

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 015**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/10** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**A61K 31/501** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2017 PCT/CN2017/086760**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.12.2017 WO17206924**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2017 E 17805869 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2024 EP 3470410**

54 Título: **Forma cristalina de compuesto que suprime la actividad de la proteína quinasa y aplicación de la misma**

30 Prioridad:

**01.06.2016 WO PCT/CN2016/084300**

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

**04.10.2024**

73 Titular/es:

**XCOVERY HOLDINGS, INC. (100.0%)  
Suite 202N, 11780 U.S. Highway One  
Palm Beach Gardens, Florida 33408, US**

72 Inventor/es:

**LIANG, CONGXIN;  
MA, YONGBIN y  
HE, WEI**

74 Agente/Representante:

**CONTRERAS PÉREZ, Yahel**

ES 2 981 015 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Forma cristalina de compuesto que suprime la actividad de la proteína quinasa y aplicación de la misma

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a las nuevas formas cristalinas de un compuesto novedoso {5-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il}-N-{4 clorhidrato de -[[(3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil]carbonil]fenil}carboxamida e hidrato o solvato de la misma; La presente invención se refiere además al método de preparación del compuesto y a las formas cristalinas y a los intermedios relacionados, a las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto descrito y a su uso para inhibir la actividad de la proteína quinasa (PK).

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las proteínas quinasas son enzimas que catalizan la fosforilación de proteínas, en la mayoría de los casos, la fosforilación se produce en los restos serina (ser), treonina (thr) y tirosina (tyr) de las proteínas. Muchos aspectos de la vida celular (tales como crecimiento celular, diferenciación, proliferación, ciclo celular y supervivencia) dependen de la actividad de las proteínas quinasas. Por otra parte, la actividad aberrante de la proteína quinasa se asocia a muchos trastornos tales como cáncer e inflamación.

Hasta ahora se han encontrado más de 500 tipos de proteínas quinasas. Pueden dividirse en cinco categorías de acuerdo con los tipos de restos de aminoácidos cuyas proteínas sustrato están fosforiladas: (i) serina/treonina (Ser/Thr) proteína quinasa: el hidroxilo de la proteína está fosforilado; (ii) tirosina (Tyr) proteína quinasa: el hidroxilo fenólico de la proteína actúa como receptor de fósforo; (iii) histidina proteína quinasa: el grupo básico de la histidina, la arginina o lisina de la proteína está fosforilado; (iv) triptófano proteína quinasa: los restos de triptófano de la proteína sirven como receptores de fósforo; (v) aspartil/glutamil proteína quinasa: el grupo acilo de la proteína actúa como receptor de fosfato.

La proteína tirosina quinasa (PTK), actualmente se han encontrado más de 100 miembros de la familia, juega un papel importante en la regulación de diferenciación, crecimiento y activación celulares. Las PTK pueden dividirse en dos categorías, tipo de receptor y tipo de no receptor de acuerdo con su estructura, el primero conocido como PTK transmembrana, este último conocido como PTK intracelular.

La aparición y el desarrollo de tumores humanos dependen de la activación de una serie de oncogenes y de la inactivación de genes supresores de tumores. En el estudio de los tumores epiteliales, se comprueba que la proteína transmembrana del receptor tirosina quinasa (RTK) juega un papel fundamental en la regulación del crecimiento, la diferenciación y la supervivencia celulares, y juega un papel vital en la aparición y el desarrollo de tumores.

La subfamilia del protooncogén MET en RTK tiene 2 miembros, MET y RON (receptor d'origine nantais).

El protooncogén C-Met codifica el receptor tirosina quinasa de Met. El receptor MET, un complejo dímérico glucosilado de 190 kDa, consiste en una cadena  $\alpha$  de 50 kDa que está unida por disulfuro a una cadena  $\beta$  de 145. La cadena  $\alpha$  se encuentra extracelularmente, mientras que la cadena  $\beta$  incluye el dominio transmembrana y citoplasmático. Met juega un papel en la tumorigénesis y la metástasis, y Met se transforma, tumorigénesis y metástasis con la expresión de su ligando factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). (Jefferson, M. et al, Oncogene 1996, 13, 853-856; Michieli, P. et al, Oncogene 1999, 18, 5221-5231). C-Met se sobreexpresa en un porcentaje significativo de cáncer humano y se amplifica durante la transición entre tumores primarios y metástasis. Numerosos estudios han relacionado la expresión de C-Met y/o HGF/SF con la progresión del cáncer de diferentes tipos. Además, se ha demostrado que la sobreexpresión de C-Met o HGF se correlaciona con un mal pronóstico y un pronóstico de la enfermedad en una variedad de cánceres humanos importantes (incluyendo cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer gástrico y cáncer de mama). C-Met también está directamente implicado en cánceres que no se han tratado con éxito, tales como cáncer pancreático, neuroglioma y carcinoma hepatocelular.

Los homólogos de RON incluyen Stk (ratón) y Sea (pollo). Su ligando es la proteína estimulante de macrófagos (MSP), que es una proteína sérica, homóloga a HGF. El gen RON se ubica en el cromosoma humano 3p21, que comprende 20 exones y 19 intrones. La proteína RON madura es un heterodímero compuesto por subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  con un peso molecular de aproximadamente 185 kDa. El producto del gen RON puede detectarse en una diversidad de tejidos humanos normales. RON se expresa en células epiteliales humanas, granulocitos, macrófagos mononucleares, megacariocitos, osteoclastos, capa germinal amigdalina, intestino delgado, colon, riñón, células del pulmón y de la médula ósea. En los últimos años, los estudios han demostrado que en muchos tumores primarios humanos y líneas celulares tumorales incluyendo sistema digestivo, sistema urinario, pulmón y mama, la expresión de RON se altera significativamente en calidad y cantidad. La actividad oncogénica de RON se correlaciona con la actividad de las quinasas y la actividad de la RON quinasa puede regularse significativamente mediante

sobreexpresión, mecanismos de mutación y escisión que conducen a la transformación neoplásica, el crecimiento y el movimiento de las células. RON también puede funcionar solo o en cooperación con otros factores para provocar invasión tumoral y metástasis (International Journal of Pathology and Clinical Medic, 2005, 25(5):441-443).

5 CSF1R (receptor del factor 1 estimulante de colonias), también conocido como C-fms, es un receptor tirosina quinasa transmembrana de cadena sencilla y es miembro de la familia RTK que contiene motivos de inmunoglobulina (Ig). CSF1R se expresa predominantemente en células de líneas monocíticas, así como en células del tracto reproductivo femenino y la placenta. También se encontró que el CSF1R se expresa en células de Langerhans, subgrupos de células de músculo liso, linfocitos B y células de la microglía en la piel. Los principales  
10 efectos biológicos de la transducción de señales de CSF1R derivan de la diferenciación, la proliferación, la migración y la supervivencia de macrófagos precursores y osteoclastos en líneas de monocitos.

