

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 960 412**

51 Int. Cl.:

C07D 519/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2018** **PCT/CN2018/120905**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2019** **WO19114792**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2018** **E 18888487 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2023** **EP 3725786**

54 Título: **Forma cristalina y forma salina del inhibidor de TGF- β RI y método de preparación de las mismas**

30 Prioridad:

13.12.2017 CN 201711331447

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.03.2024

73 Titular/es:

GENFLEET THERAPEUTICS (SHANGHAI) INC.
(100.0%)
Building 63, Suite 1000, Zhangheng Road Pudong
New Area
Shanghai 201203, CN

72 Inventor/es:

WU, LIFANG;
HE, HUIJUN;
LU, JIANYU;
DING, CHARLES Z.;
HU, LIHONG;
LI, WEIDONG;
SHI, SHENYI;
LI, JIAN y
CHEN, SHUHUI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 960 412 T3

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

DESCRIPCIÓN

Forma cristalina y forma salina del inhibidor de TGF- β RI y método de preparación de las mismas

La presente solicitud reivindica el siguiente derecho de prioridad:

Documento de patente CN 201711331447.7, fecha de presentación: 13 de diciembre de 2017.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una forma cristalina y a una forma salina de un inhibidor de TGF- β RI, y a un método de preparación para las mismas, y comprende además el uso de la forma cristalina y la forma salina en la preparación de un medicamento para tratar cánceres.

Técnica anterior

10 El factor de crecimiento transformante β (TGF- β) es una superfamilia de factores de crecimiento multifuncionales con una amplia gama de actividades biológicas que participan en el desarrollo embrionario temprano, la formación de cartílago y hueso, la síntesis de la matriz extracelular, la inflamación, la fibrosis intersticial y la regulación de las funciones inmunes y endocrinas, y la formación y desarrollo de tumores.

15 La superfamilia TGF- β consiste en una clase de factores de crecimiento polipeptídicos estructural y funcionalmente relacionados, que incluyen TGF- β (es decir, TGF- β en un sentido estricto), activinas, inhibinas y proteínas morfogenéticas óseas (BMP) (es decir, mullerianas), en las que el TGF- β es uno de los miembros importantes de esta familia. En los mamíferos, el TGF- β existe principalmente en tres formas: TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3, que se localizan en diferentes cromosomas, entre los cuales el TGF- β 1 representa la mayor proporción (> 90 %) en los cromosomas somáticos. células, y tiene la actividad más fuerte, la mayor cantidad de funciones y la distribución más amplia. El
20 TGF- β recién sintetizado aparece como un precursor inactivo, que consiste en tres partes: un péptido señal, un polipéptido asociado a la latencia (LAP) y un TGF- β maduro. Después de la hidrólisis enzimática, se forma un TGF- β activo y luego se une a un receptor del mismo para ejercer un efecto biológico.

25 Las moléculas de señalización de TGF- β efectúan la transducción de señales a través de un complejo receptor transmembrana. Los receptores de TGF- β son proteínas transmembrana que existen en la superficie de las células. Se dividen en receptores de tipo I (TGF- β RI), receptores de tipo II (TGF- β RII) y receptores de tipo III (TGF- β RIII), en los que el TGF- β RI también se denomina cinasa 5 similar al receptor de activina (ALK5). El TGF- β RIII carece de actividad intrínseca, lo que se relaciona principalmente con el almacenamiento del TGF- β . El TGF- β RI y el TGF- β RII pertenecen a la familia de las serina/treonina cinasas. Los receptores de tipo II pueden unirse a ligandos de TGF- β con mayor afinidad y formar complejos de receptores heterólogos con receptores de tipo I. Una región rica en residuos de glicina y serina de los receptores de tipo I (un dominio GS) cerca de la membrana se fosforila para iniciar reacciones
30 en cascada de señalización intracelular.

Smads es una importante molécula de regulación y transducción de señales de TGF- β en la célula, que puede transducir directamente la señal de TGF- β desde la membrana celular al núcleo celular. La ruta de señalización TGF- β /Smads juega un papel importante en la aparición y desarrollo de tumores. En la transducción de señales de TGF- β /Smads, el TGF- β activado se une primero al TGF- β RII en la superficie de la membrana celular para formar un
35 complejo heterodimérico, y el TGF- β RI reconoce y se une al complejo binario.

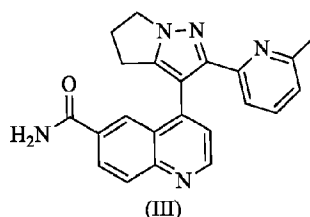
El TGF- β RII fosforila la serina/treonina en el dominio GS de la región citoplásmica del TGF- β RI, activando así el TGF- β RI; el TGF- β RI activado fosforila aún más la proteína R-Smads (Smad2/Smad3) que luego se une a Co-Smad (Smad4) para formar un complejo heterotrimérico, en el que el complejo entra en el núcleo y coopera con otros
40 coactivadores y coinhibidores para regular la transcripción de genes diana. Los cambios en cualquier parte de la ruta de señalización de TGF- β /Smads darán como resultado anomalías en la ruta de transducción de señales.

La investigación actual muestra que, en las células tumorales, el TGF- β puede afectar directamente el crecimiento tumoral (efectos extrínsecos de la señalización del TGF- β), o puede afectar indirectamente el crecimiento tumoral (efectos intrínsecos del TGF- β) al inducir la transición de células epiteliales-mesenquimales, bloquear las respuestas
45 inmunes antitumorales, aumentar la fibrosis relacionada con el tumor y potenciar la regeneración vascular. Además, el TGF- β tiene un fuerte efecto de inducción de fibrosis y es un activador de fibroblastos asociados con tumores. Estos fibroblastos son la principal fuente de colágeno de tipo I y otros factores fibróticos. Los productos inducidos por los fibroblastos y otros factores fibróticos pueden continuar creando un microambiente en el que se reduce la respuesta inmune, aumenta la resistencia a los medicamentos y se potencia la angiogénesis tumoral. Además, el TGF- β afecta
50 la angiogénesis durante el desarrollo individual y el crecimiento tumoral. Por ejemplo, los embriones de ratón con deficiencia de TGF- β RI mostraban defectos graves en el desarrollo vascular, lo que demuestra que la ruta de señalización del TGF- β es un regulador clave en el desarrollo del endotelio vascular y las células del músculo liso. Los documentos WO2016/160881 y WO2004/050659 se refieren ambos a compuestos de molécula pequeña descritos como inhibidores del TGF-beta.

55

En 2013, la FDA aprobó el inhibidor de TGF- β RI de molécula pequeña LY2157299 (documento WO 2002/094833) de Eli Lilly para el tratamiento del glioma y el cáncer de hígado. El LY2157299 es un fármaco huérfano en desarrollo, denominado galunisertib. El galunisertib no solo puede inhibir la invasión y metástasis de las células tumorales, sino también inhibir la infiltración de células tumorales en los vasos sanguíneos. En el ensayo clínico de fase 2 para el tratamiento de pacientes con cáncer de hígado, después del tratamiento con galunisertib, aproximadamente el 23 % de los pacientes tuvieron una disminución en los niveles séricos de alfa-fetoproteína (AFP) en al menos un 20 %. En comparación con los pacientes que no respondían a la AFP, estos pacientes tenían una progresión tumoral más lenta y una supervivencia más larga, y también una mayor expresión de cadherina en las células epiteliales, lo que indica que galunisertib puede regular ENT al inhibir la ruta de señalización de TGF- β , inhibiendo así la progresión del cáncer de hígado.

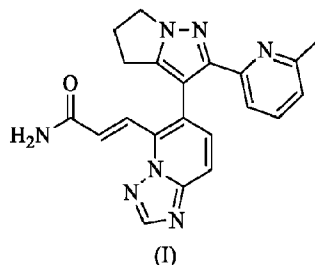
La estructura de galunisertib (LY2157299) es como se muestra en la fórmula (III):



Además de la eficacia terapéutica, los desarrolladores de fármacos intentan proporcionar formas adecuadas de moléculas activas con propiedades farmacéuticas, en las que las propiedades implican procesamiento, fabricación, estabilidad en almacenamiento, etc. Por lo tanto, se ha encontrado que las formas con las propiedades deseadas son esenciales para el desarrollo de fármacos.

