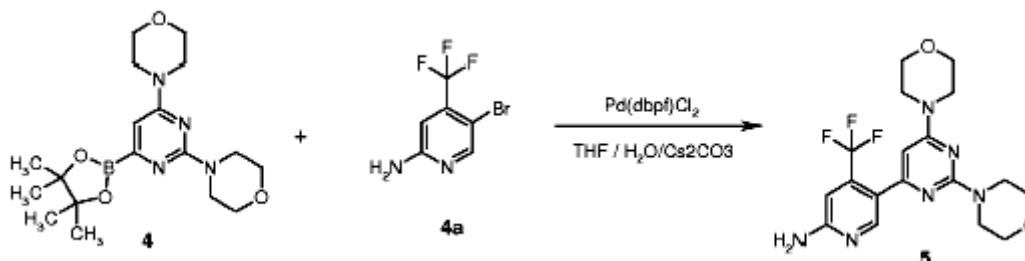
tolueno y 51 g (75 mL) de heptano. Secar los sólidos a 50°C, 35 mbar durante 16 h para producir 114.4 g (72.7% de rendimiento corregido) de 4 como un sólido arenoso, de color beige.

Ejemplo de Referencia 3: 5-Bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (4a)



Cargar un reactor de 3 L enjuagado a nitrógeno que se equipa con un agitador superior, condensador, entrada/salida de nitrógeno y tapón de caucho con 112.14 g (0.63 mol) de N-bromosuccinimida (NBS) y 645 g (725 mL) de tetrahidrofurano. Agitar y enfriar la suspensión a $-5 \pm 3^\circ\text{C}$. Cargar un matraz de 4 cuellos de fondo redondo de 1 L enjuagado con nitrógeno que se equipa con un par termoeléctrico, agitador mecánico y entrada/salida de nitrógeno con 97.26 g (0.6 mol) de 2-amino-4-(trifluorometil)piridina, 4b y 511 g (575 mL) de tetrahidrofurano. Agitar para disolver el 4b. Transferir la solución 4b al embudo de adición sobre el reactor y agregar la solución a la suspensión de NBS durante 2 h manteniendo una temperatura interna de $0 \pm 3^\circ\text{C}$ a lo largo de la adición. Enjuagar el matraz de 1 L y embudo de adición con 44 g (50 mL) de tetrahidrofurano y agregar el lavado a la mezcla de reacción. Calentar la solución a $20 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 30 minutos. Verificar por completitud de la reacción. Detener al cargar una solución de 24.6 g de pentahidrato de tiosulfato de sodio disuelto en 475 mL de agua durante 10 minutos, manteniendo una temperatura de tanda de $20 \pm 3^\circ\text{C}$ a lo largo de la adición. Agitar durante 1 h después de la detección. Concentrar (temperatura interna = 25°C , 50 mbar) para retirar tetrahidrofurano. Agregar 379 g (500 mL) de tert-butil metil éter. Agitar y calentar la solución/suspensión resultante a $30 \pm 3^\circ\text{C}$ y agitar durante 15 minutos. Separar las fases. Lavar el extracto cuatro veces con una solución de 32 g de cloruro de sodio disuelto en 768 g (768 mL) de agua (4 x 200 mL por lavado), separar las fases después de cada lavado. Finalmente, lavar el extracto con 150 g (150 mL) de agua. Separar las fases. Cargar 152 g (200 mL) de tert-butil metil éter. Concentrar parcialmente ($57 \pm 3^\circ\text{C}$) a un volumen de 350 mL. Enfriar a 50°C y agregar 265 g (350 mL) de tert-butil metil éter. Reanudar la concentración ($57 \pm 3^\circ\text{C}$) hasta que se alcanza un volumen de tanda de 350 mL. Enfriar a 50°C y agregar 265 g (350 mL) de tert-butil metil éter. De nuevo, reanudar la concentración ($57 \pm 3^\circ\text{C}$) hasta que se alcanza un volumen de tanda de 350 mL. Enfriar a 50°C y agregar 103 g (150 mL) de tert-butil metil éter para enjuagar el volumen de tanda a 500 mL. Cargar 1026 g (1500 mL) de heptano durante 15 minutos que mantienen $45 \pm 3^\circ\text{C}$ a lo largo de la adición. Aumentar lentamente el vacío y concentrar (temperatura interna = 40°C a 50°C) a un volumen de tanda de 1000 mL. Liberar el vacío y sembrar la tanda. Reanudar la destilación, aumentar adicionalmente el vacío (lentamente) y concentrar (temperatura interna = 25°C a 40°C) a un volumen de tanda de 500 mL. Agitar la suspensión resultante a 0°C durante 30 min. Filtrar los sólidos. Lavar la torta de filtro con 68 g (100 mL) de heptano frío (0°C) (que contiene 30 ppm de Octastat). Secar los sólidos (40°C , 50 mbar) durante 16 h para producir 109.8 g (78.0% de rendimiento) de 4a como un sólido naranja.

Ejemplo de Referencia 4: 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina (5)



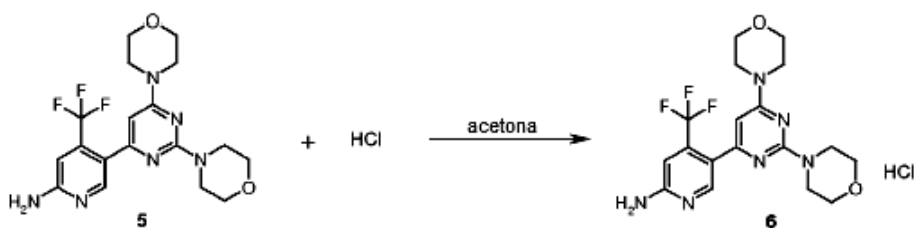
Cargar un matraz de 3 cuellos de fondo redondo de 500 mL que se equipa con un par termoeléctrico, agitador mecánico, entrada/salida de nitrógeno y baño de enfriamiento con 202.8 g (0.622 mol) de carbonato de cesio y 260 g (260 mL) de agua. Agitar y enfriar la solución resultante a $22 \pm 3^\circ\text{C}$. Transferir la solución al embudo de adición. Cargar un reactor de 3 L enjuagado a nitrógeno que se equipa con un agitador superior, condensador, sonda de pH, entrada/salida de nitrógeno y embudo de adición de 500 mL con 50.0 g (0.207 mol) de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina 4a, 190.9 g (0.456 mol) de 4,4'-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2,4-diil]di[morfolina] 4, 6.75 g (0.0103 mol) de bicloruro de 1,1'-bis(di-tert-butilfosfino) ferroceno paladio y 556 g (625 mL) de thf. Agitar la suspensión a $22 \pm 3^\circ\text{C}$. Agregar la solución de carbonato de cesio acuosa a través del embudo de adición a la suspensión durante 1 - 2 min. Agitar rápidamente (para asegurar buen mezclado), calentar a $45 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 15 min y mantener a esta temperatura durante por lo menos 30 minutos. Verificar por completitud de la

reacción. Enfriar a $22 \pm 3^\circ\text{C}$. Separar las fases. Concentrar parcialmente el THF (25°C , 90 mbar) a un volumen de 400 mL. Agregar 654 g (750 mL) de acetato de isopropilo, reanudar la destilación en vacío y concentrar a un volumen de 400 mL. Agregar 610 g (700 mL) de acetato de isopropilo, agitar y filtrar la solución turbia a través de una almohadilla de Celita de 25 g. Lavar el reactor y torta de filtro con 87 g (100 mL) de acetato de isopropilo y agregar el lavado a la tanda. Agregar 1 L de solución de N-acetil-L-cisteína 0.125 N y agitar a $60 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 1 h. Enfriar a $22 \pm 3^\circ\text{C}$ y drenar el lavado acuoso. Agregar 1 L de solución de N-acetil-L-cisteína acuosa 0.25 N a pH = 7 y agitar a $60 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 1 h. Enfriar a $22 \pm 3^\circ\text{C}$ y drenar el lavado acuoso. De nuevo, agregar 1 L de solución de N-acetil-L-cisteína acuosa 0.25 N a pH = 7 y agitar a $60 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 1 h. Enfriar a $22 \pm 3^\circ\text{C}$ y drenar el lavado acuoso. Cargar 34.5 g de gel de sílice funcionalizado con si-tiol y agitar la suspensión a $60 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 1 h. Enfriar a $22 \pm 3^\circ\text{C}$ y filtrar para retirar el gel de sílice. Agregar 1 L de solución de ácido clorhídrico acuosa 1 N y agitar durante 15 minutos. Separar las fases y retener la fase acuosa que ahora contiene producto. Extraer la fase orgánica de nuevo al agregar 500 mL de solución de HCl acuosa 1 N y agitar durante 15 minutos. Separar las fases y combinar los extractos acuosos. Ajustar el pH a 2.3 ± 0.2 mediante la adición de ~ 280 mL de solución de hidróxido de sodio acuosa 4N. Cargar 17.2 g de gel de sílice funcionalizado con si-tiol y agitar la suspensión a $50 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 1 h. Enfriar a $22 \pm 3^\circ\text{C}$ y filtrar para retirar el gel de sílice. Ajustar el pH a 5.0 ± 0.2 mediante la adición lenta de ~ 75 mL de solución de hidróxido de sodio acuosa 4N manteniendo una temperatura de tanda de $15 \pm 3^\circ\text{C}$. Agitar la suspensión durante por lo menos 16 h a $22 \pm 3^\circ\text{C}$ para permitir que el producto se solidifique completamente. Filtrar los sólidos y lavar la torta de filtro una vez con 250 g (250 mL) de agua. Secar los sólidos (50°C , 35 mbar) durante 16 h para obtener 75 g (89% de rendimiento) de 5 como un sólido color tostado. Siguiendo este procedimiento, el Compuesto 5 es la forma H_A de polimorfo hemihidrato del compuesto de la fórmula A.