Axl pertenece a una subfamilia de receptores tirosina quinasa que también incluye Tyro 3 y Mer. La sobreexpresión de Axl se ha informado en muchos cánceres humanos y está asociada a infección y metástasis en cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer gástrico, carcinoma de células renales y glioblastoma. Los  
15 estudios recientes han demostrado que la sobreexpresión de Axl mediante el "interruptor de tirosina quinasa" provoca resistencia al imatinib en el tumor del estroma gastrointestinal. La expresión de Axl se induce por fármacos quimioterapéuticos y la sobreexpresión de Axl conduce a resistencia en leucemias mieloides agudas, lo que sugiere que Axl puede estar implicado en la regulación de diversos aspectos de la tumorigénesis. (Oncogene, 2009,  
20 28:3442).

EphA2 pertenece al subgrupo más grande EPH RTK del receptor tirosina quinasa, y los estudios han demostrado que EphA2 está asociado a una serie de regulación de afecciones patológicas, incluyendo tumores (Pasquale EB. Eph receptors and ephrins in cancer: bidirectional signaling and beyond. Nat Rev Cancer 2010; 10: 165-80).  
25 Recientemente, los estudios han demostrado que el bloqueo de EphA2 puede superar la resistencia adquirida de los inhibidores de la EGFR quinasa en el cáncer de pulmón (Amato *et al.* Cancer Res 2016; 76(2); 305-18).

ROS1 es miembro de la familia de receptores de insulina. Recientemente, se encontró reordenamiento de ROS1 en un pequeño número de pacientes con cáncer de pulmón. Y kazolinib, como un inhibidor de ROS1, es muy efectivo  
30 en el tratamiento de estos pacientes (Bergethon *et al.* J. Clin. Oncol. 2012; 30(8), 863).

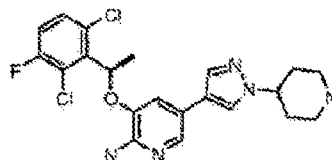
Los reordenamientos de NTRK1 con tumorigenicidad y sensibilidad a los medicamentos también se encuentran en el cáncer de pulmón (Vaishnavi *et al.* Nature Medicine 2013; 19(11), 1469). El gen NTRK1 codifica una proteína del receptor del factor de crecimiento nervioso (TRKA) de alta afinidad.  
35

La quinasa del linfoma anaplásico (ALK) pertenece a la superfamilia RTK. Debido al cromosoma heterotópico t2, las proteínas de fusión ALK oncogénicas constitutivamente activas se expresan en el linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) y en el tumor miofibroblástico inflamatorio (IMT). ALK se ha considerado recientemente como un protooncogén en una pequeña proporción de cáncer de pulmón no microcítico y neurocitoma. (Choi *et al.*, Cancer  
40 Res 2008; 68: (13); Webb *et al.*, Expert Rev. Anticancer Ther. 2009; 9(3), 331-356).

Recientemente, se descubrió que un nuevo isotipo de ALK se expresa en el 11 % de los melanomas y en otros tipos esporádicos de cáncer humano, pero no en tejidos normales (Wiesner *et al.* Nature 2015; 526, 453). La nueva transcripción de ALK inicia el inicio de la transcripción alternativa (ATI) del intrón en ALK 19, conocido como ALK<sup>ATI</sup>.  
45

ALK también está implicado en enfermedades del sistema nervioso. Se ha demostrado que ALK regula las funciones de la corteza frontal y el hipocampo en el cerebro adulto y ALK se identifica como una nueva diana para los síntomas psiquiátricos (tales como esquizofrenia, depresión y adicción a sustancias (cocaína)).

50 Se ha informado que crizotinib es un inhibidor efectivo de la tirosina quinasa del receptor de HGF (C-Met) y ALK (documento WO2004076412; documento WO2006021881; documento WO2006021886).



Crizotinib

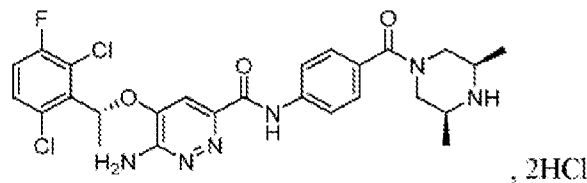
55 En el ensayo clínico de fase I de crizotinib, el 64 % logró una tasa de respuesta objetiva (ORR) y el 90 % logró el control de la enfermedad (J Clin Oncology 2010; 28: 7S, Supl; resum3). Desafortunadamente, la respuesta violenta

al crizotinib es solo transitoria. La mayoría de los pacientes desarrollan resistencia y progresión de la enfermedad después de 6 a 18 meses de tratamiento. En particular, una proporción significativa de pacientes tienen metástasis cerebrales no tratadas con crizotinib.

- 5 Las publicaciones de patentes anteriores (documento WO2009/154769A1, documento WO2012/048259A2, documento CN103298806B) describen los compuestos de piridazina carboxiamida sustituida como inhibidores de proteína quinasa, la mayoría de los cuales inhiben de manera efectiva c-Met y ALK con  $Cl_{50} < 100$  nM. Debido a que aún existen necesidades no cubiertas en la selección de tratamientos para enfermedades mediadas por quinasas, los presentes inventores analizaron además la forma polimórfica de compuestos de piridazina carboxiamida  
 10 sustituida para satisfacer las necesidades médicas de los pacientes.

### EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

La presente invención tiene como objetivo proporcionar clorhidrato de {5-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il}-N-4-[[[(3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazinil]carbonil]fenil]carboxamida de Fórmula I:



Fórmula I

La invención también se refiere a una diversidad de formas cristalinas aproximadamente puras de un compuesto de  
 20 Fórmula I, hidratos y/o solvatos del mismo.

En la presente invención, las formas cristalinas del compuesto de Fórmula I, hidratos y/o solvatos del mismo existen en una o más formas cristalinas.

25 La invención proporciona en primer lugar una forma cristalina del compuesto de Fórmula I, hidratos y/o solvatos del mismo y su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $4,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $10,0 \pm 0,2^\circ$  y  $19,3 \pm 0,2^\circ$ . Para ser conveniente, la invención se considera Forma cristalina A.

En segundo lugar, la presente invención proporciona además realizaciones preferidas de la Forma cristalina A  
 30 anterior:

Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma cristalina A anterior tiene picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $4,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $10,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $14,7 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $19,3 \pm 0,2^\circ$  y  $20,3 \pm 0,2^\circ$ .

35 Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma cristalina A tiene picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $4,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $10,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $14,7 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $19,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $20,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $25,5 \pm 0,2^\circ$  y  $30,7 \pm 0,2^\circ$ .