Contenido de la presente invención

La presente invención proporciona una forma cristalina A de un compuesto de fórmula (I), caracterizada porque su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ : $11,894^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,502^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,785^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,072^\circ \pm 0,2^\circ$ y $24,664^\circ \pm 0,2^\circ$.



En la que el patrón de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación de Cu-K α .

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina A mencionada anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ : $9,553^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,894^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,370^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,502^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,785^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,283^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,072^\circ \pm 0,2^\circ$ y $24,664^\circ \pm 0,2^\circ$; en los que el patrón de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación de Cu-K α .

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina A mencionada anteriormente es como se muestra en la FIG. 1.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón XRPD de la forma cristalina A mencionada anteriormente se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Número de serie	Ángulo 2 θ (°)	Espaciado interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	Número de serie	Ángulo 2 θ (°)	Espaciado interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	8,799	10,0419	3,6	22	24,072	3,6939	22,7
2	9,553	9,2500	12,4	23	24,664	3,6066	33,2
3	11,894	7,4343	27,4	24	25,552	3,4832	1,1
4	12,727	6,9499	5,5	25	26,119	3,4089	3,2
5	13,121	6,7421	8,5	26	26,361	3,3781	8,4
6	14,024	6,3099	3,2	27	27,756	3,2114	7,4
7	15,370	5,7600	15,2	28	28,447	3,1350	0,5
8	16,155	5,4819	1,3	29	28,864	3,0907	2,2
9	16,850	5,2573	7,6	30	29,285	3,0471	0,8
10	17,502	5,0628	59,1	31	30,186	2,9582	2,9
11	19,132	4,6351	6,7	32	30,442	2,9339	1,5
12	19,785	4,4837	100	33	31,119	2,8716	1,8
13	20,027	4,4299	7,3	34	31,565	2,8320	5,2
14	20,283	4,3746	17,1	35	32,298	2,7694	3,4
15	20,742	4,2789	0,8	36	33,616	2,6638	2
16	20,992	4,2285	7,7	37	35,382	2,5348	2,5
17	21,366	4,1553	1,4	38	36,32	2,4714	3,4
18	22,376	3,9700	1,4	39	36,952	2,4306	0,9
19	23,099	3,8472	3	40	39,143	2,2994	1
20	23,437	3,7925	7	41	39,484	2,2804	1,3
21	23,850	3,7278	2,1				

En algunas realizaciones de la presente invención, la forma cristalina A mencionada anteriormente también puede caracterizarse por DSC, con una temperatura inicial de 266,07 °C y una temperatura máxima de 271,79 °C.

- 5 En algunas realizaciones de la presente invención, el perfil de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina A mencionada anteriormente tiene un pico endotérmico a 271,79 °C $\pm$ 3 °C.

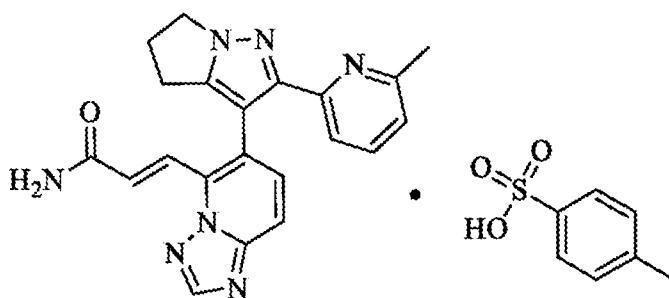
En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de perfil de calorimetría de barrido diferencial de la forma cristalina A mencionada anteriormente es como se muestra en la FIG. 2.

En algunas realizaciones de la presente invención, la forma cristalina A mencionada anteriormente también puede caracterizarse por TGA, en la que el patrón de TGA muestra que, cuando la forma cristalina se calienta a 110,82 °C, el peso se reduce en un 0,1075 %; cuando se calienta a 229,08 °C, el peso se reduce aún más en un 0,9974 %; se produce una mayor pérdida de peso después de 229,08 °C.

- 5 En algunas realizaciones de la presente invención, el perfil de análisis termogravimétrico de la forma cristalina A mencionada anteriormente muestra 0,1075 % de pérdida de peso a 110,82 °C $\pm$ 3 °C y 1,105 % de pérdida de peso a 229,08 °C $\pm$ 3 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de perfil de análisis termogravimétrico de la forma cristalina A mencionada anteriormente es como se muestra en la FIG. 3.

- 10 La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula (II).



(II)

La presente invención proporciona además una forma cristalina B del compuesto de fórmula (II), caracterizada porque el patrón de difracción de rayos X en polvo de la misma tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2 θ : 13,349 $\pm$ 0,2°, 19,012 $\pm$ 0,2°, 20,235 $\pm$ 0,2° y 23,370 $\pm$ 0,2°; en los que el patrón de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación de Cu-K α .

- 15 En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina B mencionada anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2 θ : 13,349 $\pm$ 0,2°, 15,066 $\pm$ 0,2°, 16,782 $\pm$ 0,2°, 19,012 $\pm$ 0,2°, 20,235 $\pm$ 0,2°, 22,027 $\pm$ 0,2°, 23,370 $\pm$ 0,2° y 27,253 $\pm$ 0,2°; en los que el patrón de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación de Cu-K α .

- 20 En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina B mencionada anteriormente es como se muestra en la FIG. 4.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón XRPD de la forma cristalina B mencionada anteriormente se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Número de serie	Ángulo 2 θ (°)	Espaciado interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	Número de serie	Ángulo 2 θ (°)	Espaciado interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	9,469	9,3321	13,6	16	24,984	3,5612	22,2
2	13,349	6,6271	89,7	17	25,442	3,498	34,9
3	13,568	6,5209	20,7	18	26,843	3,3186	34,5
4	14,219	6,2235	21,1	19	27,253	3,2696	37,9
5	14,512	6,0986	23,2	20	27,905	3,1946	12
6	15,066	5,8758	71,9	21	28,639	3,1144	16,5
7	15,339	5,7719	68,9	22	30,745	2,9057	14,8

Número de serie	Ángulo 2θ (°)	Espaciado interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	Número de serie	Ángulo 2θ (°)	Espaciado interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
8	16,029	5,5247	19,2	23	31,895	2,8035	9,1
9	16,782	5,2784	37,3	24	33,883	2,6434	6,7
10	19,012	4,6642	93,6	25	34,373	2,6068	5
11	20,235	4,3849	100	26	34,831	2,5736	7,6
12	21,669	4,0978	34	27	36,765	2,4426	5,8
13	22,027	4,032	58,8	28	37,057	2,424	4,2
14	22,229	3,9959	28,6	29	38,061	2,3623	7,7
15	23,370	3,8033	81,3	30	38,576	2,332	9,3

En algunas realizaciones de la presente invención, la forma cristalina B mencionada anteriormente también puede caracterizarse por DSC, que tiene un pico endotérmico a $234,43^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

5 En algunas realizaciones de la presente invención, el perfil de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina B mencionada anteriormente tiene un pico endotérmico a $234,43^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de perfil de calorimetría de barrido diferencial de la forma cristalina B mencionada anteriormente es como se muestra en la FIG. 5.

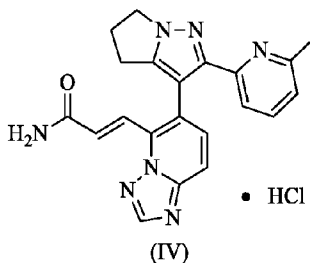
10 En algunas realizaciones de la presente invención, la forma cristalina B mencionada anteriormente también puede caracterizarse por TGA, en la que el patrón de TGA muestra que, cuando la forma cristalina se calienta a 120°C , el peso se reduce en un 0,3043 %; cuando se calienta a $238,46^{\circ}\text{C}$, el peso se reduce aún más en un 1,295 %.

En algunas realizaciones de la presente invención, el perfil de análisis termogravimétrico de la forma cristalina B mencionada anteriormente muestra 0,3043 % de pérdida de peso a $120^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ y 1,599 % de pérdida de peso a $238,46^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

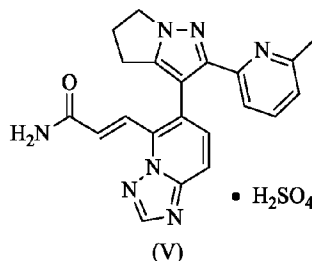
15 En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de perfil de análisis termogravimétrico de la forma cristalina B mencionada anteriormente es como se muestra en la FIG. 6.