Procedimiento alternativo:

Cargar un matraz de 3 cuellos de fondo redondo de 500 mL que se equipa con un par termoeléctrico, agitador mecánico, entrada/salida de nitrógeno y baño de enfriamiento con 202.8 g (0.622 mol) de carbonato de cesio y 260 g (260 mL) de agua. Agitar y enfriar la solución resultante a $22 \pm 3^\circ\text{C}$. Transferir la solución al embudo de adición. Cargar un reactor de 3 L enjuagado a nitrógeno que se equipa con un agitador superior, condensador, sonda de pH, entrada/salida de nitrógeno y embudo de adición de 500 mL con 50.0 g (0.207 mol) de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina 4a, 190.9 g (0.456 mol) de 4,4'-[6(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 dioxaborolan-2il)pirimidina-2,4-diil]di[morfolina] 4, 6.75 g (0.0103 mol) de dicloruro de 1,1'-bis(di-tert-butilfosfino) ferroceno paladio y 556 g (625 mL) de tetrahidrofurano. Agitar la suspensión a $22 \pm 3^\circ\text{C}$. Agregar la solución de carbonato de cesio acuosa a través del embudo de adición a la suspensión durante 1-2 min. Agitar rápidamente (para asegurar buen mezclado), calentar a $45 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 15 min y mantener a esta temperatura durante por lo menos 30 minutos. Verificar por completitud de la reacción. Enfriar a $22 \pm 3^\circ\text{C}$. Separar las fases. Concentrar parcialmente el THF (25°C , 90 mbar) a un volumen de 400 mL. Agregar 654 g (750 mL) de acetato de isopropilo, reanudar la destilación en vacío y concentrar a un volumen de 400 mL. Agregar 610 g (700 mL) de acetato de isopropilo, agitar y filtrar la solución turbia a través de una almohadilla de Celita de 25 g. Lavar el reactor y torta de filtro con 87 g (100 mL) de acetato de isopropilo y agregar el lavado a la tanda. Agregar 1 L de solución de N-acetil-L-cisteína 0.125 N y agitar a $60 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 1 h. Enfriar a $22 \pm 3^\circ\text{C}$ y drenar el lavado acuoso. Agregar 1 L de solución de N-acetil-L-cisteína acuosa 0.125 N a pH = 7 y agitar a $60 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 1 h. Enfriar a $22 \pm 3^\circ\text{C}$ y drenar el lavado acuoso. De nuevo, agregar 1 L de solución de N-acetil-L-cisteína acuosa 0.125 N a pH = 7 y agitar a $60 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 1 h. Enfriar a $22 \pm 3^\circ\text{C}$ y drenar el lavado acuoso. Cargar 34.5 g de gel de sílice funcionalizado con si-tiol y agitar la suspensión a $60 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 1 h. Enfriar a $22 \pm 3^\circ\text{C}$ y filtrar para retirar el gel de sílice. Agregar 1 L de solución de ácido clorhídrico acuosa 1 N y agitar durante 15 minutos. Separar las fases y retener la fase acuosa que ahora contiene producto. Extraer la fase orgánica de nuevo al agregar 500 mL de solución de ácido clorhídrico acuosa 1 N y agitar durante 15 minutos. Separar las fases y combinar los extractos acuosos. Ajustar el pH a 2.3 ± 0.2 mediante la adición de ~ 280 mL de solución de hidróxido de sodio acuosa 4N. Cargar 17.2 g de gel de sílice funcionalizado con si-tiol y agitar la suspensión a $50 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 1 h. Enfriar a $22 \pm 3^\circ\text{C}$ y filtrar para retirar el gel de sílice. Ajustar el pH a 5.0 ± 0.2 mediante la adición lenta de ~ 75 mL de solución de hidróxido de sodio acuosa 4N manteniendo una temperatura de tanda de $15 \pm 3^\circ\text{C}$. Agitar la suspensión durante por lo menos 16 h a $22 \pm 3^\circ\text{C}$ para permitir que el producto se solidifique completamente. Filtrar los sólidos y lavar la torta de filtro una vez con 250 g (250 mL) de agua. Secar los sólidos (50°C , 35 mbar) durante 16 h para obtener 75 g (89% de rendimiento) de 5 como un sólido color tostado. Siguiendo este procedimiento, el Compuesto 5 es la forma H_A de polimorfo hemihidrato del compuesto de la fórmula A.

Ejemplo 5: monoclorhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (6)



Cargar un reactor de 3 L enjuagado a nitrógeno que se equipa con un agitador superior, condensador, entrada/salida de nitrógeno y embudo de adición de 500 mL con 51.3 g (0.125 mol, 1 eq.) de 5 y 247 g (312 mL) de acetona. Agitar la suspensión a 25°C durante 15 minutos. Filtrar a través de Celita (2-5 g). Lavar el reactor y torta de filtro con 30 g (37 mL) de acetona y combinar el lavado con el filtrado. Enjuagar el reactor con metanol y secarlo con calentamiento y vacío. Enfriar el reactor y recargar el filtrado. Calentar la solución a 50°C. Agregar una solución de 25.7 mL (0.125 mol, 1.03 eq.) de cloruro de hidrógeno 5 N en isopropanol y 198 g (250 mL) de acetona durante 2 h. Sembrar después de que se ha agregado la solución de ácido al 5% (aproximadamente 25 mL). Mantener la temperatura durante 15 min. Enfriar a 10°C y filtrar los sólidos. Lavar la torta de filtro con 47 g (60 mL) de acetona y secar los sólidos a 50°C, 35 mbar durante 16 h para producir 49.4 g (88.1% de rendimiento) de 6 como un sólido amarillo, cristalino. Siguiendo este procedimiento, el Compuesto 6 es la Forma A de polimorfo de la sal de monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A.

Ejemplo de Referencia 6: monoclóhidrato de monohidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina

Cargar un reactor de 2 L enjuagado con nitrógeno que se equipa con un agitador superior, condensador, entrada/salida de nitrógeno y embudo de adición de 500 mL con 82.08 g (0.20 mol, 1 eq.) de 5 y 792 g (1.0 L) de acetona. Agitar la suspensión a 25°C durante 15 minutos. Agregar una solución de 34.3 mL (0.206 mol, 1.03 eq.) de cloruro de hidrógeno 6 N en agua. Agregar 3 mg de semilla. Formar sólidos. Agregar 20 mL de agua. Calentar la tanga a reflujo (55-56°C) y mantener a reflujo durante 15 minutos. Enfriar a 20°C durante 1.5 h. Enfriar a 5°C durante 1 h y filtrar los sólidos. Lavar la torta de filtro con 80 mL de acetona al 5°C y secar los sólidos a 40°C, 35 mbar durante 16 h para producir 70.4 g (75.7% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo, cristalino. Siguiendo este procedimiento, el compuesto resultante es el monohidrato de la sal de monoclóhidrato (Forma Ha de polimorfo) del compuesto de la fórmula A.

Ejemplo de Referencia 10: Forma A de polimorfo de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2- amina

Se equilibra 40 mg de 5 del Ejemplo 4 en 0.5 mL de acetonitrilo en un frasco a 25°C ± 0.1 durante 24 horas de tiempo de equilibrio (con agitación constante). Los sólidos resultantes se recolectan mediante filtración, se secan al aire para retirar el solvente en exceso residual y luego se analizan mediante difracción en polvo de rayos X para proporcionar Forma A de polimorfo anhidra del compuesto de la fórmula A.

Ejemplo de Referencia 11: Forma B de polimorfo de monoclóhidrato 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2- amina

40 mg de monoclóhidrato de monohidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina del Ejemplo 6 se equilibra en 0.5 mL de etanol en un frasco a 25°C ± 0.1 durante 3 semanas de tiempo de equilibrio (con agitación constante). Los sólidos resultantes se recolectan mediante filtración, se secan al aire para retirar el solvente en exceso residual y luego se analizan mediante difracción en polvo de rayos X para proporcionar Forma B de polimorfo anhidra de la sal de monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A.

Ejemplo de Referencia 12: Forma S_A de Polimorfo de monoclóhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina

40 mg de monoclóhidrato de monohidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina del Ejemplo 6 se equilibra en 0.5 mL acetonitrilo en un frasco a 25°C + 0.1 durante 3 días de tiempo de equilibrio (con agitación constante). Los sólidos resultantes se recolectan mediante filtración, se secan al aire para retirar el solvente en exceso residual y luego se analizan mediante difracción en polvo de rayos X para proporcionar Forma S_A de Polimorfo de la sal de monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A.

Ejemplo de Referencia 13: Forma S_B de Polimorfo de monoclóhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina

40 mg de monoclóhidrato de monohidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina del Ejemplo 6 se equilibra en 0.4 mL de metanol en un frasco a 25°C + 0.1 durante 24 horas de tiempo de equilibrio (con agitación constante). La solución se evapora hasta secado mediante flujo de nitrógeno a temperatura ambiente. El sólido resultante se recolecta antes de completar el secado y se examina mediante difracción en polvo de rayos X para proporcionar la Forma S_B de Polimorfo de la sal de monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A.

Ejemplo de Referencia 14: Forma S_C de Polimorfo de monoclóhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina

40 mg de monoclóhidrato de monohidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina del Ejemplo 6 se equilibra en 0.5 mL acetato de isopropilo en un frasco a 25°C ± 0.1 durante 24 horas de tiempo de equilibrio (con agitación constante). Los sólidos resultantes se recolectan mediante filtración, se secan al aire para

retirar el solvente en exceso residual y luego se analizan mediante difracción en polvo de rayos X para proporcionar la Forma Sc de Polimorfo de la sal de monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A.

Ejemplo de Referencia 15: Forma S_D de Polimorfo de monoclóhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina

40 mg de 6 del Ejemplo 5 se agita en una solución que tiene etanol y agua en una relación 1:1 o una solución que tiene acetonitrilo y agua en una relación 1:1 en un frasco a 25°C + 0.1 durante 24 horas de tiempo de equilibrio (con agitación constante). Los sólidos resultantes se recolectan mediante filtración para proporcionar Forma S_D de Polimorfo de la sal de monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A.