Preferentemente, la Forma cristalina A anterior tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo aproximadamente  
 40 como se muestra en la Figura 1.

La presente invención resume el patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma cristalina A como se muestra en la Tabla 1.

45

Tabla 1

$2\theta$ ( $^\circ$ )	Intensidad (I %)
$4,9 \pm 0,2$	13,7
$10,0 \pm 0,2$	100
$14,7 \pm 0,2$	17,7
$16,9 \pm 0,2$	20,3
$19,3 \pm 0,2$	63
$20,3 \pm 0,2$	22,4
$25,5 \pm 0,2$	10,8
$30,7 \pm 0,2$	14,9

Preferentemente, la Forma cristalina A tiene una pureza de  $\geq 85$  %.

Preferentemente, la Forma cristalina A tiene una pureza de  $\geq 95$  %.

5

Preferentemente, la Forma cristalina A tiene una pureza de  $\geq 99$  %.

Preferentemente, la Forma cristalina A tiene una pureza de  $\geq 99,5$  %.

10 Preferentemente, la Forma cristalina A es un dihidrato.

La invención proporciona además otra forma cristalina del compuesto de Fórmula I, hidratos y/o solvatos del mismo y su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene los picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $10,5\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$  y  $21,1\pm 0,2^\circ$ . Para ser conveniente, la invención se considera Forma cristalina B.

15

La presente invención proporciona además realizaciones preferidas de la Forma cristalina B anterior: Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma cristalina B anterior tiene picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $10,5\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $19,7\pm 0,2^\circ$ ,  $21,1\pm 0,2^\circ$ ,  $23,9\pm 0,2^\circ$  y  $25,5\pm 0,2^\circ$ .

20 Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma cristalina B anterior tiene picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $10,5\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $19,7\pm 0,2^\circ$ ,  $21,1\pm 0,2^\circ$ ,  $21,5\pm 0,2^\circ$ ,  $23,9\pm 0,2^\circ$ ,  $25,2\pm 0,2^\circ$  y  $25,5\pm 0,2^\circ$ .

Preferentemente, la Forma cristalina B anterior tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo aproximadamente como se muestra en la Figura 2.

25

La presente invención resume el patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma cristalina b como se muestra en la Tabla 2.

30

Tabla 2

$2\theta$ (°)	Intensidad ( I % )
$10,5\pm 0,2^\circ$	100
$17,4\pm 0,2^\circ$	56,1
$19,7\pm 0,2^\circ$	26,4
$21,1\pm 0,2^\circ$	33,4
$21,5\pm 0,2^\circ$	23,6
$23,9\pm 0,2^\circ$	26,6
$25,2\pm 0,2^\circ$	25,8
$25,5\pm 0,2^\circ$	28,8

Preferentemente, la Forma cristalina B tiene una pureza de  $\geq 85$  %.

Preferentemente, la Forma cristalina B tiene una pureza de  $\geq 95$  %.

35

Preferentemente, la Forma cristalina B tiene una pureza de  $\geq 99$  %.

Preferentemente, la Forma cristalina B tiene una pureza de  $\geq 99,5$  %.

40 Preferentemente, la Forma cristalina B es un trihidrato.

La divulgación que no está abarcada por el texto de las reivindicaciones proporciona además otra forma cristalina del compuesto de Fórmula I, hidratos y/o solvatos del mismo y su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene los picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $10,2\pm 0,2^\circ$ ,  $20,6\pm 0,2^\circ$  y  $21,8\pm 0,2^\circ$ . Para ser conveniente, se considera Forma cristalina C.

45

Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma cristalina C anterior tiene los picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $10,2\pm 0,2^\circ$ ,  $14,7\pm 0,2^\circ$ ,  $19,4\pm 0,2^\circ$ ,  $20,6\pm 0,2^\circ$ ,  $21,8\pm 0,2^\circ$  y  $24,5\pm 0,2^\circ$ .

50 Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma cristalina C anterior tiene los picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $8,7\pm 0,2^\circ$ ,  $10,2\pm 0,2^\circ$ ,  $14,7\pm 0,2^\circ$ ,  $19,4\pm 0,2^\circ$ ,  $20,6\pm 0,2^\circ$ ,  $21,8\pm 0,2^\circ$ ,  $24,5\pm 0,2^\circ$  y  $25,9\pm 0,2^\circ$ .

## ES 2 981 015 T3

Preferentemente, la Forma cristalina C anterior tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo aproximadamente como se muestra en la Figura 3.

5 Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma cristalina C se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

$2\theta$ (°)	Intensidad (I %)
$8,7\pm 0,2$	23,1
$10,2\pm 0,2$	100
$14,7\pm 0,2$	26,1
$19,4\pm 0,2$	29,4
$20,6\pm 0,2$	46,9
$21,8\pm 0,2$	33,9
$24,5\pm 0,2$	23,4
$25,9\pm 0,2$	23,2

Preferentemente, la Forma cristalina C tiene una pureza de  $\geq 85$  %.

10 Preferentemente, la Forma cristalina C tiene una pureza de  $\geq 95$  %.

Preferentemente, la Forma cristalina C tiene una pureza de  $\geq 99$  %.

Preferentemente, la Forma cristalina C tiene una pureza de  $\geq 99,5$  %.

15 Preferentemente, la Forma cristalina C es un compuesto disolvente de metanol.

20 La divulgación que no está abarcada por el texto de las reivindicaciones proporciona además otra forma cristalina del compuesto de Fórmula I, hidratos y/o solvatos del mismo y su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $9,2\pm 0,2^\circ$ ,  $18,0\pm 0,2^\circ$  y  $18,5\pm 0,2^\circ$ . Para ser conveniente, se considera Forma cristalina D.

25 Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma cristalina D anterior tiene los picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $4,5\pm 0,2^\circ$ ,  $9,2\pm 0,2^\circ$ ,  $18,0\pm 0,2^\circ$ ,  $18,5\pm 0,2^\circ$ ,  $19,5\pm 0,2^\circ$  y  $20,1\pm 0,2^\circ$ .

Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma cristalina D anterior tiene picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $4,5\pm 0,2^\circ$ ,  $9,2\pm 0,2^\circ$ ,  $18,0\pm 0,2^\circ$ ,  $18,5\pm 0,2^\circ$ ,  $19,5\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $22,3\pm 0,2^\circ$  y  $23,1\pm 0,2^\circ$ .

30 Preferentemente, la Forma cristalina D anterior tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo aproximadamente como se muestra en la Figura 4.

Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma cristalina D se muestra en la Tabla 4.

35

Tabla 4

$2\theta$ (°)	Intensidad (I %)
$4,5\pm 0,2$	21,9
$9,2\pm 0,2$	100
$18,0\pm 0,2$	54,5
$18,5\pm 0,2$	23,4
$19,5\pm 0,2$	13,2
$20,1\pm 0,2$	13,1
$22,3\pm 0,2$	11,8
$23,1\pm 0,2$	11,9

Preferentemente, la Forma cristalina D tiene una pureza de  $\geq 85$  %.