La presente invención proporciona además un hidrocloreto, sulfato y metanosulfonato del compuesto de fórmula (I).

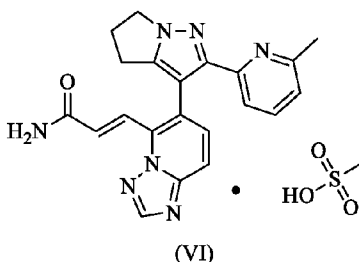
En algunas realizaciones de la presente invención, el hidrocloreto mencionado anteriormente es



En algunas realizaciones de la presente invención, el sulfato mencionado anteriormente es



En algunas realizaciones de la presente invención, el metanosulfonato mencionado anteriormente es



- 5 La presente invención proporciona además el uso de los compuestos o formas cristalinas antes mencionados en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Efectos técnicos

- 10 El proceso para preparar la forma salina y la forma cristalina proporcionadas en la presente invención es simple; además, la forma cristalina es estable en condiciones de alta temperatura y alta humedad y es ligeramente higroscópica, y la forma salina tiene buena solubilidad en agua pura y un vehículo biológico y tiene buenas perspectivas de preparación.

Definición y descripción

- 15 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases usados en este documento pretenden tener los siguientes significados. Una frase o término específico no debe considerarse incierto o poco claro a menos que esté específicamente definido, sino que debe entenderse en su sentido ordinario. Cuando un nombre comercial aparece en este documento, se pretende hacer referencia al producto correspondiente o a un ingrediente activo del mismo.

- 20 Los compuestos intermedios de la presente invención se pueden preparar mediante diversos métodos sintéticos bien conocidos por un experto en la materia, incluidas las realizaciones específicas enumeradas a continuación, las realizaciones formadas por la combinación con otros métodos de síntesis química y realizaciones alternativas equivalentes bien conocidas por un experto en la materia, en las que las realizaciones preferidas incluyen, pero sin limitación, los ejemplos de la presente invención.

- 25 Las reacciones químicas descritas en las realizaciones específicas de la presente invención se completan en un disolvente adecuado, en el que el disolvente debe ser adecuado para los cambios químicos de la presente invención y los reactivos y materiales requeridos por los mismos. Para obtener los compuestos de la presente invención, a veces un experto en la materia necesita modificar o seleccionar etapas de síntesis o esquemas de reacción basados en las realizaciones existentes.

La presente invención se describirá específicamente a continuación mediante ejemplos que no pretenden limitar la presente invención de ninguna manera.

- 30 Todos los disolventes usados en la presente invención están disponibles comercialmente y pueden usarse sin purificación adicional.

- 35 En la presente invención se usan las siguientes abreviaturas: t.a. representa la temperatura ambiente; ac representa una solución acuosa; eq representa equivalente; DCM representa diclorometano; THF representa tetrahidrofurano; DMSO representa dimetilsulfóxido; DMF representa *N,N*-dimetilformamida; EtOAc representa acetato de etilo; EtOH representa etanol; MeOH representa metanol; dioxano representa dioxano; HOAc representa ácido acético; DIPEA representa diisopropiletilamina; TEA o Et₃N representa trietilamina; Na₂CO₃ representa carbonato de sodio; K₂CO₃ representa carbonato de potasio; NaHCO₃ representa bicarbonato de sodio; Na₂SO₄ representa sulfato de sodio; NaOH representa hidróxido de sodio; LiHMDS representa bis(trimetilsilil)amiduro de litio; Pd(dppf)Cl₂ representa dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio; Xphos representa 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo;

Xphos-PD-G₂ representa cloro-(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)paladio (II); NBS representa N-bromosuccinimida; HCl representa ácido clorhídrico; H₂SO₄ representa ácido sulfúrico; °C representa grados centígrados.

- 5 Los compuestos se nombran a mano o por el software ChemDraw[®] y compuestos disponibles comercialmente nombrados por los nombres del catálogo del proveedor.

Instrumento y método de análisis.

En la presente invención, el difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) se determina utilizando el siguiente método:

modelo de instrumento: difractómetro de rayos X avanzado Bruker D8;

método de ensayo: se usan aproximadamente 10-20 mg de muestra para la detección de XRPD.

- 10 Los parámetros detallados de XRPD son los siguientes:

tubo de rayos X: Cu, K α , ($\lambda = 1,54056\text{\AA}$);

voltaje del tubo: 40 kV, corriente del tubo: 40 mA;

ranura de divergencia: 0,60 mm;

ranura del detector: 10,50 mm;

- 15 ranura antidispersión: 7,10 mm;

intervalo de barrido: 3-40 grados o 4-40 grados;

tamaño del paso: 0,02 grados;

longitud del paso: 0,12 s;

velocidad de rotación del disco de muestra: 15 rpm.

- 20 En la presente invención, el calorímetro diferencial de barrido (DSC) se determina usando el siguiente método:

modelo de instrumento: calorímetro diferencial de barrido TA Q2000.

Método de ensayo: se coloca aproximadamente 1 mg de muestra en una bandeja de aluminio de DSC para realizar el ensayo; bajo la condición de 50 ml/min de nitrógeno, se calienta la muestra de 30 °C (temperatura ambiente) a 300 °C (o 350 °C) a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

- 25 En la presente invención, el analizador termogravimétrico (TGA) se determina usando el siguiente método:

modelo de instrumento: analizador termogravimétrico TA Q5000.

Método de ensayo: se colocan de 2 a 5 mg de muestra en una bandeja de platino de TGA para realizar el ensayo; bajo la condición de 25 ml/min de N₂, se calienta la muestra desde temperatura ambiente hasta 300 °C o hasta el 20 % de la pérdida de peso a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

- 30 En la presente invención, la sorción dinámica de vapor (DVS) se determina usando el siguiente método:

modelo de instrumento: instrumento de sorción dinámica de vapor SMS DVS Advantage

condición de ensayo: se colocan 10-15 mg de muestra en un disco de muestra DVS para realizar el ensayo.

Los parámetros detallados de DVS son los siguientes:

temperatura: 25 °C

- 35 equilibrio: $dm/dt = 0,01 \text{ \%}/\text{min}$ (mínimo: 10 min; máximo: 180 min)

secado: se seca durante 120 min a 0 % de HR

paso de ensayo de HR (%): 10 %

intervalo de paso de ensayo de HR (%): 0 %-90 %-0 %

La clasificación de la evaluación de la higroscopicidad es la siguiente:

Clasificación de higroscopicidad	Ganancia de peso higroscópico*
Delicuescencia	Absorbe suficiente humedad para formar un líquido.
Extremadamente higroscópico	$\Delta W \% \geq 15 \%$
Higroscópico	$15 \% > \Delta W \% \geq 2 \%$
Ligeramente higroscópico	$2 \% > \Delta W \% \geq 0,2 \%$
No o casi no higroscópico	$\Delta W \% < 0,2 \%$

* Ganancia de peso higroscópico ($\Delta W\%$) a $25^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ y HR $80 \% \pm 2 \%$

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es el patrón de XRPD de la forma cristalina A del compuesto de fórmula (I).

5 La Figura 2 es el patrón de DSC de la forma cristalina A del compuesto de fórmula (I).

La Figura 3 es el patrón de TGA de la forma cristalina A del compuesto de fórmula (I).

La Figura 4 es el patrón de XRPD de la forma cristalina B del compuesto de fórmula (II).

La Figura 5 es el patrón de DSC de la forma cristalina B del compuesto de fórmula (II).

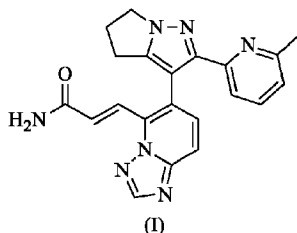
La Figura 6 es el patrón de TGA de la forma cristalina B del compuesto de fórmula (II).