Ejemplo de Referencia 16: Forma S_E de Polimorfo de monoclóhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina

40 mg de 6 del Ejemplo 5 se agita en una solución que tiene acetona y agua en una relación 1:1 en un frasco a 25°C + 0.1 durante 24 horas de tiempo de equilibrio (con agitación constante). Los sólidos resultantes se recolectan mediante filtración para proporcionar Forma S_E de Polimorfo de la sal de monoclóhidrato del compuesto de la fórmula A.

Tablas

Tabla 1. Lista de los picos más significativos de la Figura 4 (forma H_A de polimorfo de hemihidrato)

2-Theta en grados	Intensidad en %
7.7	66
9.0	40
10.0	42
11.1	52
12.5	49
13.7	44
15.5	80
16.0	49
16.7	76
17.3	49
18.1	41
18.7	96
19.2	100
19.9	48
20.8	39
21.4	35
22.0	64
22.9	56
23.2	40
24.2	62
24.5	53
25.4	47
27.5	44
27.5	44

Tabla 2. Lista de los picos más significativos de la Figura 5 (Forma A de polimorfo anhidra)

2-Theta en grados	Intensidad en %
7.4	15.3
10.2	93.1
10.8	18.6
12.0	19
14.8	100
16.5	16.2
17.4	90.1
19.3	20

21.1	33.5
21.8	41.8
22.3	13.5
23.4	16.9
23.9	23.3
24.3	27.1
25.0	13.5

Tabla 3. Lista de los picos más significativos de la Figura 6 (forma Ha de polimorfo de clorhidrato)

2-Theta en grados	Intensidad en %
7.2	31
9.3	100
14.5	12
15.8	96
18.6	47
21.2	15
22.2	15
23.7	18
24.7	14
25.8	16

5

Tabla 4. Lista de los picos más significativos de la Figura 7 (Forma A de polimorfo de clorhidrato)

2-Theta en grados	Intensidad en %
8.8	58
9.9	100
12.8	50
14.0	40
14.9	37
15.4	33
18.0	87
18.8	54
20.0	87
20.7	76
22.5	38
23.9	59
24.3	58
25.0	66
27.5	48
29.1	36
31.3	39

Tabla 5. Lista de los picos más significativos de la Figura 8 (forma B de polimorfo de clorhidrato)

2-Theta en grados	Intensidad en %
8.3	29
11.7	59
12.3	35
14.6	32
16.7	87
17.3	30
18.3	88
18.7	100
19.7	33
20.1	91
21.1	29
21.8	100
23.5	41
23.9	56

2-Theta en grados	Intensidad en %
24.8	68
25.1	69
26.8	59
29.5	42

Tabla 6. Lista de los picos más significativos de la Figura 9 (forma S_A de polimorfo)

2-Theta en grados	Intensidad en %
7.6	37
14.8	70
15.2	98
16.6	100
17.7	55
19.0	62
20.1	54
21.2	27
22.4	78
23.4	35
23.8	70
24.1	57
26.3	54
27.3	46
28.4	97
29.7	36
30.7	40

Tabla 7 Lista de los picos más significativos de la Figura 10 (forma S_B de polimorfo)

2-Theta en grados	Intensidad en %
6.6	31
8.2	31
9.6	19
13.2	21
13.8	22
14.8	28
16.3	21
17.2	31
17.5	51
19.2	23
19.8	100
20.4	19
23.5	39
25.1	19

5

Tabla 8 Lista de los picos más significativos de la Figura 11 (forma S_C de polimorfo)

2-Theta en grados	Intensidad en %
8.8	19
9.4	24
9.9	75
12.3	18
12.8	25
14.0	21
14.9	32
15.8	37
18.0	38
18.8	34
20.0	100
20.7	31
21.1	20
24.0	23
25.1	26
27.5	26
31.4	22

2-Theta en grados	Intensidad en %
24.3	19

Tabla 9 Lista de los picos más significativos de la Figura 12 (forma S_D de polimorfo)

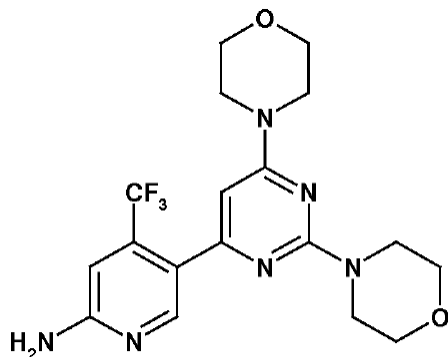
2-Theta en grados	Intensidad en %
4.3	39
6.6	95
7.4	42
8.1	90
9.6	54
13.8	35
14.8	59
16.4	31
17.6	88
19.7	66
20.0	66
20.5	36
22.0	45
22.9	62
23.5	100
25.2	40
25.7	35

Tabla 10 Lista de los picos más significativos de la Figura 13 (forma S_E de polimorfo)

2-Theta en grados	Intensidad en %
4.3	91
4.9	42
6.9	67
7.3	83
8.6	39
8.8	39
9.9	91
11.9	47
12.7	40
13.9	34
14.7	63
17.6	100
18.1	61
18.8	39
19.4	45
19.8	66
20.6	54
22.0	40
22.9	46
23.5	47

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de la sal de monoclórhidrato del compuesto de la fórmula A



(A),

que es la Forma A de polimorfo, y en la que la forma muestra sobre la difracción de rayos X un pico en un ángulo de difracción 2theta de $9.9^\circ \pm 0.3^\circ$ y $20.0^\circ \pm 0.3^\circ$.

2. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que en la que la forma muestra sobre la difracción de rayos X un pico en un ángulo de difracción 2theta de $9.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $20.0^\circ \pm 0.3^\circ$, $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$, $20.7^\circ \pm 0.3^\circ$, $8.8^\circ \pm 0.3^\circ$, y $25.0^\circ \pm 0.3^\circ$.

3. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la forma muestra sobre la difracción de rayos X un pico en un ángulo de difracción 2theta de $8.8^\circ \pm 0.3^\circ$, $9.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $12.8^\circ \pm 0.3^\circ$, $14.0^\circ \pm 0.3^\circ$, $14.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $15.4^\circ \pm 0.3^\circ$, $18.0^\circ \pm 0.3^\circ$, $18.8^\circ \pm 0.3^\circ$, $20.0^\circ \pm 0.3^\circ$, $20.7^\circ \pm 0.3^\circ$, $22.5^\circ \pm 0.3^\circ$, $23.9^\circ \pm 0.3^\circ$, $24.3^\circ \pm 0.3^\circ$, $25.0^\circ \pm 0.3^\circ$, $27.5^\circ \pm 0.3^\circ$, $29.1^\circ \pm 0.3^\circ$, y $31.3^\circ \pm 0.3^\circ$.

4. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 que muestra un diagrama de difracción de rayos X sustancialmente como se representa en la Figura 7.

5. Una forma cristalina, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que está presente en forma esencialmente pura, caracterizada porque por lo menos 90 por ciento en peso de los cristales están en la forma de cristal especificada.

6. Una forma cristalina, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que está presente en forma esencialmente pura, caracterizada porque por lo menos 95 por ciento en peso de los cristales están en la forma de cristal especificada.

7. Una forma cristalina, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la forma exhibe una absorción de humedad máxima de menos de 0.1% a 25°C y hasta 92% de humedad relativa.

8. Una composición farmacéutica que comprende una forma sólida de la sal de monoclórhidrato del compuesto de la fórmula A, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y opcionalmente por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

9. Una forma cristalina de la sal de monoclórhidrato del compuesto de la fórmula A, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa seleccionada de un tumor benigno o maligno, carcinoma del cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina o tiroides, sarcoma, glioblastomas, mieloma múltiple o cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal o un tumor de cabeza y cuello, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, linfomas, un carcinoma mamario o una leucemia, síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, síndrome de Bannayan-Zonana, y enfermedades en las que la ruta PI3K/PKB se activa de forma aberrante.

10. El uso de una forma cristalina de la sal de monoclórhidrato del compuesto de la fórmula A, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa de acuerdo con la reivindicación 9.