Preferentemente, la Forma cristalina D tiene una pureza de  $\geq 95$  %.

40 Preferentemente, la Forma cristalina D tiene una pureza de  $\geq 99$  %.

Preferentemente, la Forma cristalina D tiene una pureza de  $\geq 99,5$  %.

Preferentemente, la Forma cristalina D es un compuesto disolvente de dimetilsulfóxido.

La divulgación que no está abarcada por el texto de las reivindicaciones proporciona además otra forma cristalina del compuesto de Fórmula I, hidratos y/o solvatos del mismo y su patrón de difracción de rayos X en polvo tiene los  
5 picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $4,8\pm 0,2^\circ$ ,  $9,6\pm 0,2^\circ$  y  $25,8\pm 0,2^\circ$ . Para ser conveniente, se considera Forma cristalina E.

Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma cristalina E anterior tiene picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $4,8\pm 0,2^\circ$ ,  $9,6\pm 0,2^\circ$ ,  $16,3\pm 0,2^\circ$ ,  $18,1\pm 0,2^\circ$ ,  $20,8\pm 0,2^\circ$  y  $25,8\pm 0,2^\circ$ .  
10

Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma cristalina E anterior tiene picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $4,8\pm 0,2^\circ$ ,  $9,6\pm 0,2^\circ$ ,  $16,3\pm 0,2^\circ$ ,  $18,1\pm 0,2^\circ$ ,  $19,3\pm 0,2^\circ$ ,  $20,8\pm 0,2^\circ$ ,  $25,8\pm 0,2^\circ$  y  $26,7\pm 0,2^\circ$ .

15 Preferentemente, la Forma cristalina E anterior tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo aproximadamente como se muestra en la Figura 5.

Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma cristalina E se muestra en la Tabla 5.

20

Tabla 5

$2\theta$ (°)	Intensidad (I %)
$4,8\pm 0,2$	47,1
$9,6\pm 0,2$	100
$16,3\pm 0,2$	34,1
$18,1\pm 0,2$	28,3
$19,3\pm 0,2$	24,9
$20,8\pm 0,2$	26,8
$25,8\pm 0,2$	41,6
$26,7\pm 0,2$	20,9

Preferentemente, la Forma cristalina E tiene una pureza de  $\geq 85$  %.

Preferentemente, la Forma cristalina E tiene una pureza de  $\geq 95$  %.

25

Preferentemente, la Forma cristalina E tiene una pureza de  $\geq 99$  %.

Preferentemente, la Forma cristalina E tiene una pureza de  $\geq 99,5$  %.

30 Preferentemente, la Forma cristalina E es un dihidrato.

La presente divulgación proporciona además formas amorfas de los compuestos de Fórmula I, hidratos y/o solvatos de los mismos, con un patrón de difracción de rayos X en polvo aproximadamente como se muestra en la Figura 6.

35 La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma cristalina A y/o la Forma cristalina B anteriores.

La presente invención también proporciona una realización preferida de las composiciones farmacéuticas anteriores: Preferentemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma  
40 cristalina A o de la Forma cristalina B proporcionadas en el presente documento y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma cristalina A y de la Forma cristalina B proporcionadas en el presente documento y un excipiente, adyuvante o  
45 vehículo farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma cristalina A o de la Forma cristalina B de la invención en combinación con al menos otro componente efectivo.

50 Preferentemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma cristalina A y de la Forma cristalina B de la invención en combinación con al menos otro componente efectivo.

Preferentemente, la composición farmacéutica está en forma de una preparación oral.

Preferentemente, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido o una cápsula.

Preferentemente, la composición farmacéutica comprende de 20 mg a 150 mg de Forma cristalina A y/o Forma cristalina B y se formula en una cantidad total de aproximadamente 50 mg a 500 mg con al menos un excipiente, 5 adyuvante y/o vehículo farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente, el excipiente, el adyuvante y/o el vehículo en la composición farmacéutica son celulosa microcristalina, manitol, crospovidona, croscarmelosa sódica, carboximetil almidón sódico, Povidona, hidroxipropilcelulosa y/o ácido esteárico.

10 Preferentemente, la composición farmacéutica comprende del 0,01 % en peso al 99 % en peso de la Forma cristalina A o la Forma cristalina B.

15 Preferentemente, la composición farmacéutica comprende del 0,01 % en peso al 99 % en peso de la Forma cristalina A y la Forma cristalina B.

Preferentemente, la composición farmacéutica comprende del 0,1 % en peso al 70 % en peso de la Forma cristalina A o la Forma cristalina B.

20 Preferentemente, la composición farmacéutica comprende del 0,1 % en peso al 70 % en peso de la Forma cristalina A y la Forma cristalina B.

Preferentemente, la composición farmacéutica comprende del 1 % en peso al 70 % en peso de la Forma cristalina A o la Forma cristalina B.

25 Preferentemente, la composición farmacéutica comprende del 1 % en peso al 70 % en peso de la Forma cristalina A y la Forma cristalina B.

30 Preferentemente, la composición farmacéutica comprende del 1 % en peso al 50 % en peso de la Forma cristalina A o la Forma cristalina B.

Preferentemente, la composición farmacéutica comprende del 1 % en peso al 50 % en peso de la Forma cristalina A y la Forma cristalina B.

35 Preferentemente, la composición farmacéutica comprende del 1 % en peso al 30 % en peso de la Forma cristalina A o la Forma cristalina B.

Preferentemente, la composición farmacéutica comprende del 1 % en peso al 30 % en peso de la Forma cristalina A y la Forma cristalina B.

40 Preferentemente, la composición farmacéutica comprende del 10 % en peso al 30 % en peso de la Forma cristalina A o la Forma cristalina B.

45 Preferentemente, la composición farmacéutica comprende del 10 % en peso al 30 % en peso de la Forma cristalina A y la Forma cristalina B.

La presente invención también proporciona el uso de la Forma cristalina A y/o la Forma cristalina B en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección en un paciente, en donde la enfermedad, el trastorno o la afección están mediados por c-Met, RON, Axl, CSF1R, EphA2, ROS1 o proteína de fusión ROS1, TRKA o proteína de fusión TRKA, TRKB, TRKC, ALK, ALK<sup>ATI</sup> o proteína de fusión ALK.

La invención también proporciona una realización preferida del uso anterior de la Forma cristalina A y/o la Forma cristalina B:

Preferentemente, la proteína de fusión ALK es EML4-ALK o NPM-ALK quinasa.