10 La Figura 7 es el patrón de DVS de la forma cristalina B del compuesto de fórmula (II).

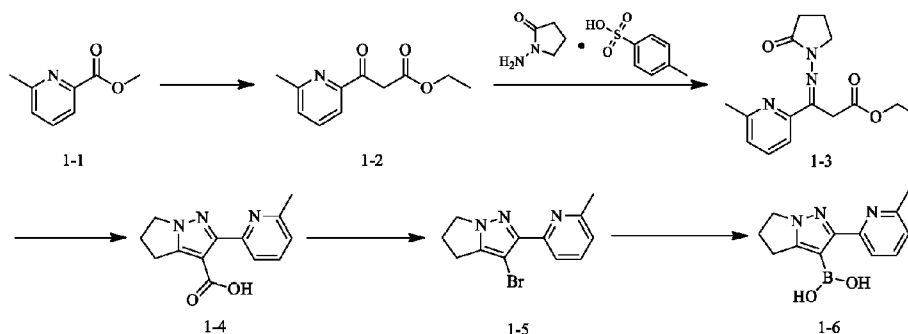
Descripción detallada de realizaciones

Para comprender mejor el contenido de la presente invención, se usan los siguientes ejemplos específicos para una descripción adicional, pero las realizaciones específicas no limitan el contenido de la presente invención.

Ejemplo 1. Preparación de un compuesto de fórmula (I)



Preparación de los intermedios 1-6:



Etapa A: Se disolvió acetato de etilo (291,41 ml, 2,98 mol) en tolueno (750,00 ml), y después se le añadió en porciones etóxido de sodio (135,06 g, 1,98 mol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió **1-1** (150,00 g, 992,33 mmol) a la solución de reacción mencionada anteriormente a 25 °C, y luego se calentó a 95 °C y se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 30 °C, se ajustó a pH 7 con ácido acético, se diluyó con agua (500 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo v/v = 50/1) procurando **1-2**.

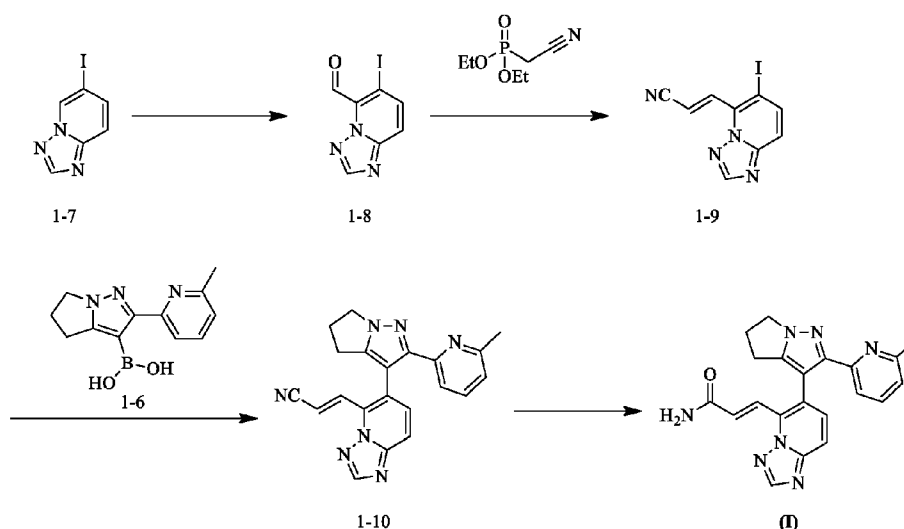
Etapa B: Se disolvió **1-2** (120,00 g, 579,07 mmol) en piridina (300 ml), y después se le añadió la sal p-toluenosulfonato de 1-aminopirrolidin-2-ona (172,01 g, 631,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas y luego se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (300 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida procurando **1-3**.

Etapa C: Se disolvió **1-3** (155,00 g, 535,72 mmol) en tolueno y después se le añadió etóxido de sodio (72,91 g, 1,07 mol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 horas y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó lentamente con agua (1,5 l), se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con diclorometano/isopropanol (v/v = 10/1, 1 l x 7). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió con éter de petróleo/acetato de etilo (v/v = 10/1, 200 ml), se filtró y se recogió el sólido. El sólido se secó a presión reducida procurando **1-4**.

Etapa D: Se disolvió **1-4** (45,00 g, 184,99 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (650,00 ml) y luego se le añadió NBS (49,09 g, 258,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C-40 °C durante 60 horas y luego se diluyó con agua (600 ml) y se extrajo con diclorometano/isopropanol (v/v = 10/1, 500 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó una vez con hidróxido de sodio (0,5 mol/l, 800 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se suspendió con éter de petróleo/acetato de etilo (v/v = 10/1, 200 ml), se filtró y se recogió el sólido. El sólido se secó a presión reducida procurando **1-5**.

Etapa E: Se disolvieron **1-5** (1,00 g, 3,60 mmol) y borato de triisopropilo (1,79 g, 9,54 mmol) en tetrahidrofurano (20,00 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -70 °C y luego se añadió gota a gota *n*-butil-litio (2,5 M, 3,74 ml). Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora y luego se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico acuoso (0,5 mol/l). Luego, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el tetrahidrofurano y luego se enfrió a 15 °C. La mezcla se filtró y la torta de filtración se suspendió con éter de petróleo/acetato de etilo (v/v = 10/1, 5,5 ml) y se filtró, y se recogió el sólido que se secó a presión reducida procurando **1-6**.

Preparación de un compuesto de fórmula (I):



Etapa A: Se disolvió **1-7** (16,00 g, 65,30 mmol) en tetrahidrofurano (800,00 ml), y después de enfriar a -60 °C- -70 °C, se le añadió gota a gota hexametildisilazida de litio (1 mol/l, 130,60 ml, 65,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -60 °C- -70 °C durante 15 minutos, y se le añadió *N,N*-dimetilformamida (14,32 g, 195,90 mmol, 15,07 ml). Luego, la mezcla de reacción se agitó continuamente a -60 °C- -70 °C durante 15 minutos y posteriormente se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (500 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo v/v = 10/1) procurando **1-8**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

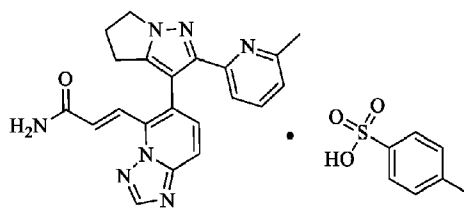
10,46 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H).

Etapa B: En un matraz de tres bocas de 500 ml equipado con un termómetro y un balón[] de nitrógeno, se añadieron 2-dietoxifosforilacetoniitrilo (3,83 g, 21,61 mmol, 3,48 ml) y tetrahidrofurano (80 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y luego se añadió en porciones terc-butóxido de potasio (2,42 g, 21,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y luego se añadió gota a gota a otra suspensión (**1-8**) se dispersó en tetrahidrofurano (120 ml) y se enfrió a 0 °C) a través de un embudo de goteo. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y luego se vertió en agua (300 ml) y se inactivó y se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y diclorometano (200 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo v/v= 200/1 a 10/1) procurando **1-9**. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,42 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,60 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H).

Etapa C: Se añadieron **1-9** (4,50 g, 15,20 mmol), **1-6** (4,43 g, 18,24 mmol), carbonato de sodio (4,83 g, 45,60 mmol), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (556,07 mg, 759,96 μmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (311,98 mg, 759,96 μmol) y [2-(2-aminofenil)fenil]cloropaladiociclohexil-[2-(2,6-dimetoxifenil)fenil]fosfina (547,64 mg, 759,96 μmol) a la mezcla de disolventes de dioxano (100 ml) y agua (20 ml). La mezcla se ventilo con nitrógeno tres veces y luego se calentó a 90 °C-100 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml), se inactivó y se extrajo con diclorometano (200 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, v/v = 30/1) procurando un producto bruto, que se agitó durante 12 horas en la mezcla de disolventes de éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 5/1) y se filtró, y se recogió el sólido que se concentró y se secó a presión reducida procurando **1-10**. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,49 (s, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,59-7,46 (m, 4H), 6,99 (dd, $J = 2,6, 6,1$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,90-2,70 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).