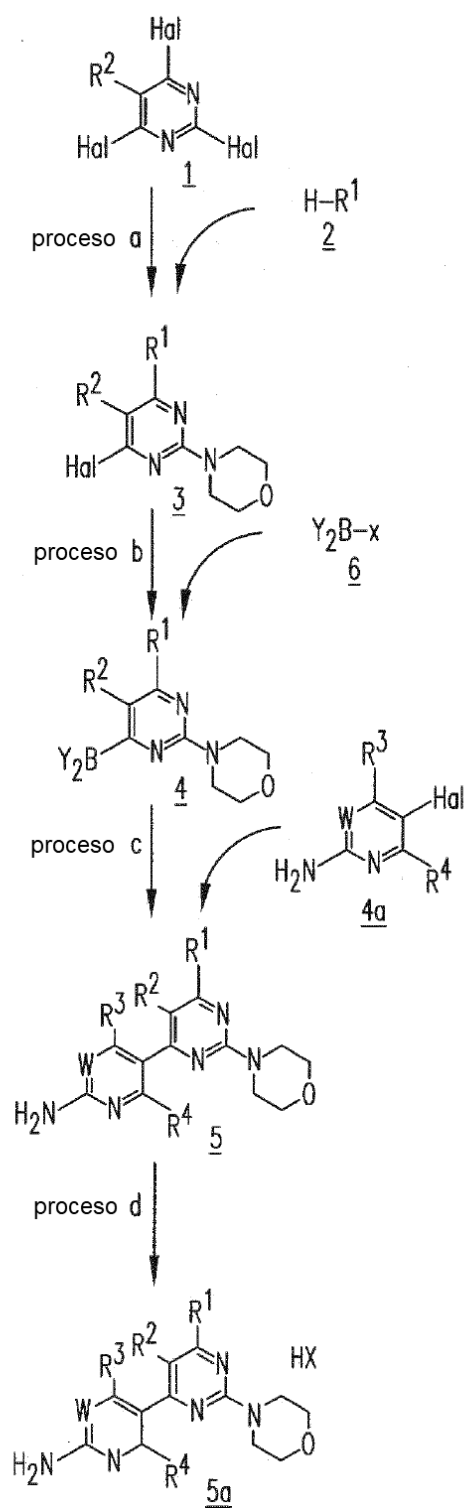


FIG.1

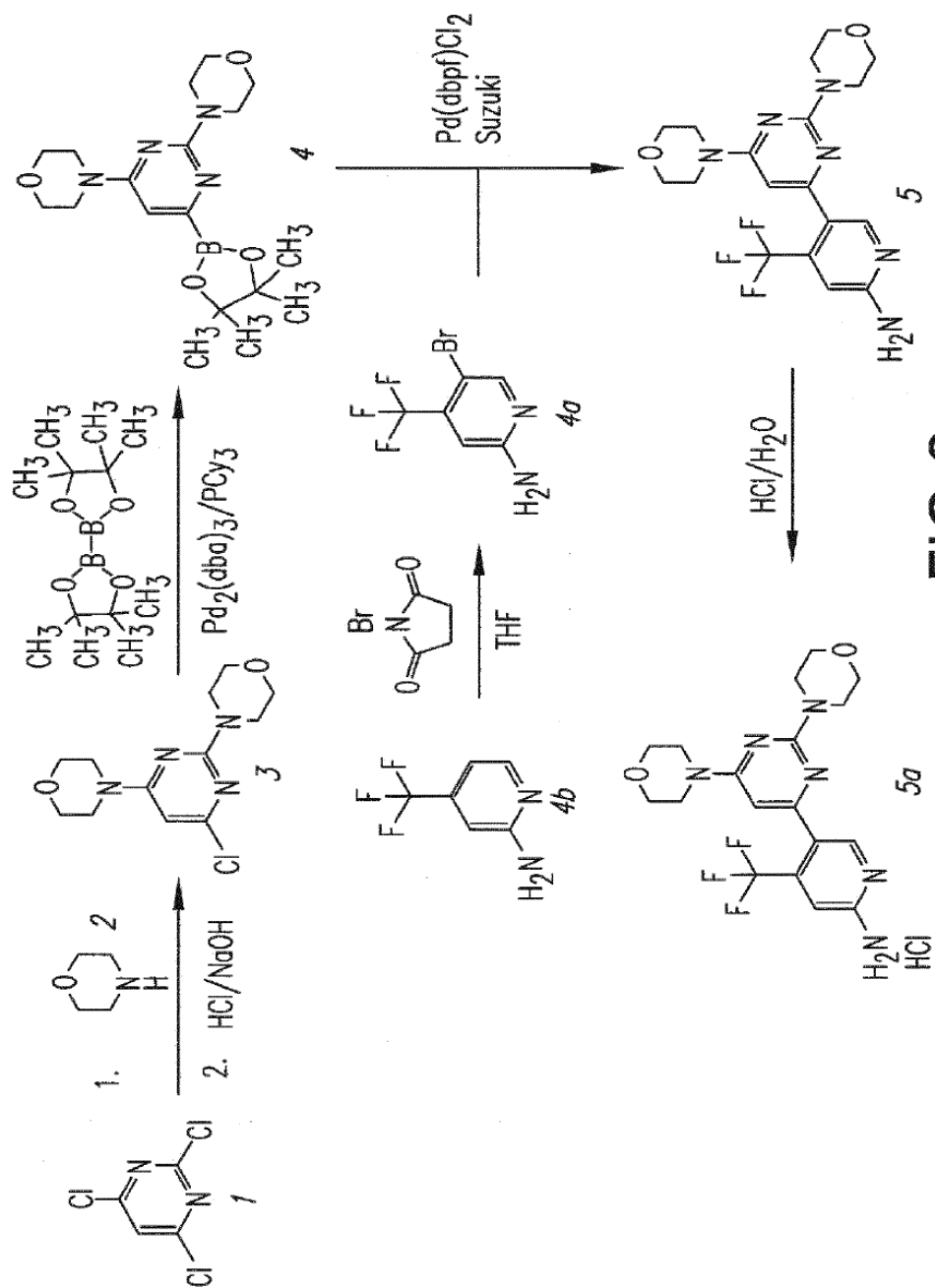


FIG.2

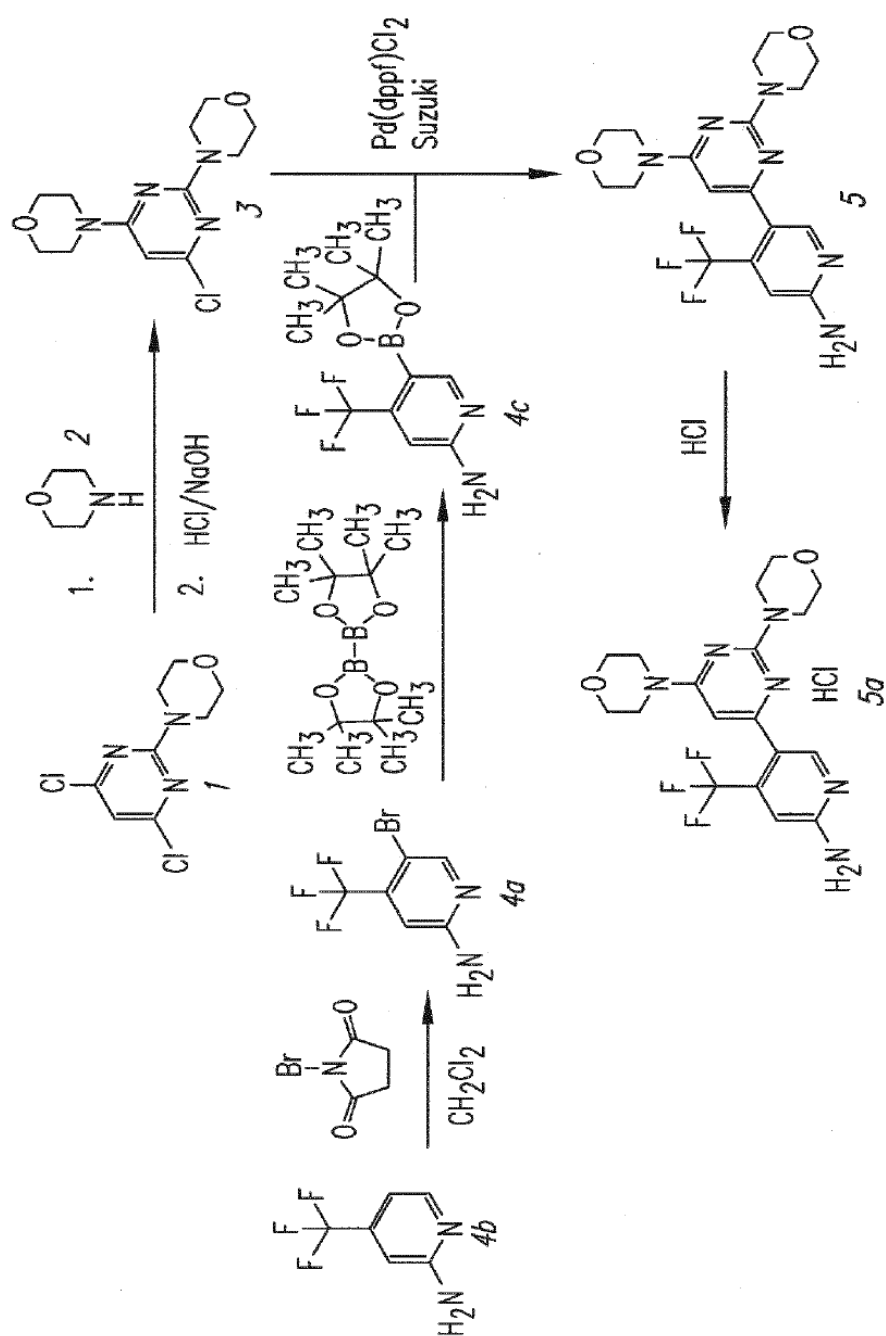