55 Preferentemente, la enfermedad, el trastorno o la afección es cáncer y/o enfermedad proliferativa.

Preferentemente, la enfermedad, el trastorno o la afección es cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer de piel, cáncer de hueso, glioma, linfoma, neuroblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma papilar de células renales y/o carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.

Preferentemente, la enfermedad, el trastorno o la afección es cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) resistente al tratamiento con crizotinib.

Preferentemente, la enfermedad, el trastorno o la afección es melanoma.

5

Preferentemente, la enfermedad, el trastorno o la afección es enfermedad neurológica, enfermedad psiquiátrica, obesidad, diabetes y/o enfermedad cardiovascular.

10 Preferentemente, la enfermedad psiquiátrica es esquizofrenia, depresión y/o adicción a sustancias o abuso de sustancias.

Preferentemente, la adicción o el abuso de sustancias es adicción a o abuso de cocaína, tabaco o alcohol.

15 La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección mediante la administración de la Forma cristalina A y/o la Forma cristalina B proporcionadas en el presente documento al paciente.

20 La presente invención proporciona además realizaciones preferidas del método descrito anteriormente para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección de un paciente utilizando la Forma cristalina A y/o la Forma cristalina B:

Preferentemente, la enfermedad, el trastorno o la afección están mediados por c-Met, RON, Axl, CSF1R, EphA2, ROS1 o proteína de fusión ROS1, TRKA o proteína de fusión TRKA, TRKB, TRKC, ALK, ALK<sup>AT1</sup> o proteína de fusión ALK.

25 Preferentemente, la proteína de fusión ALK es EML4-ALK o NPM-ALK quinasa.

Preferentemente, la enfermedad, el trastorno o la afección es cáncer y/o enfermedad proliferativa.

30 Preferentemente, la enfermedad, el trastorno o la afección es cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer de piel, cáncer de hueso, glioma, linfoma, neuroblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma papilar de células renales y/o carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.

35 Preferentemente, la enfermedad, el trastorno o la afección es cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) resistente al tratamiento con crizotinib.

Preferentemente, la enfermedad, el trastorno o la afección es melanoma.

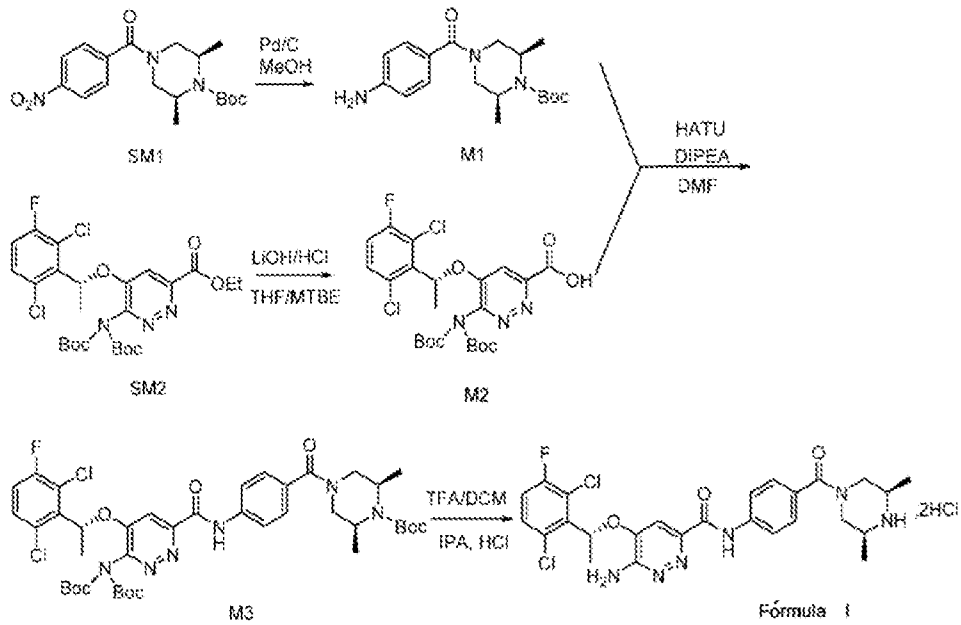
40 Preferentemente, la enfermedad, el trastorno o la afección es enfermedad neurológica, enfermedad psiquiátrica, obesidad, diabetes y/o enfermedad cardiovascular.

Preferentemente, la enfermedad psiquiátrica es esquizofrenia, depresión y/o adicción o abuso de sustancias.

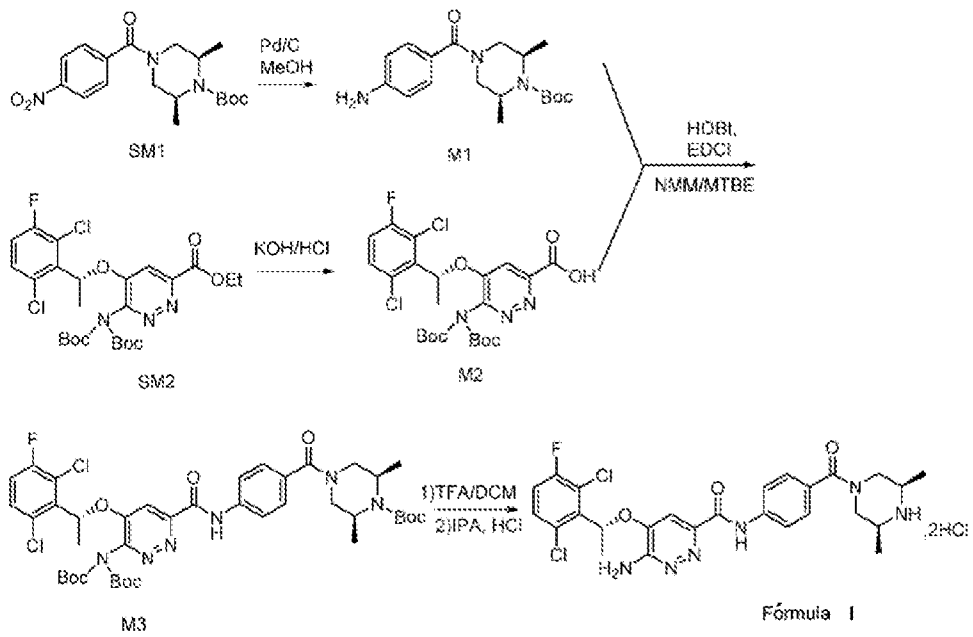
45 Preferentemente, la adicción o el abuso de sustancias es la adicción a o el abuso de cocaína, tabaco o alcohol.