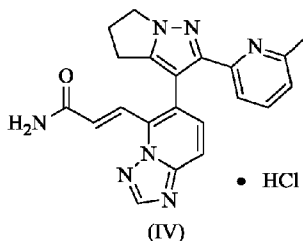
Etapa D: Se disolvió **1-10** (5,37 g, 14,62 mmol) en la mezcla de disolventes de diclorometano (20 ml), dimetilsulfóxido (70 ml) y agua (20 ml), y luego se añadieron respectivamente peróxido de hidrógeno (8,29 g, 73,10 mmol, 7,02 ml, 30 %) e hidróxido de sodio (2 mol/l, 14,62 ml) a la misma. La mezcla se agitó a 15 °C-20 °C durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua (200 ml), se inactivó y se extrajo con la mezcla de disolventes de diclorometano/isopropanol (3/1) (200 ml x 1). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa de alta resolución (columna: Phenomenex Gemini C18 250 x 50 mm x 10 μm; fase móvil: [agua (0,05 % amoniaco v/v)-acetonitrilo]; gradiente: 5 %-32 %, 33; 80 % minutos) procurando el compuesto de fórmula (I). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,45 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,93-5,65 (m, 2H), 4,35 (a s, 2H), 2,99-2,64 (m, 4H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 2. Preparación de un compuesto de fórmula (II)

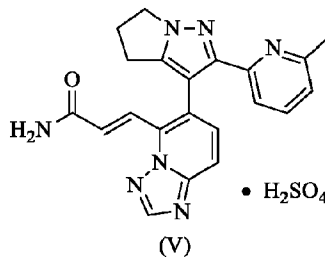


(II)

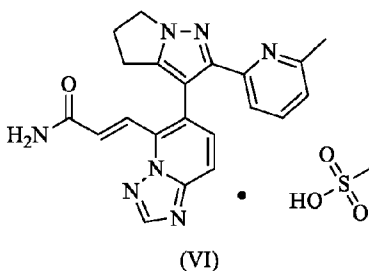
Se añadieron 115 mg del compuesto de fórmula (I) a una botella de vidrio de 8 ml y se le añadieron 4 ml de tetrahidrofurano a la misma, lo que forma una suspensión mediante solubilización asistida por ultrasonidos; y después mencionada anteriormente se colocó en un agitador magnético (40 °C) y se agitó durante 16 horas. La solución de muestra se centrifugó y el sólido se tomó y se colocó en una estufa de vacío a 35 °C para secar durante 16 horas procurando el compuesto de fórmula (II). **RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)** δ 8,61 (s, 1H), 8,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,4, 15,6$ Hz, 4H), 7,54 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,42 (m, 2H), 3,05-2,87 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 3. Preparación de un compuesto de fórmula (IV)

Se añadieron 115 mg del compuesto de fórmula (I) a una botella de vidrio de 8 ml y se le añadieron 4 ml de tetrahidrofurano a la misma, lo que forma una suspensión mediante solubilización asistida por ultrasonidos; y luego se añadieron lentamente 1,05 equivalentes de ácido clorhídrico. La muestra suspendida mencionada anteriormente se colocó en un agitador magnético (40 °C) y se agitó durante 16 horas. La solución de muestra se centrifugó y el sólido se tomó y se colocó en una estufa de vacío a 35 °C para secar durante 16 horas. El sólido resultante se añadió a una cantidad apropiada de acetona para preparar una suspensión, se agitó a 40 °C y luego se centrifugó para descartar el sobrenadante, y la muestra sólida se secó con una bomba de aceite a temperatura ambiente procurando el compuesto de fórmula (IV).

Ejemplo 4. Preparación de un compuesto de fórmula (V)

Se añadieron 115 mg del compuesto de fórmula (I) a una botella de vidrio de 8 ml y se le añadieron 4 ml de tetrahidrofurano a la misma, lo que forma una suspensión mediante solubilización asistida por ultrasonidos; y luego se añadieron lentamente 1,05 equivalentes de ácido sulfúrico. La muestra suspendida mencionada anteriormente se colocó en un agitador magnético (40 °C) y se agitó durante 16 horas. La solución de muestra se centrifugó y el sólido se tomó y se colocó en una estufa de vacío a 35 °C para secar durante 16 horas procurando el compuesto de fórmula (V).

Ejemplo 5. Preparación de un compuesto de fórmula (VI)

Se añadieron 115 mg del compuesto de fórmula (I) a una botella de vidrio de 8 ml y se le añadieron 4 ml de tetrahidrofurano a la misma, lo que forma una suspensión mediante solubilización asistida por ultrasonidos; y luego se añadieron lentamente 1,05 equivalentes de ácido metanosulfónico. La muestra suspendida mencionada anteriormente se colocó en un agitador magnético (40 °C) y se agitó durante 16 horas. La solución de muestra se centrifugó y el sólido se tomó y se colocó en una estufa de vacío a 35 °C para secar durante 16 horas procurando el compuesto de fórmula (VI).

Ejemplo 6. Preparación de la forma cristalina A del compuesto de fórmula (I)

Se tomaron 10 g del compuesto de fórmula (I) y se colocaron en la mezcla de disolventes de etanol (80 ml) y agua (40 ml), se calentó a 70 °C-75 °C y se agitó hasta transparencia, y luego se filtró en caliente; el filtrado se destiló a presión reducida hasta que el volumen de la solución restante fue de aproximadamente 50 ml, y luego se enfrió y se dejó reposar para cristalización y se filtró; la torta de filtración resultante se secó a presión reducida y el sólido obtenido a partir de la misma fue la forma cristalina A del compuesto de fórmula (I).

Ejemplo 7. Preparación de la forma cristalina B del compuesto de fórmula (II)

Se pesaron 192 mg del compuesto de fórmula (I) y se añadieron a una botella de vidrio. Se añadieron 10 ml de la mezcla de disolventes de tetrahidrofurano:ácido acético (v/v = 9/1) y, después de 30 minutos de solubilización asistida por ultrasonidos, la muestra se disolvió en una solución transparente. La solución se colocó en un agitador magnético (40 °C) y se agitó. Después de añadir lentamente 1,05 equivalentes de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, la muestra se agitó durante la noche. Después de enfriar naturalmente a temperatura ambiente, el sobrenadante se descartó mediante centrifugación; se añadieron 10 ml de tetrahidrofurano y se agitó durante media hora, y luego se descartó nuevamente el sobrenadante mediante centrifugación; el mismo proceso se repitió dos veces. El sólido resultante se colocó en una estufa de vacío a 40 °C para secar durante 1 hora, y se secó adicionalmente en la estufa de vacío a 30 °C durante 16 horas después del triturado, procurando la forma cristalina B del compuesto de fórmula (II).

Ejemplo 8. Protocolo de cribado de la actividad de unión al receptor TGFβ-RI *in vitro***1. Método experimental:**

1) Compuesto a ensayar: se determinó la CI_{50} mediante un método de 10 puntos de gradiente con dilución triple cada uno, y la concentración inicial fue de 5 μ M.

2) El sistema de reacción contenía 10 μ M de ATP.

3) Cuando el porcentaje de actividad enzimática de la muestra en la concentración más alta (en comparación con el grupo de disolventes) fue menor de 65 %, se efectuó el ajuste de la curva para calcular el valor de CI_{50} .

2. Los resultados experimentales se muestran en la siguiente tabla:

Muestra	CI_{50} de TGF-βRI (nM)
LY2157299	208
Compuesto de fórmula (I)	40

Conclusión: La actividad de inhibición de TGF-βRI del compuesto de fórmula (I) es mejor que la de LY2157299 en las mismas condiciones experimentales descritas anteriormente.