FIG.3

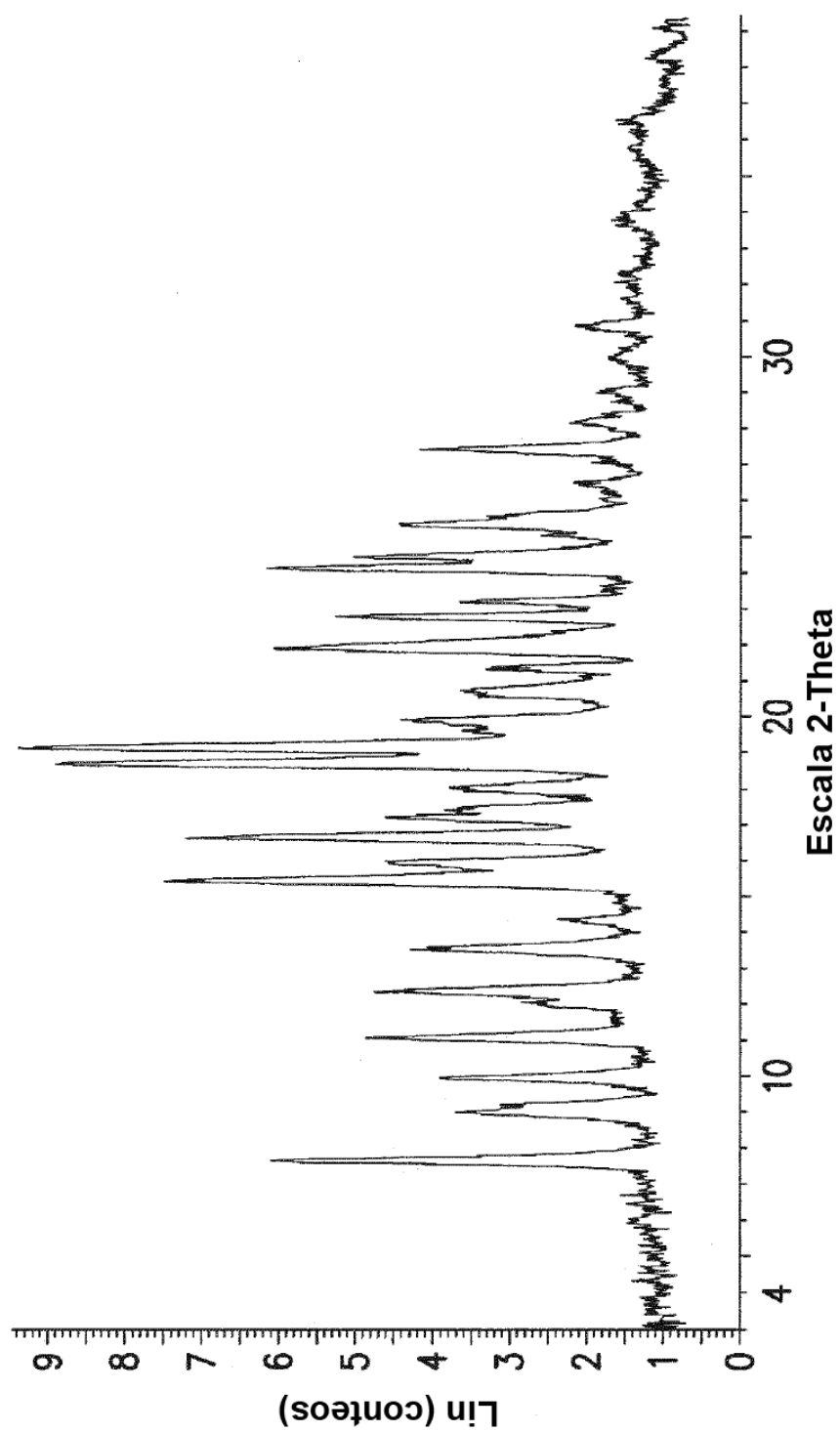


FIG.4

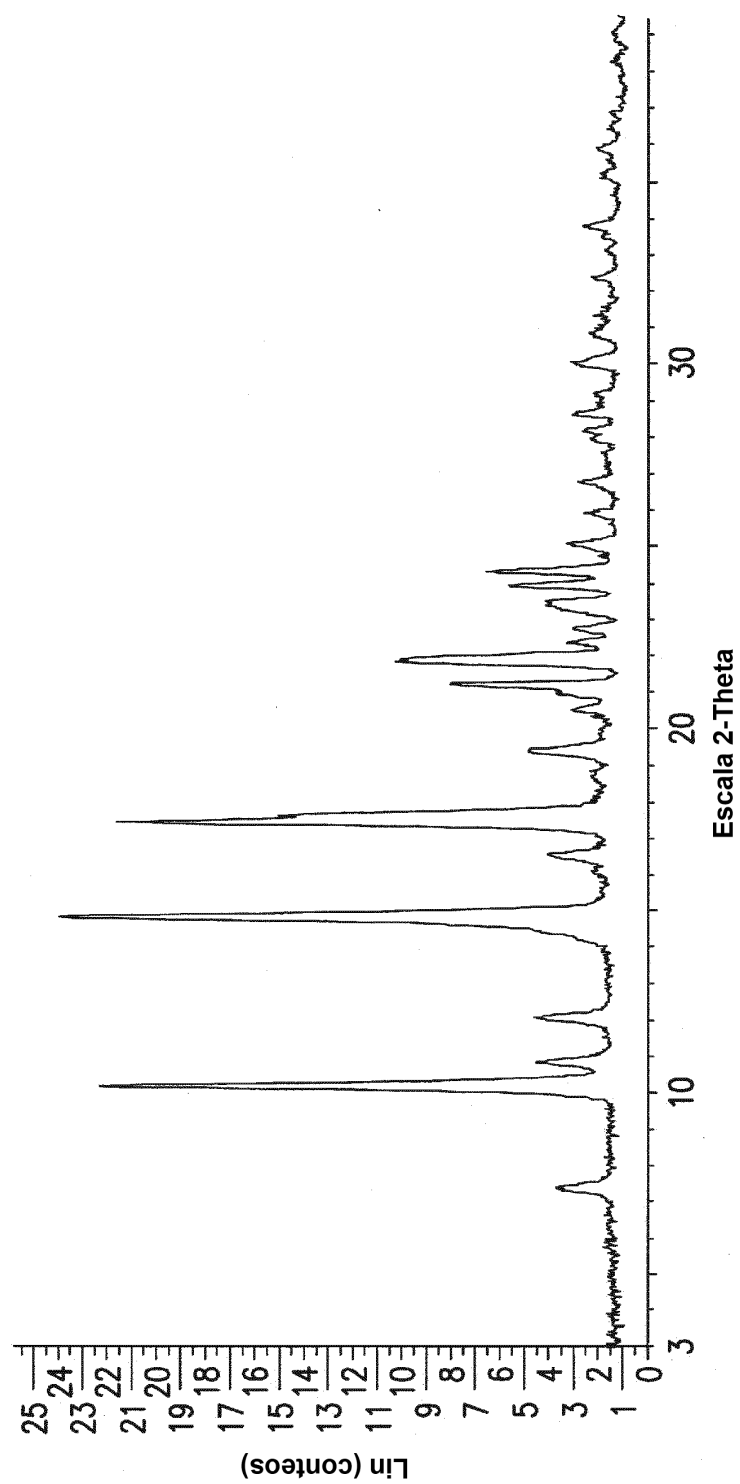


FIG. 5