La presente invención proporciona además métodos de preparación del compuesto de Fórmula I, como sigue:

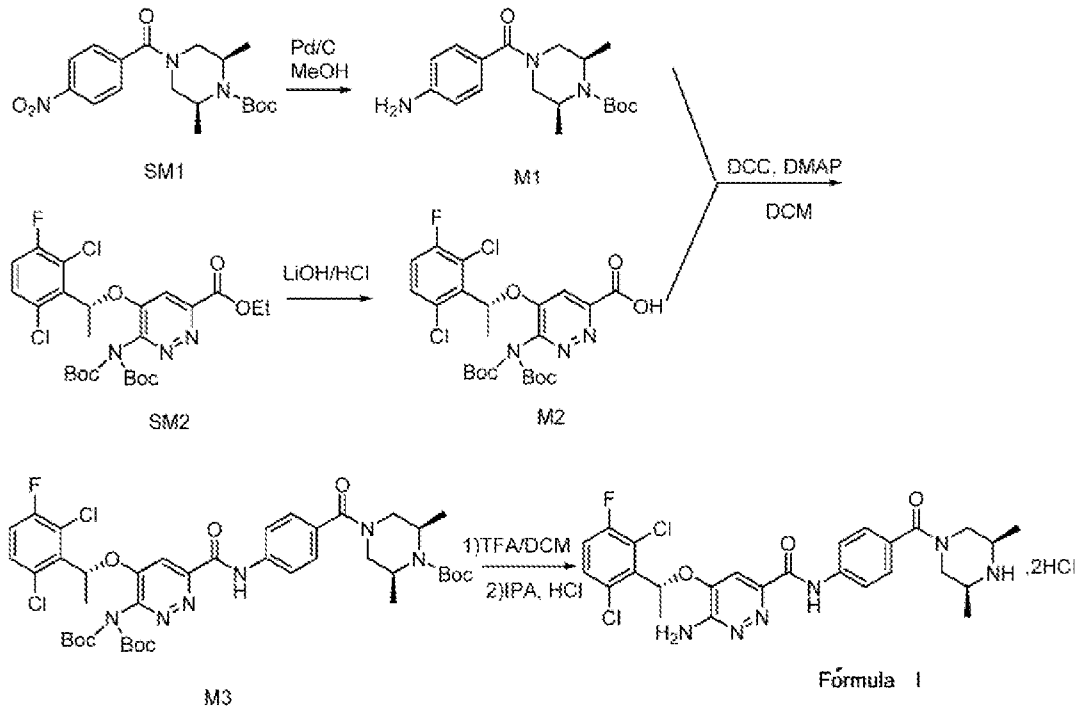
Método 1:



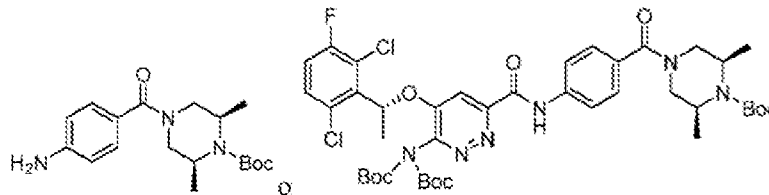
Método 2:



Método 3:



La invención proporciona además intermedios en la preparación del compuesto de fórmula I, como sigue:



5

La expresión "aproximadamente puro" como se usa en el presente documento se refiere a al menos el 85 % en peso, preferentemente al menos el 95 % en peso, más preferentemente al menos el 99 % en peso, lo más preferentemente al menos el 99,5 % en peso del compuesto como se muestra en la fórmula I existe en la Forma cristalina de la presente invención. Particularmente en la Forma cristalina A y/o Forma cristalina B.

10

Las formas cristalinas anteriores solo resumen los picos principales. Los picos principales son reproducibles y están dentro de los límites de error ( $\pm 0,2$ ).

15 En la presente invención, "el patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado como en la Figura 1" o "el patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado como en la Figura 2", se refiere al patrón de difracción de rayos X en polvo que muestra picos principales como en la Figura 1 o la Figura 2, donde los picos principales se refieren a aquellos con una intensidad relativa superior al 10 %, preferentemente superior al 30 %, con respecto al pico más alto (con su intensidad relativa designada ser el 100 %) en la Figura 1 o la Figura 2.

20

En la presente invención, "añadido en metanol/acetona" que está implicado en el método de preparación de la Forma cristalina A o la Forma cristalina B significa que en el método se añadió primero metanol y después se añadió acetona. De forma similar, "etanol/agua" significa que primero se añadió etanol y después se añadió agua; y "trifluoroetanol/acetato de etilo" significa que primero se añadió trifluoroetanol y después se añadió acetato de etilo.

25 De una forma similar, por ejemplo, "disolvente 1/disolvente 2" significa que primero se añadió el disolvente 1 y después se añadió el disolvente 2; y "disolvente 2/disolvente 1" significa que primero se añadió el disolvente 2 y después se añadió el disolvente 1.

En la presente invención, La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o un trastorno, es suficiente para afectar a dicho tratamiento para la enfermedad, el

30

trastorno o el síntoma. La "cantidad terapéuticamente efectiva " puede variar con el compuesto, la enfermedad, el trastorno y/o los síntomas de la enfermedad o el trastorno, la gravedad de la enfermedad, el trastorno y/o los síntomas de la enfermedad o el trastorno, la edad del sujeto a tratar y/o el peso del sujeto a tratar. Una cantidad apropiada en cualquier caso dado puede ser evidente para los expertos en la materia o puede determinarse mediante experimentos rutinarios. En el caso de terapia de combinación, la "cantidad terapéuticamente efectiva " se refiere a la cantidad total de los objetos de combinación para el tratamiento efectivo de una enfermedad, un trastorno o una afección.

Todas las formulaciones de la composición farmacéutica de la presente invención pueden producirse mediante métodos convencionales en el campo farmacéutico. Por ejemplo, el principio activo puede mezclarse con uno o más excipientes, después realizar la formulación deseada.

Los "vehículos farmacéuticamente aceptables" se refieren a vehículos farmacéuticos convencionales adecuados para la formulación farmacéutica deseada, por ejemplo: un diluyente, un excipiente tal como, diversos disolventes orgánicos, etc.; una carga tal como almidón, sacarosa, etc.; un aglutinante tal como derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona (PVP); un agente humectante tal como glicerol; un agente disgregante tal como agar, carbonato cálcico y bicarbonato sódico; un mejorador de la absorción tal como compuesto de amonio cuaternario; un tensoactivo tal como hexadecanol; un vehículo de absorción tal como caolín y arcilla jabonosa; un lubricante tal como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicol, etc. Además, la composición farmacéutica comprende además otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como un agente descentralizado, un estabilizante, un espesante, un agente complejante, un agente tampón, un potenciador de la penetración, un polímero, aromáticos, un edulcorante y un tinte. Preferentemente, el excipiente es adecuado para la formulación y el tipo de administración deseados.

El término "enfermedad" o "trastorno" o "afección" se refiere a cualquier enfermedad, malestar, dolencia, síntomas o indicaciones.