Ejemplo 9. Estudio sobre la solubilidad de diferentes tipos de sales del compuesto de fórmula (I) en vehículo biológico

Se pipeteó 1 ml de solución de vehículo biológico (FaSSIF, FeSSIF y SGF) respectivamente en una botella de vidrio de 1,5 ml y luego se añadió a la solución mencionada anteriormente con un gradiente de 2 mg hasta 10 mg o saturación de la mezcla. La mezcla se preparó en 2 partes en paralelo y luego se agitó a 37 °C. Las muestras se tomaron después de 4 horas y 24 horas, respectivamente. Las muestras tomadas se centrifugaron rápidamente, se midió el valor del pH del sobrenadante y se diluyó con un diluyente hasta un múltiplo adecuado, y luego se determinó la concentración mediante HPLC. Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3. Solubilidad de diferentes tipos de sal del compuesto de fórmula (I) en vehículo biológico

Condición		Estado y valor de pH				Concentración (mg/ml)	
		4 horas	4 horas	24 horas	24 horas	4 horas	24 horas
compuesto de fórmula (I) (base libre)	SGF	soluble	2,37	soluble	2,43	1,997	1,994
	FeSSIF	turbio	4,97	turbio	4,95	0,565	0,637
	FaSSIF	turbio	6,45	turbio	6,42	0,352	0,421
hidrocloruro	SGF	soluble	2,04	soluble	2,05	4,343	4,427

Condición		Estado y valor de pH				Concentración (mg/ml)	
		4 horas	4 horas	24 horas	24 horas	4 horas	24 horas
sulfato	FeSSIF	turbio	4,52	turbio	4,52	1,028	1,065
	FaSSIF	soluble	3,96	soluble	3,97	4,378	4,195
	SGF	soluble	1,77	soluble	1,84	4,885	4,952
	FeSSIF	turbio	4,22	turbio	4,21	1,530	1,504
metanosulfonato	FaSSIF	soluble	2,44	soluble	2,50	4,998	5,000
	SGF	soluble	2,08	soluble	2,14	5,103	5,163
	FeSSIF	turbio	4,58	turbio	4,60	0,852	0,925
	FaSSIF	soluble	4,16	turbio	3,71	5,159	3,704
compuesto de fórmula (II) (p-toluenosulfonato)	SGF	suspensión	3,45	suspensión	4,26	1,61	1,47
	FeSSIF	transparente	1,89	transparente	1,87	10,84	10,58
	FaSSIF	transparente	3,15	transparente	3,13	10,15	10,72

[Nota]: SGF representa líquido gástrico simulado; FaSSIF representa líquido intestinal simulado en estado de ayuno; FeSSIF representa líquido intestinal simulado en estado alimentado.

Conclusión: Puede verse a partir de los resultados de la tabla anterior que la solubilidad del compuesto de fórmula (II) en vehículo biológico mejoraba significativamente en comparación con el compuesto de fórmula (I).

5 Ejemplo 10. Estudio sobre la solubilidad de los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) en agua

Se pesaron 2 mg de la muestra de cada compuesto y se agregaron a un vial de vidrio de 1,5 ml, y con una pipeta se añadió un cierto volumen de agua pura y se efectuó la solubilización ultrasónica de manera apropiada. El estudio se realizó a temperatura ambiente y se ensayó la solubilización. Los resultados aproximados de solubilidad son los siguientes:

Muestra	Cantidad de agua pura añadida (µl)	Solubilidad aproximada S (mg/ml)
Compuesto de fórmula (I)	>1000	$S < 1,9$
Compuesto de fórmula (II)	20-40	$49,0 < S < 98,0$

Conclusión: La solubilidad aproximada del compuesto de fórmula (II) en agua pura mejoraba significativamente en comparación con el compuesto de fórmula (I).

Ejemplo 11. Estudio sobre la higroscopicidad de la forma cristalina B del compuesto de fórmula (II)

1. Material experimental: Instrumento de sorción dinámica de vapor SMS DVS Advantage

2. Método experimental: Se colocó una cantidad apropiada de la forma cristalina B del compuesto de fórmula (II) en un disco de muestra de DVS para análisis de DVS.

3. Resultado experimental: el patrón de DVS de la forma cristalina B del compuesto de fórmula (II) se mostró en la Figura 7, con $\Delta W = 0,673 \%$.

Conclusión: La ganancia de peso higroscópico de la forma cristalina B del compuesto de fórmula (II) a 25 °C/80 % de HR fue del 0,673 %, lo que es ligeramente higroscópico.

Ejemplo 12. Ensayo de estabilidad a alta temperatura de la forma cristalina A del compuesto de fórmula (I)

5 Según las "Guidelines for the Stability Test of Active Pharmaceutical Ingredients and Pharmaceutical Preparations" (Farmacopea China 2010, apéndice XIXC), se investigó la estabilidad de la forma cristalina A del compuesto de fórmula (I) en condiciones de ensayo acelerado a alta temperatura (60 °C).

La forma cristalina A del compuesto de fórmula (I) se colocó en un recipiente limpio abierto a 60 °C y se tomaron muestras los días 30, 60 y 90, respectivamente, para ensayo. En comparación con los resultados del ensayo inicial el día 0, los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 4 a continuación.

10 **Tabla 4. Ensayo de estabilidad de cristalización a alta temperatura del compuesto de fórmula (I)**

Tiempo de muestreo (días)	Apariencia	Contenido (%)	Impurezas totales (%)	Estudio sobre la forma cristalina
0	Polvo blanquecino	99,0	0,57	Forma cristalina A
30	Polvo blanquecino	97,5	0,56	Forma cristalina A
60	Polvo blanquecino	100,0	0,58	Forma cristalina A
90	Polvo blanquecino	99,9	0,55	Forma cristalina A

Conclusión: El ensayo de estabilidad a alta temperatura muestra que la forma cristalina A del compuesto de fórmula (I) tiene buena estabilidad en condiciones de alta temperatura.

Ejemplo 13. Ensayo de estabilidad a alta humedad de la forma cristalina A del compuesto de fórmula (I)

15 Según las "Guidelines for the Stability Test of Active Pharmaceutical Ingredients and Pharmaceutical Preparations" (Farmacopea China 2010, apéndice XIXC), se investigó la estabilidad de la forma cristalina A del compuesto de fórmula (I) en condiciones de ensayo acelerado a alta humedad (40 °C/75 % de humedad (abierto)).

20 La forma cristalina A del compuesto de fórmula (I) se colocó en un recipiente abierto con temperatura y humedad constantes para ensayo acelerado, con condiciones de 40 °C/75 % de humedad (abierto), y se tomaron muestras el día 30, 60 y 90 para ensayo. En comparación con los resultados del ensayo inicial del día 0, los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 5 a continuación:

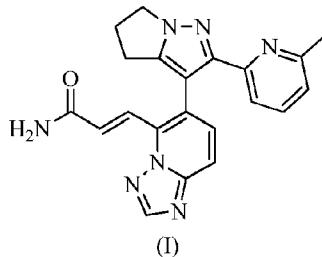
Tabla 5. Ensayo de estabilidad de cristalización a alta humedad del compuesto de fórmula (I)

Condiciones del ensayo	Tiempo de muestreo (días)	Apariencia	Contenido (%)	Impurezas totales (%)	Estudio sobre la forma cristalina
40 °C/75 % humedad (abierto)	0	Polvo blanquecino	99,0	0,57	Forma cristalina A
	30	Polvo blanquecino	100,6	0,57	Forma cristalina A
	60	Polvo blanquecino	101,1	0,58	Forma cristalina A
	90	Polvo blanquecino	100,4	0,58	Forma cristalina A

25 Conclusión: El ensayo de estabilidad a alta humedad muestra que la forma cristalina A del compuesto de fórmula (I) tiene buena estabilidad en condiciones de alta humedad.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina A de un compuesto de fórmula (I), caracterizada porque el patrón de difracción de rayos X en polvo de la misma tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ : $11,894^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,502^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,785^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,072^\circ \pm 0,2^\circ$ y $24,664^\circ \pm 0,2^\circ$



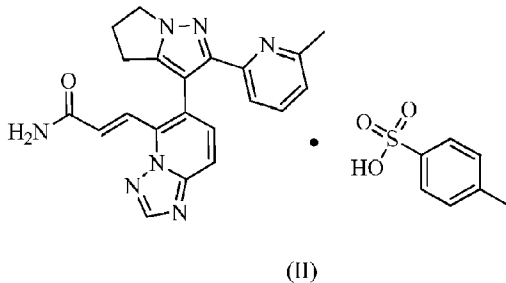
en la que el patrón de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación de Cu-K α .

2. La forma cristalina A de la reivindicación 1, caracterizada porque el patrón de difracción de rayos X en polvo de la misma tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ : $9,553^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,894^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,370^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,502^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,785^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,283^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,072^\circ \pm 0,2^\circ$ y $24,664^\circ \pm 0,2^\circ$; en los que el patrón de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación de Cu-K α .