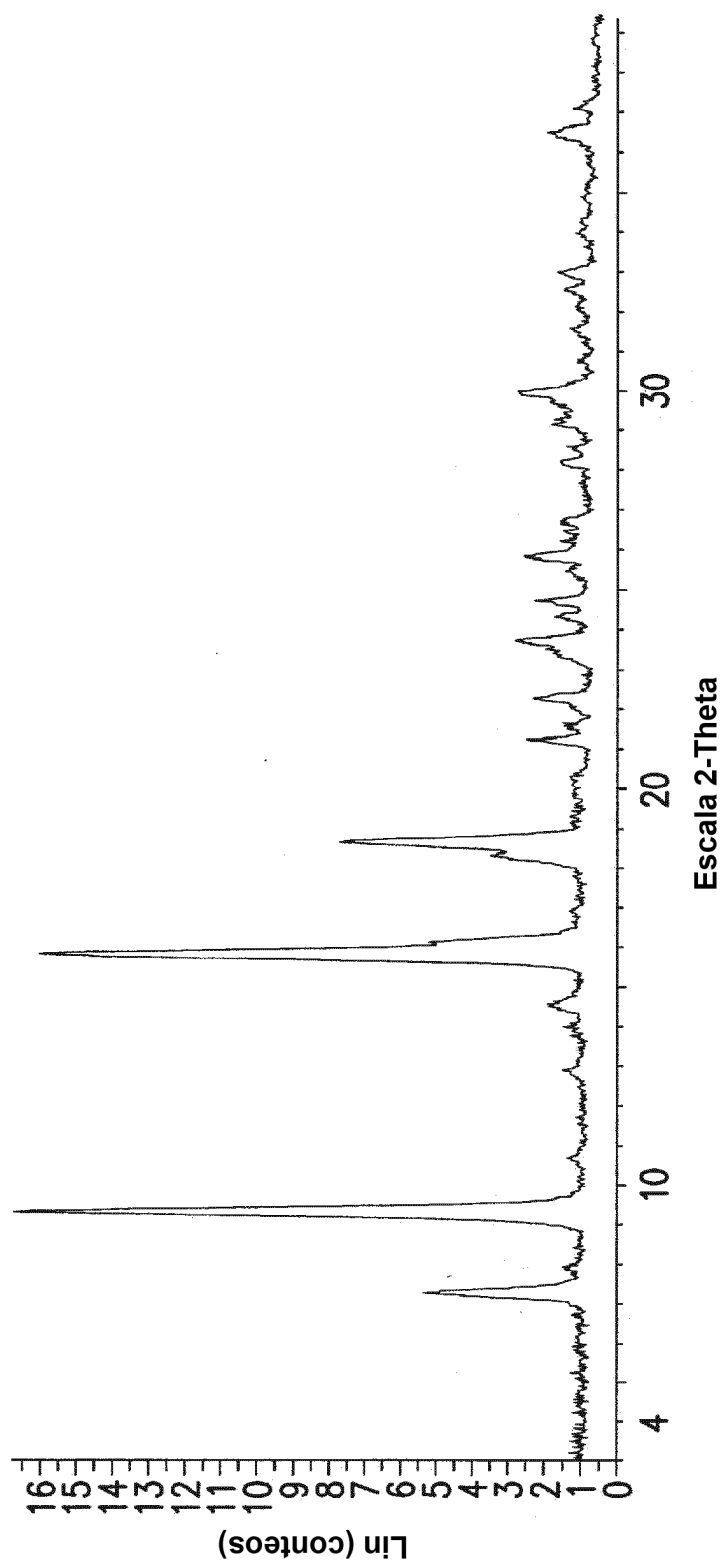


FIG.6

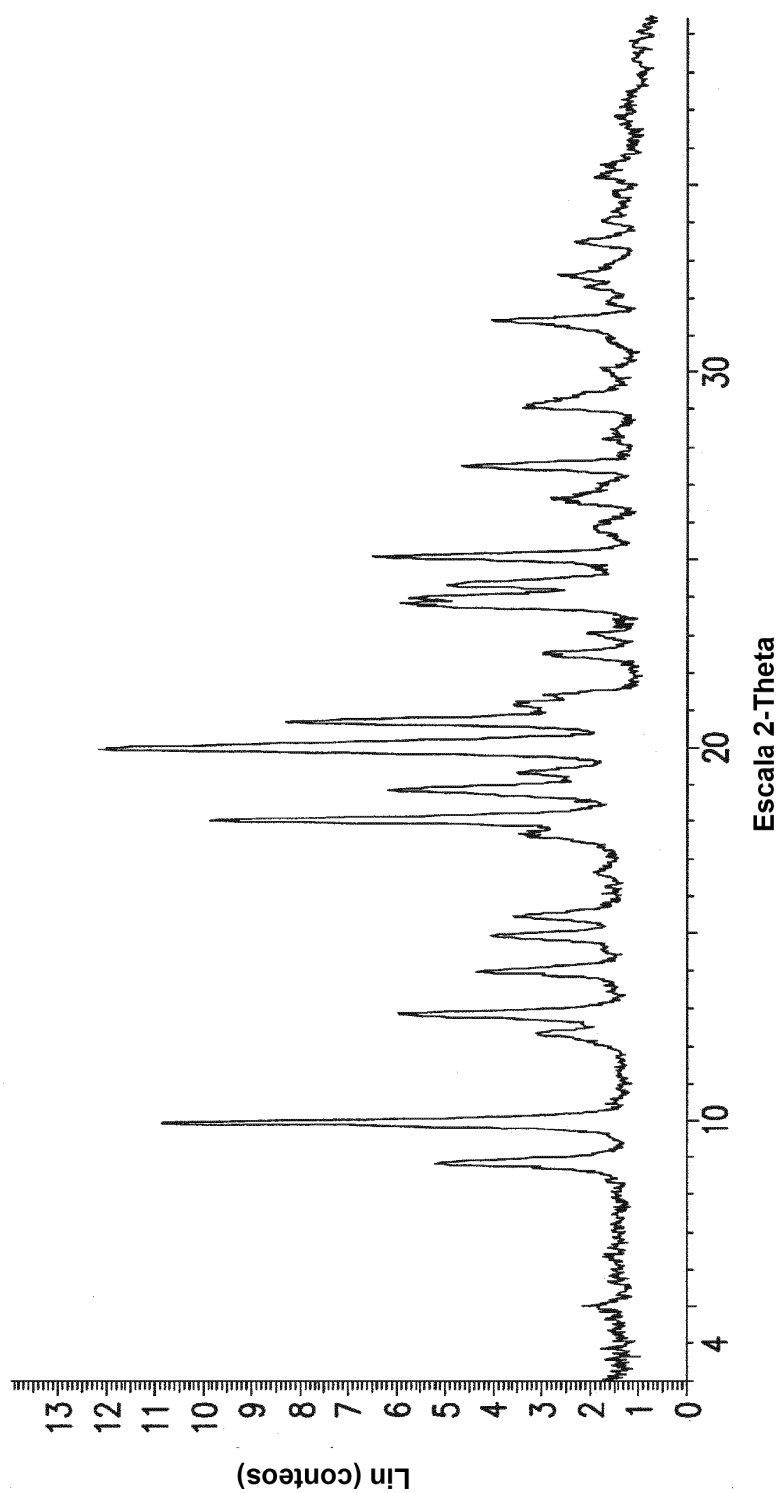
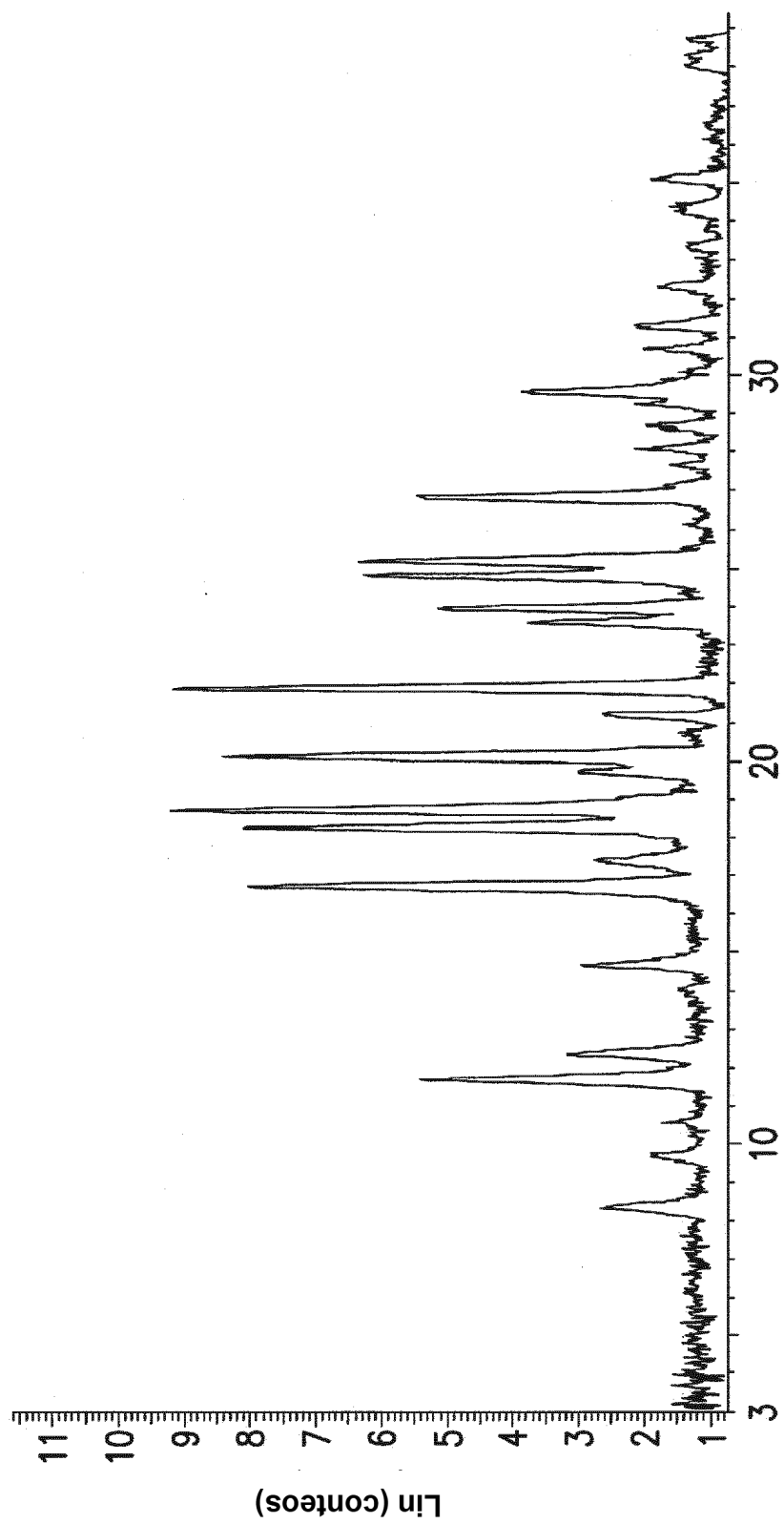