Debe observarse que el alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

#### DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- Figura 1: El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma cristalina A del compuesto como se muestra en la fórmula I.  
 Figura 2: El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma cristalina B del compuesto como se muestra en la fórmula I.  
 Figura 3: El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma cristalina C del compuesto como se muestra en la fórmula I.  
 Figura 4: El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma cristalina D del compuesto como se muestra en la fórmula I.  
 Figura 5: El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma cristalina E del compuesto como se muestra en la fórmula I.  
 Figura 6: El patrón de difracción de rayos X en polvo de una muestra amorfa del compuesto como se muestra en la fórmula I.  
 Figura 7: Patrón de adsorción dinámica de agua de la Forma cristalina A del compuesto como se muestra en la fórmula I.  
 Figura 8: Patrón de adsorción dinámica de agua de la Forma cristalina B del compuesto como se muestra en la fórmula I.  
 Figura 9: Patrón de adsorción dinámica de agua de la muestra amorfa del compuesto como se muestra en la fórmula I.  
 Figura 10: El análisis térmico diferencial de la Forma cristalina A del compuesto como se muestra en la fórmula I.  
 Figura 11: El análisis térmico diferencial de la Forma cristalina B del compuesto como se muestra en la fórmula I.  
 Figura 12: El análisis térmico diferencial de una muestra amorfa del compuesto como se muestra en la fórmula I.

La Tabla 6 resume los equipos de detección y los métodos del patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en las Figuras 1-6.

La Tabla 7 resume los equipos de detección y los métodos del patrón de adsorción dinámica de agua que se muestra en las Figuras 7-9.

## ES 2 981 015 T3

La Tabla 8 resume el equipo de detección y los métodos del análisis térmico diferencial del patrón de barrido que se muestra en las Figuras 10-12.

Tabla 6

Nombre del dispositivo	Difractómetro de rayos X en polvo (XRD) y XRD de fase caliente	
Equipo	Difractómetro Bruker D8 Advance	
Especificaciones técnicas	Longitud de onda diana de radiación K $\alpha$ (40 Kv, 40 Ma) cobre: 1,54 nm, goniómetro $\theta$ -2 $\theta$ , monocromador de Mo, detector Lynxeye	
Sustancia calibrada	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	
Software de adquisición	Comandante Diffrac Plus XRD	
Software de análisis	MDI Jade 6	
Parámetros del método	Especificación de placa de muestra no reflectante	24,6 mm de diámetro x 1,0 mm de grosor
	Placa de muestra de fase caliente de temperatura variable	Placa de cobre
	Ángulo de detección	3-40°2 $\theta$ /3-30°2 $\theta$ (XRD de fase caliente)
	Longitud de etapa	0,02°2 $\theta$
	Velocidad	0,2s.etapa-1
	peso de muestra detectado	>2 mg

Tabla 7

Nombre del dispositivo	Sorción dinámica de vapor (DVS)	
Instrumento	TA Instruments Q5000TGA	
Software de control	Ventaja térmica	
Software de análisis	Análisis universal	
Placa de muestra detectado	Crisol de platino	
peso de la muestra	1-10 mg	
Gas protector	Nitrógeno	
Caudal de gas	10 ml/min	
Método de detección	Equilibrar a 20 °C; Humedad 0 %; Isotérmico durante 180 min; Abortar la siguiente iso si peso (%) < 0,0100 durante 15,00 min; humedad de etapa 10 % cada 120 min hasta 80,00 %; Abortar la siguiente iso si peso (%) < 0,0100 durante 15,00 min; humedad de etapa 10 % cada 120 min hasta 0,00 %	
Patrón de juicio	no higroscópico	No más del 0,2 %
	Higroscópico suave	Más del 0,2 %, pero no más del 2,0 %
	Higroscópico	Más del 2 %, pero no más del 15 %
	Extremadamente higroscópico	Más del 15 %

Tabla 8

Nombre del dispositivo	Escáner de análisis térmico diferencial (DSC)
Instrumento	TA Instruments Q200 DSC
Software de control	Ventaja térmica
Software de análisis	Análisis universal
Placa de muestra	Crisol de aluminio (sellado y perforado)
peso de muestra detectado	0,5-5 mg
Gas protector	Nitrógeno
Caudal de gas	40 ml/min
Métodos de detección comunes	Equilibrar a 20 °C; Rampa de 10 °C/min a 250/300 °C

**EJEMPLOS**

La presente invención se ejemplifica además, pero no limitado, mediante los siguientes ejemplos que ilustran la invención. En los ejemplos de la presente invención, las técnicas o los métodos, a menos que se indique expresamente lo contrario, son técnicas o métodos convencionales en la técnica.

**Abreviaturas:**

- 10 Boc: Butoxicarbonilo;  
 DCC: Diciclohexilcarbodiimida;  
 DCM: Diclorometano;  
 15 DIPEA: Diisopropiletilamina;  
 DMAP: 4-dimetilaminopiridina;  
 20 DMF: N,N-Dimetilformamida;  
 EDCI: clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida;  
 HATU: Hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;  
 25 HOBT: 1-Hidroxibenzotriazol;  
 IPA: Alcohol isopropílico;  
 30 MeOH: Metanol;  
 MTBE: Metil *terc*-butil éter;  
 NMM: N-metilmorfolina;  
 35 N: mol/;  
 TFA: Trifluoroacetato;  
 40 THF: Tetrahidrofurano.

**Ejemplo 1: Síntesis de los compuestos de Fórmula I:****Síntesis del compuesto M1:**

- 45 8,57 g (0,024 mol, 1,00 eq) del Compuesto SM1 se disolvieron en 85,7 ml de metanol anhidro y se añadió paladio sobre carbono al 5 % (0,86 g) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se reemplazó por hidrógeno tres veces y se hizo reaccionar en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Cuando se completó la reacción de las materias primas, el filtrado se recogió por filtración, después se concentró hasta obtener un sólido y se secó al vacío para dar el sólido blanco, es decir, el compuesto M1 con un rendimiento del 100 % y una pureza del 97,32 %.
- 50 CL-EM [M+H<sup>+</sup>]: 334.

**Síntesis del compuesto M2 (Referencia):**

- 55 Los 9,60 g (0,017 mol, 1,00 eq) del compuesto SM2 se disolvieron en 53 ml de THF, la mezcla de reacción se enfrió de -5 a 5 °C. Se añadió gota a gota una solución acuosa de KOH 1 N (1,40 g de KOH y 25 ml de agua) y la mezcla se incubó de 1 a 10 °C y se agitó durante 4 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N diluido para ajustar el valor del pH a aproximadamente 5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 2) dos veces. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución saturada de agua salada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro durante  
 60 1 hora, seguido de filtrado y concentrado al vacío para obtener un aceite viscoso, se añadieron 23 ml de diclorometano para disolver el aceite viscoso anterior y después se concentró al vacío para obtener de nuevo un aceite espeso. Se añadieron 69 ml de diclorometano para disolver nuevamente el aceite espeso y se concentró al vacío para obtener 9,10 g del intermedio M2 como un sólido amarillo con un rendimiento del 99,7 %.