3. La forma cristalina A de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizada porque el patrón de calorimetría diferencial de barrido de la misma tiene un pico endotérmico a $271,79^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$;

y/o, el patrón de análisis termogravimétrico de la misma muestra 0,1075 % de pérdida de peso a $110,82^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ y 1,105 % de pérdida de peso a $229,08^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$; en la que el patrón de calorimetría diferencial de barrido y el patrón de análisis termogravimétrico se han obtenido usando una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$.

4. Un compuesto de fórmula (II)



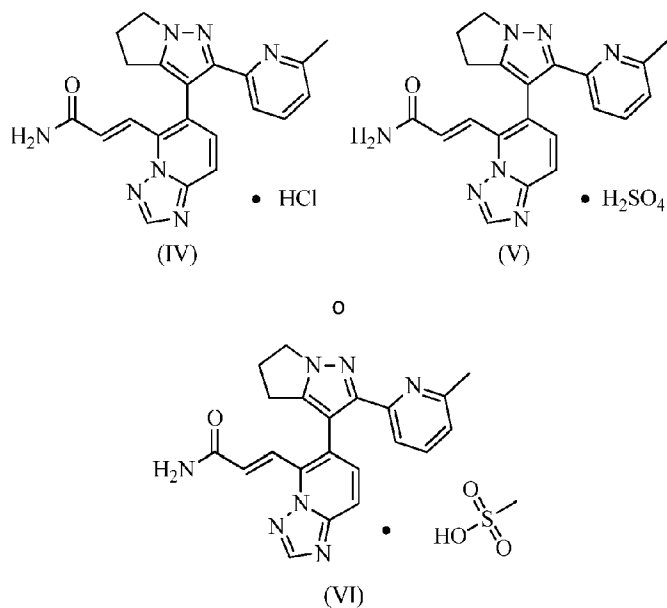
5. Una forma cristalina B del compuesto de fórmula (II) de la reivindicación 4, caracterizada porque el patrón de difracción de rayos X en polvo de la misma tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ : $13,349^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,012^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,235^\circ \pm 0,2^\circ$ y $23,370^\circ \pm 0,2^\circ$; en los que el patrón de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación de Cu-K α .

6. La forma cristalina B de la reivindicación 5, caracterizada porque el patrón de difracción de rayos X en polvo de la misma tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ : $13,349^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,066^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,782^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,012^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,235^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,027^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,370^\circ \pm 0,2^\circ$ y $27,253^\circ \pm 0,2^\circ$; en los que el patrón de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación de Cu-K α .

7. La forma cristalina B de la reivindicación 5 o la reivindicación 6, caracterizada porque el patrón de calorimetría diferencial de barrido de la misma tiene un pico endotérmico a $234,43^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$;

y/o, el patrón de análisis termogravimétrico de la misma muestra 0,3043 % de pérdida de peso a $120^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ y 1,599 % de pérdida de peso a $238,46^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$; en la que el patrón de calorimetría diferencial de barrido y el patrón de análisis termogravimétrico se han obtenido usando una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$.

8. Un compuesto de fórmula (IV), fórmula (V) o fórmula (VI):



- 5 9. El compuesto o forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso como medicamento para tratar cánceres.