FIG. 7



Escala 2-Theta

FIG.8

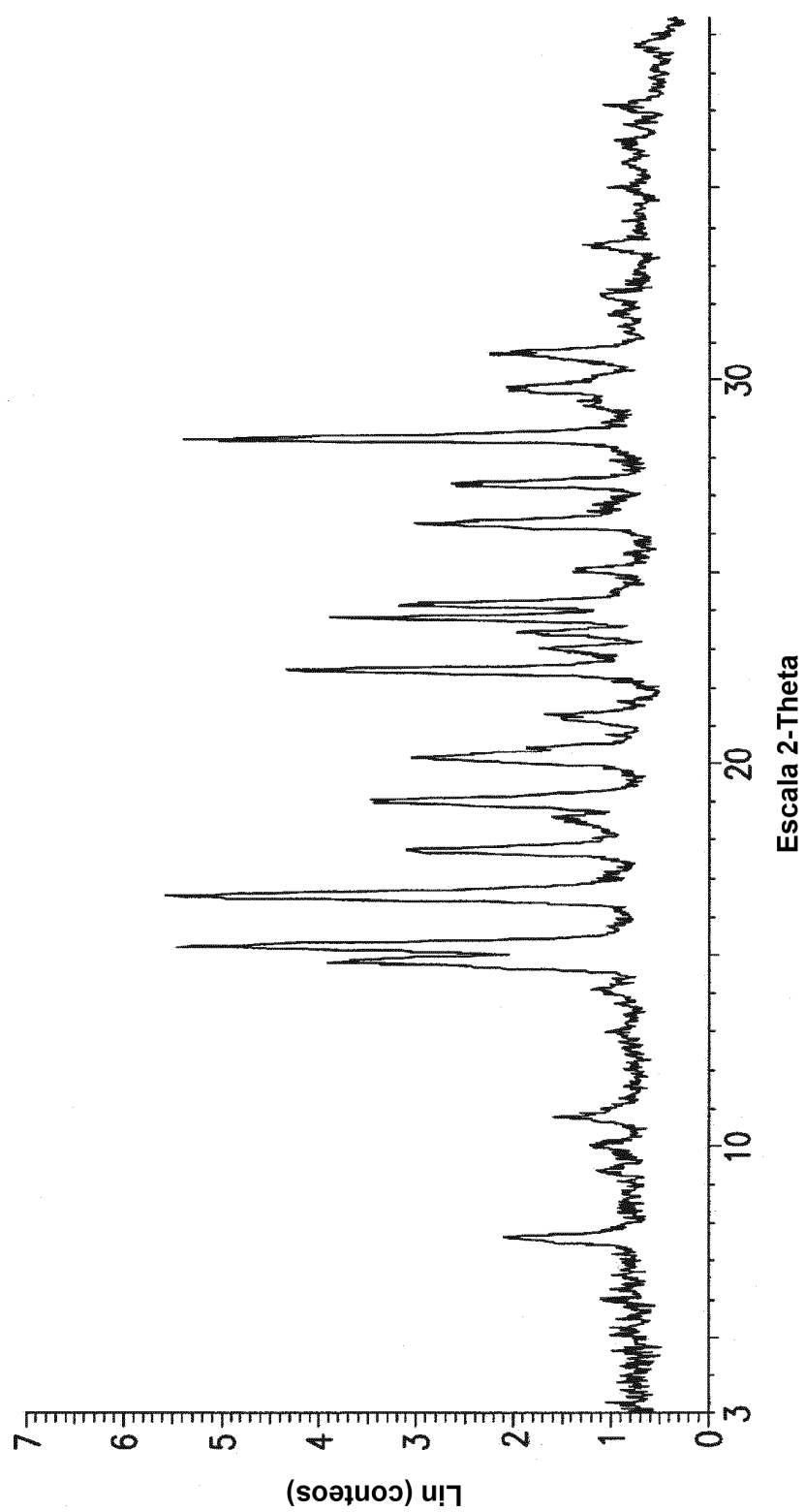


FIG.9

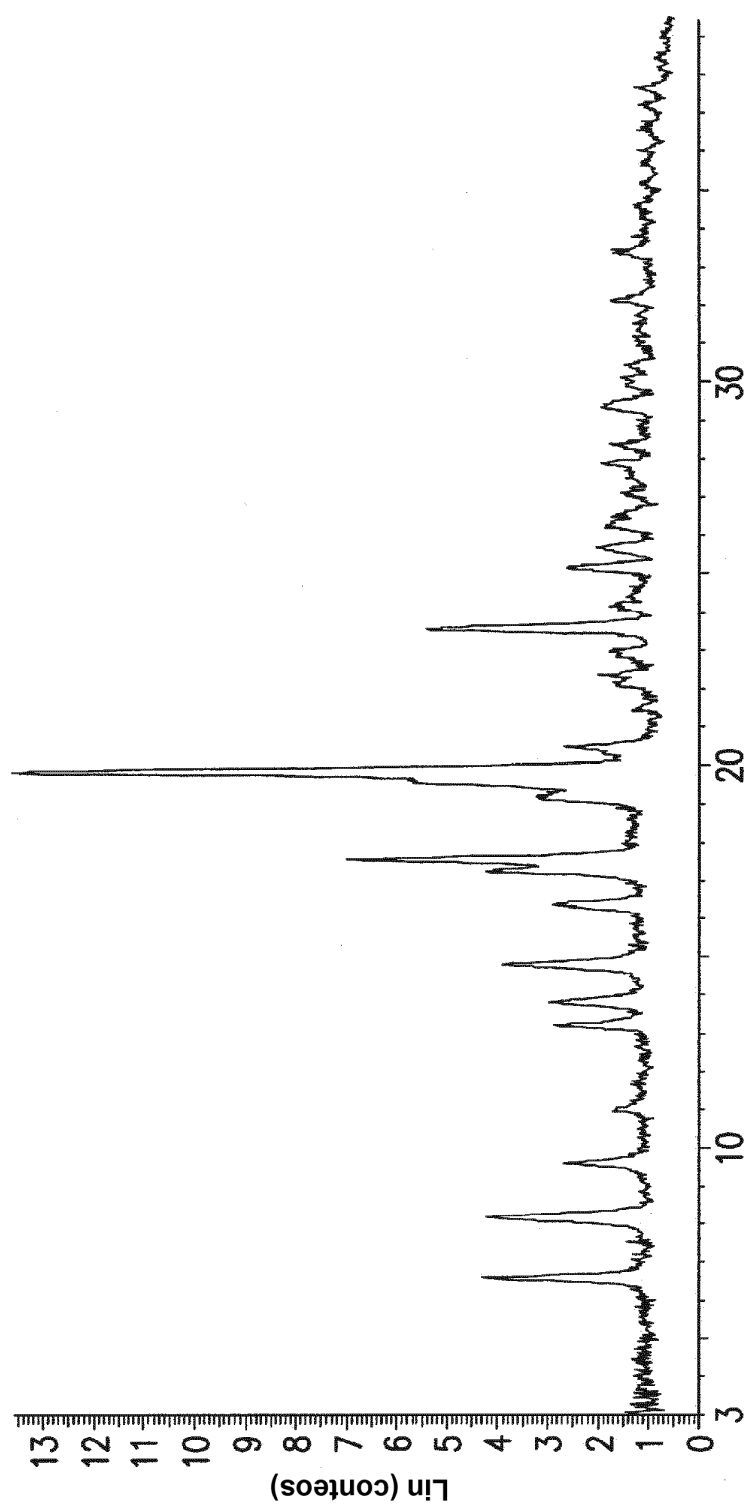
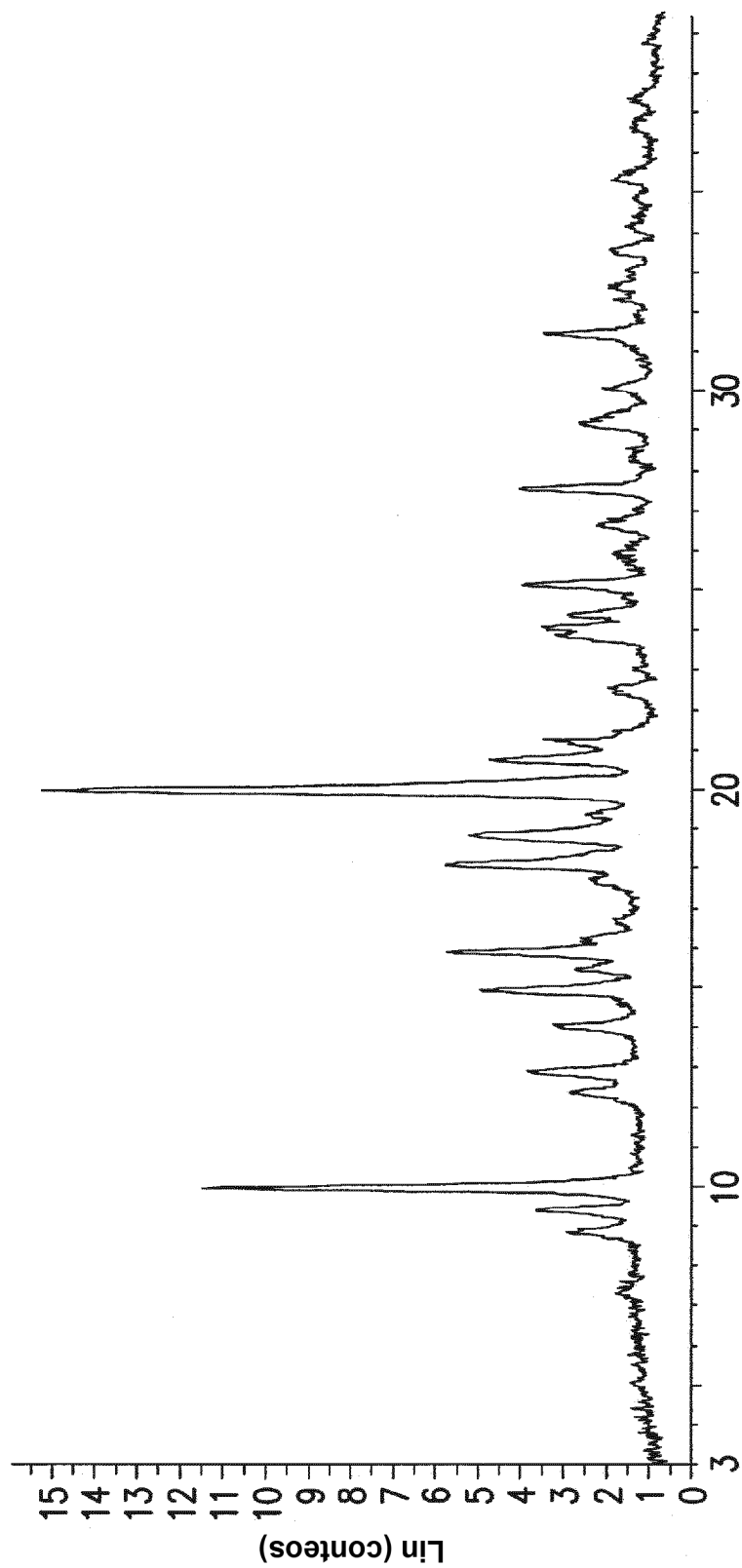
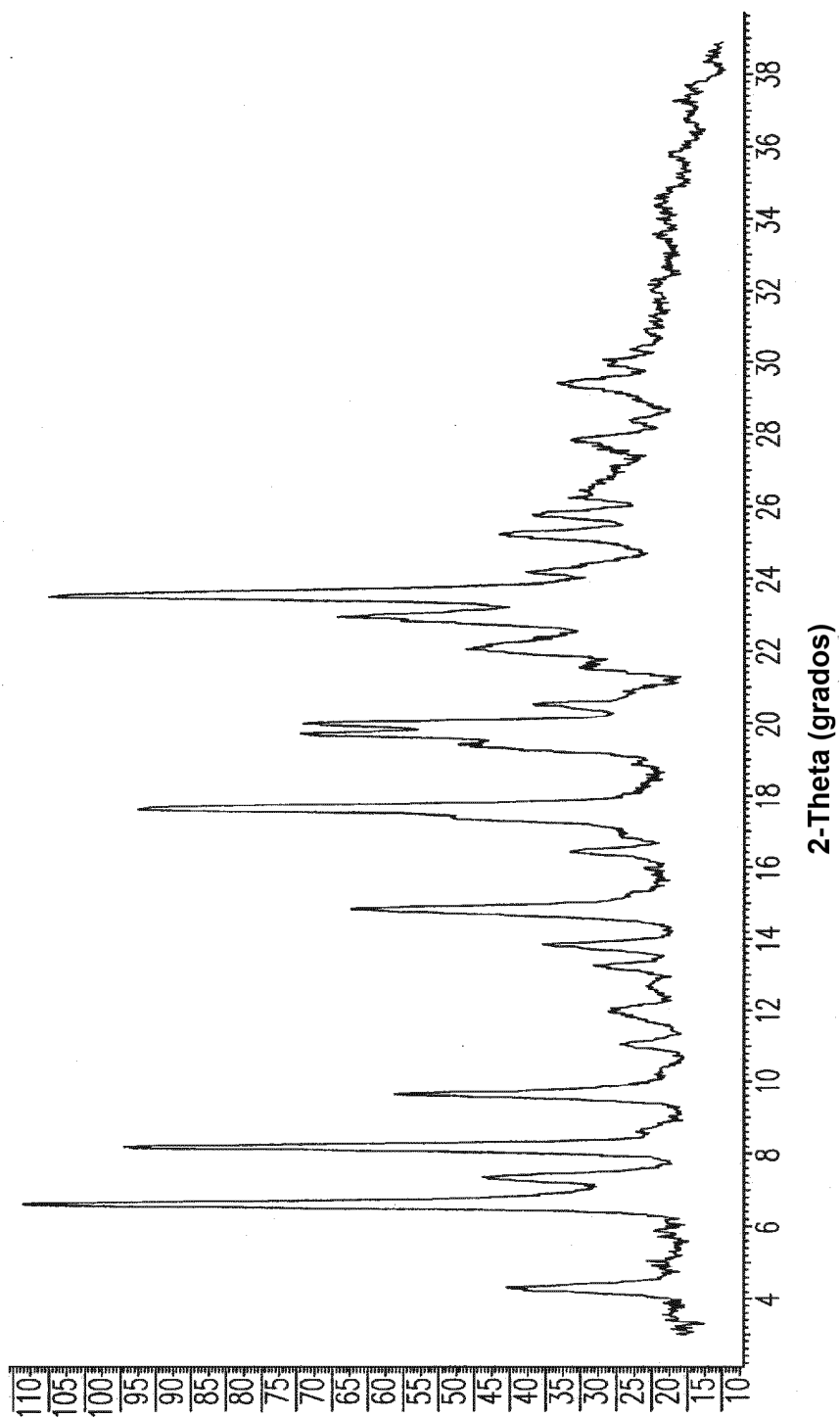


FIG. 10





2-Theta (grados)

FIG.12

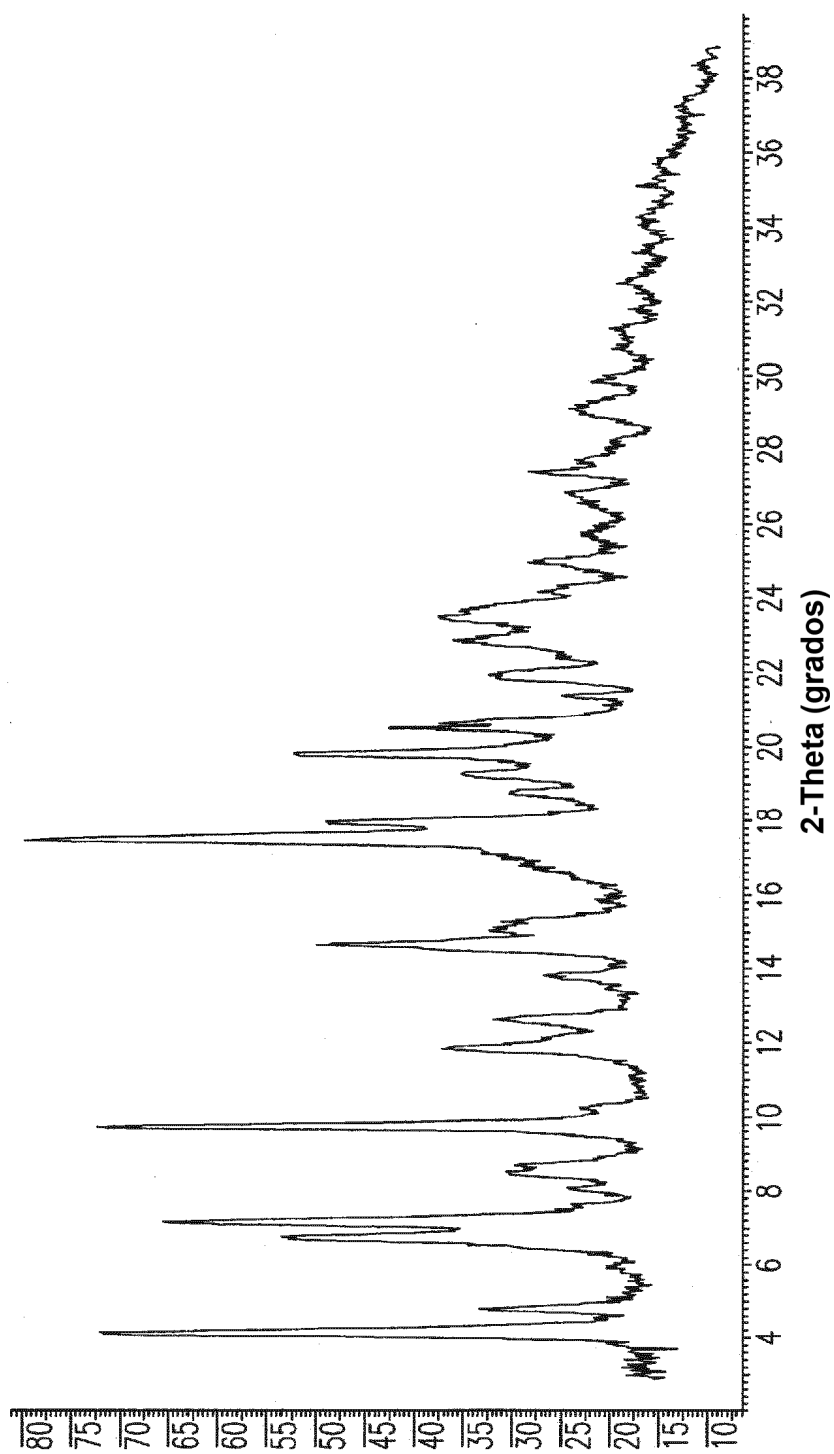


FIG.13

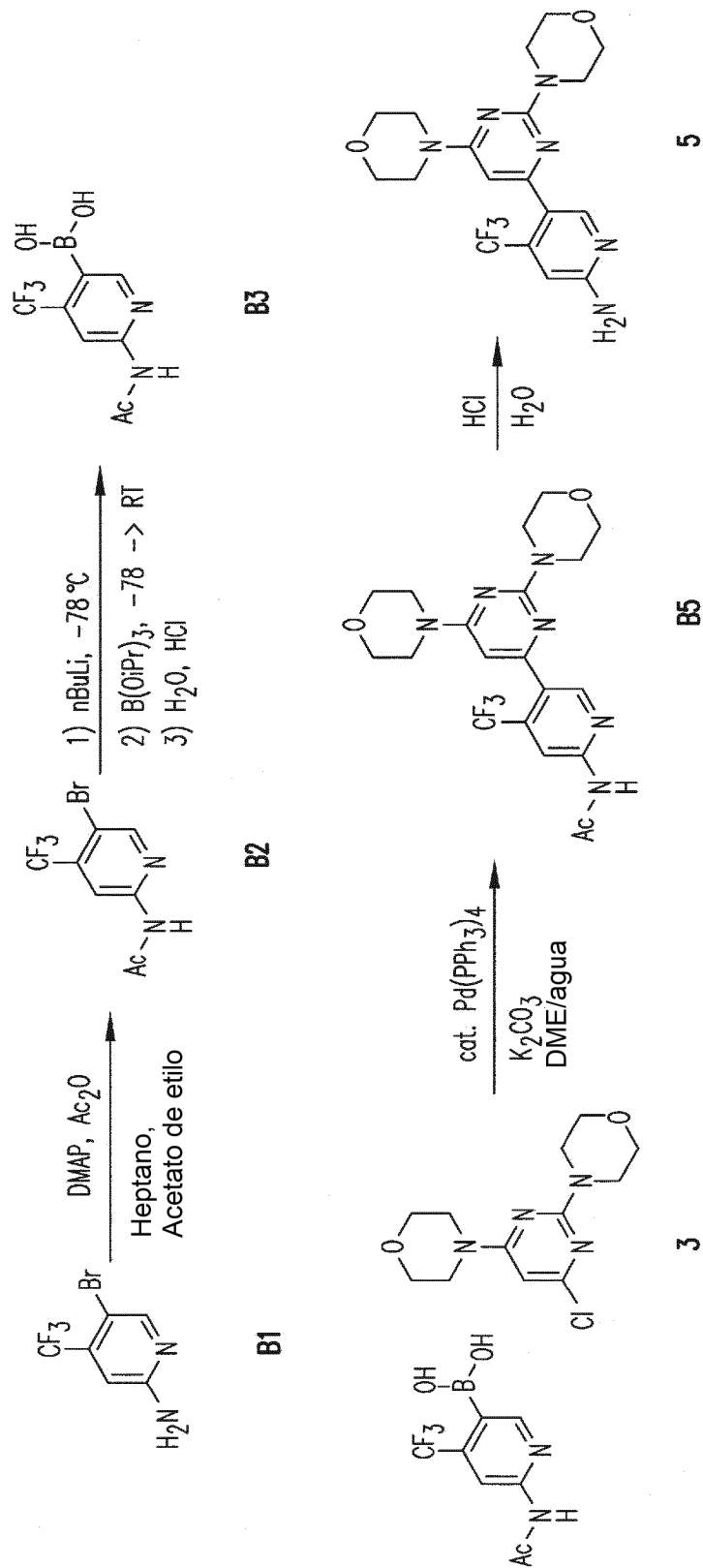


FIG.14