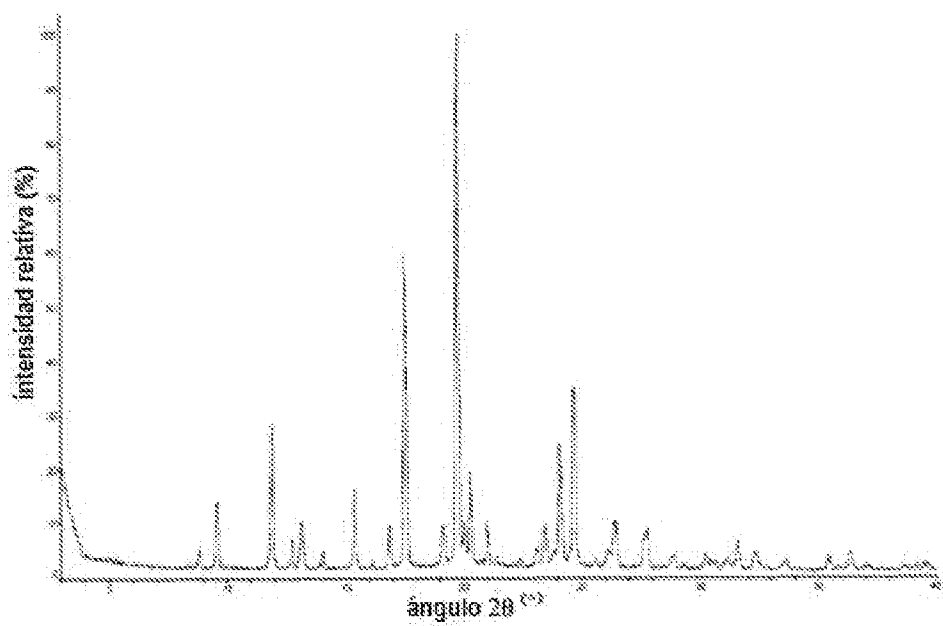


Figura 1

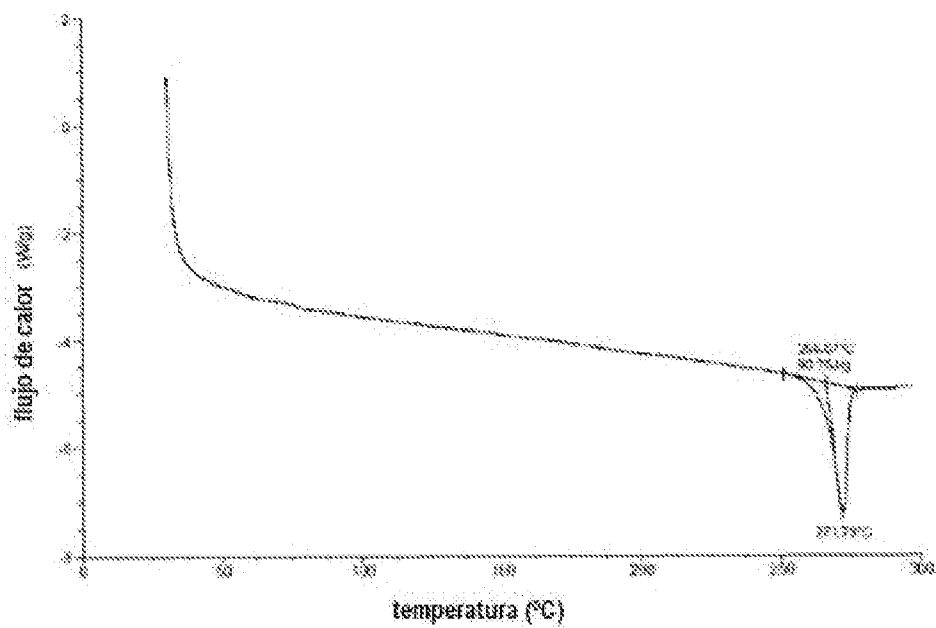


Figura 2

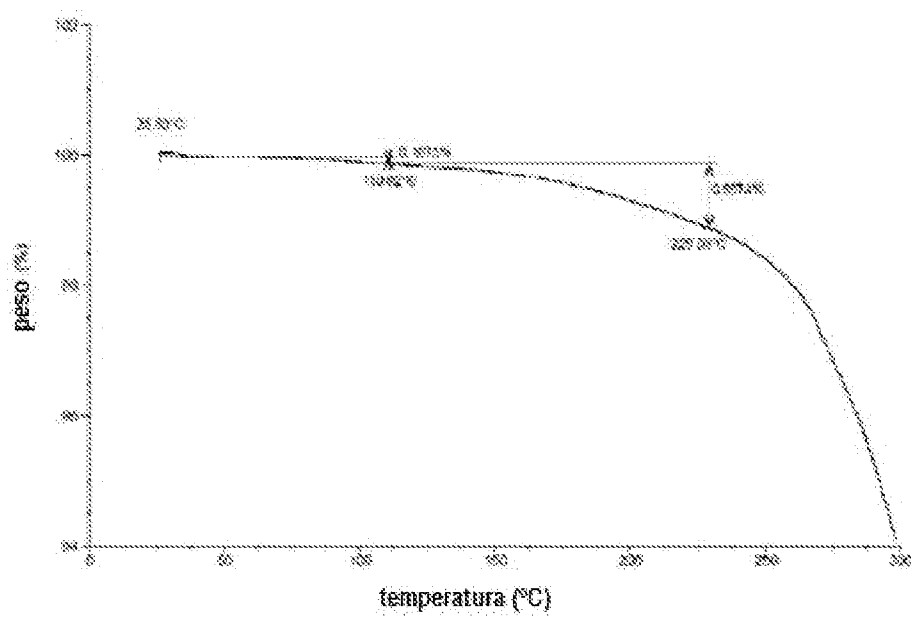


Figura 3

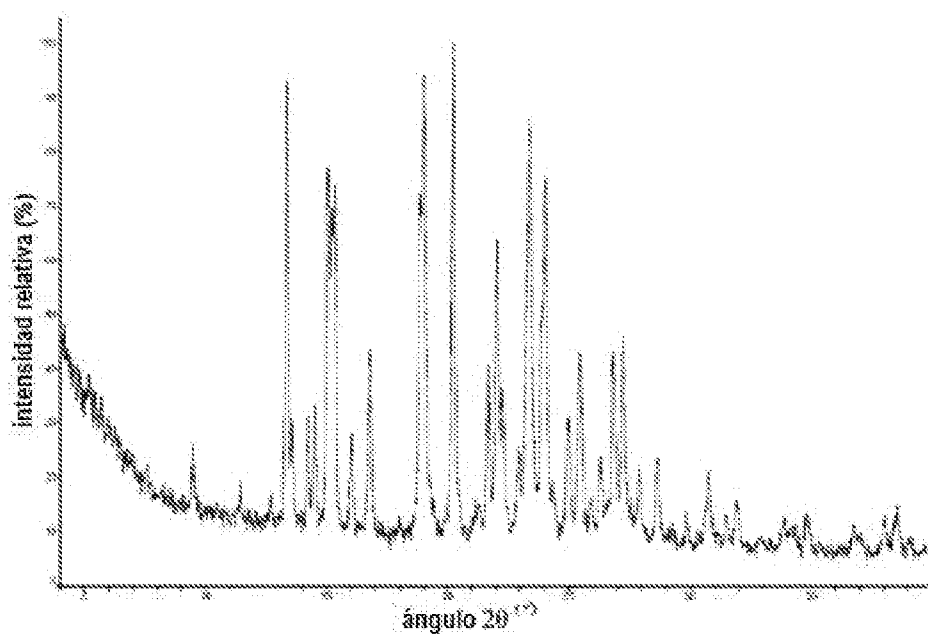


Figura 4

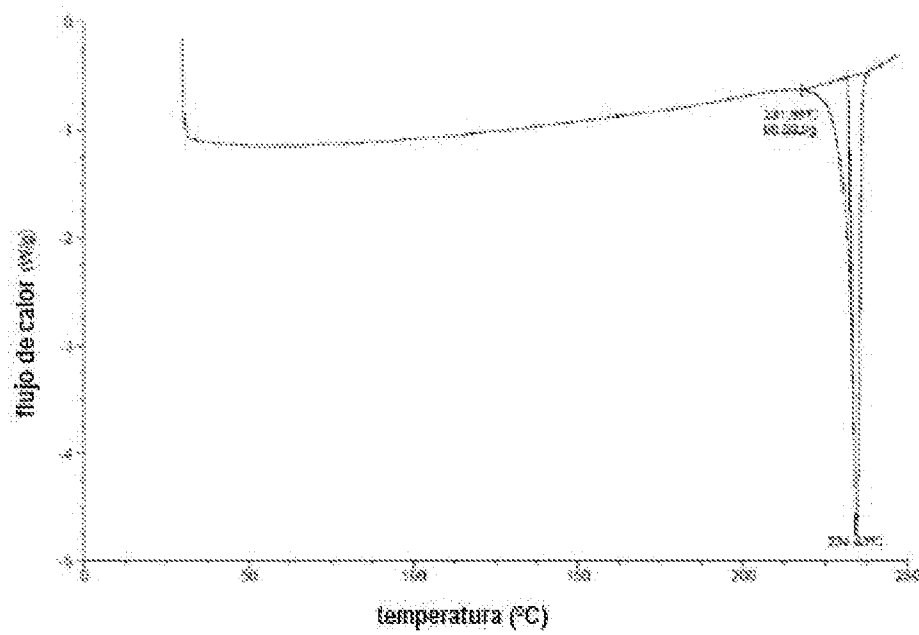


Figura 5

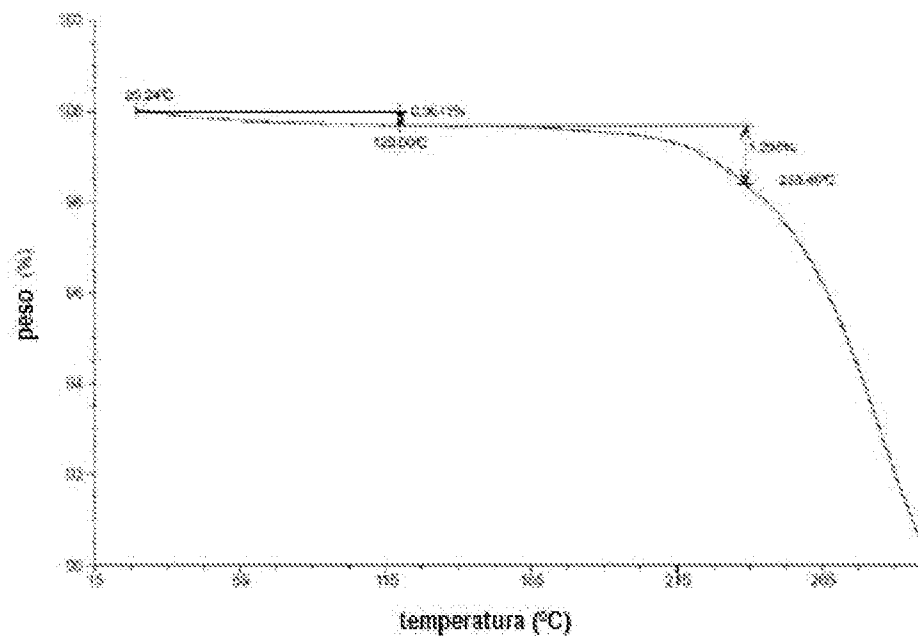


Figura 6

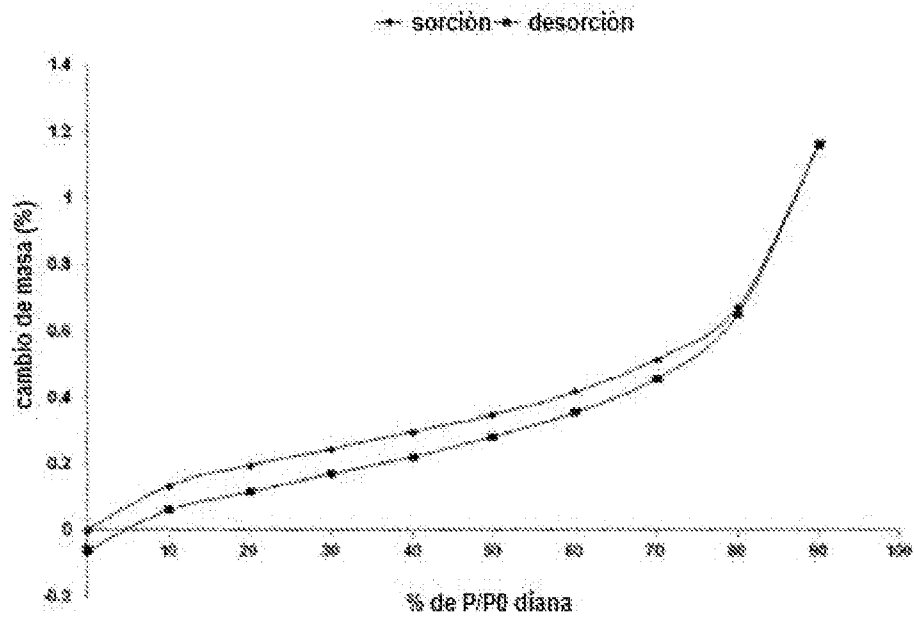


Figura 7