CL-EM [M+H<sup>+</sup>]: 546.

**Síntesis del compuesto M2 (Referencia):**

5 9,60 g (0,017 mol, 1,00 eq) del compuesto SM2 se disolvieron en 53 ml de THF y la mezcla de reacción se enfrió a 0-10 °C. Se añadió gota a gota una solución acuosa de LiOH 1 N (1,05 g de LiOH + 25 ml de agua). Después de 30 minutos de adición, la temperatura aumentó gradualmente hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La reacción se completó y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en 100 ml de agua y se añadieron 50 ml de metil *terc*butil éter, se agitó y se separó. Se añadió gota a gota 1 N de ácido clorhídrico diluido a la fase acuosa para ajustar el valor del pH a aproximadamente 5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml×2) dos veces. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución saturada de agua salada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro durante 1 hora. La mezcla se filtró y se evaporó al vacío para obtener 8,58 g del intermedio M2 como un sólido amarillo. El rendimiento fue del 94 %.

CL-EM [M+H<sup>+</sup>]: 546.

15

**Síntesis del compuesto M3:**

8,23 g (0,015 mol, 1,15 eq) del compuesto M2 se disolvieron en 66 ml de diclorometano y se enfriaron de 10 a 20 °C. 4,30 g (0,013 mol, 1,00 eq) de compuesto M1, 3,00 g (0,022 mol, 1,69 eq) de hidroxibenzotriazol (HOBT), 4,58 g (0,024 mol, 1,85 eq) de clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) y 6,90 g (0,068 mol, 5,23 eq) de N-metilmorfolina (NMM) se añadieron a su vez. La mezcla se incubó y se agitó a 20 a 30 °C durante 16 horas, se añadieron 16 ml de agua a la mezcla de reacción, se agitó durante 10-15 minutos, el líquido se separaba cuando estaba quieto, se añadieron 16 ml de ácido clorhídrico 1 N diluido a la capa orgánica, se agitó durante 5 minutos, el líquido se separaba cuando estaba quieto; la capa orgánica se lavó con 16 ml de ácido clorhídrico 1 N diluido, se añadieron 5 ml de solución acuosa de KOH 1 N y 30 ml de agua salada saturada respectivamente, y se separó el líquido estático. La fase orgánica se secó mediante sulfato sódico anhidro, seguido de filtración y concentración al vacío. El residuo resultante se lavó con metil *terc*-butil éter (20 ml+20 ml+6 ml) tres veces y se filtró para recoger el sólido, el sólido se secó para dar 7,95 g de un sólido tipo amarillo como el compuesto M3 con un rendimiento del 71,6 %.

30 CL-EM [M+H<sup>+</sup>]: 861.

**Síntesis del compuesto M3:**

7,96 g (0,015 mol, 1,15 eq) del compuesto M2 se disolvieron en 40 ml de DMF, a lo que se le añadieron 5,23 g (0,014 mol, 1,08 eq) de HATU, 4,17 g (0,013 mol, 1,00 eq) de compuesto M1 y 2,17 ml de diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. 50 ml de solución acuosa saturada de carbonato sódico se añadieron al sistema, seguido de agitación y filtración. El sólido resultante se bate con 60 ml de agua y después se filtra. El sólido se disolvió en 30 ml de diclorometano, se lavó dos veces con agua y la fase orgánica se secó, se filtró, se concentró al vacío y se secó para obtener 10,03 g del compuesto M3 en como un sólido marrón con un rendimiento del 93,2 %.

CL-EM [M+H<sup>+</sup>]: 861.

**Síntesis del compuesto M3:**

45 Los 9,77 g (0,018 mol, 1,20 eq) del compuesto M2 se disolvieron en 75 ml de diclorometano, a lo que se le añadieron 6,21 g (0,030 mol, 2,00 eq) de dicitlohexilcarbodiimida, 0,96 g (0,0079 mol, 0,53 eq) de DMAP y 5,00 g (0,015 mol, 1,00 eq) de compuesto M1. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 20 ml de agua al sistema de reacción, se agitó y el líquido se separaba cuando estaba quieto; se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico 1 N diluido a la fase orgánica, se agitó durante 5 minutos, el líquido se separaba cuando estaba quieto. La capa orgánica se lavó con 20 ml de ácido clorhídrico diluido, se añadieron 6 ml de solución acuosa de KOH 1 N y 35 ml de agua salada saturada respectivamente, y se separó el líquido estático. La fase orgánica se secó mediante sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se lavó tres veces añadiendo metil *terc*-butil éter (25 ml+25 ml+8 ml). La filtración fue para recoger el sólido y el sólido se secó para obtener 10,62 g de sólido marrón como el compuesto M3 con un rendimiento del 82,3 %.

55 CL-EM [M+H<sup>+</sup>]: 861.

**Síntesis del compuesto de fórmula I:**

60 Los 7,95 g (0,092 mol) del compuesto M3 se disolvieron en 30 ml de diclorometano, la solución de reacción se enfrió a de -5 °C a 5 °C, a la cual se le añadieron gota a gota 15 ml de trifluoroacetato con agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la mezcla se enfrió de 10 a 20 °C, a lo que a la mezcla de reacción se le añadieron lentamente 60 ml de solución acuosa saturada de carbonato potásico, seguido de estratificación agitada y estática. La capa orgánica se lavó con agua con sal saturada y se secó mediante sulfato sódico, seguido de filtrado y

concentrado. El residuo resultante se disolvió en 41,2 g de isopropanol, después de que la mezcla se enfrió de 10 a 20 °C, a lo que a la mezcla de reacción se le añadieron 5 ml de ácido clorhídrico concentrado con agitación a temperatura ambiente. La filtración fue para recoger el sólido y el sólido se lavó con isopropanol y se secó al vacío para obtener 5,75 g del compuesto de fórmula I.

5

CL-EM [M+H<sup>+</sup>]: 561.

RMN-1H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,25-1,43 (m,6H), 1,91 (d,3H), 3,15-3,48 (m,4H), 3,66-3,89 (m,0,5H), 4,55-4,78 (m,0,5H), 5,49 (s,2H), 6,26 (q,1H), 7,10 (t,1H), 7,33-7,44 (m,4H), 7,78 (d,2H), 9,93 (s,1H).

10

## Ejemplo 2: Método de preparación de la Forma cristalina A

### Método 1 de preparación de la Forma cristalina A

15 De aproximadamente 5 a 10 mg del compuesto amorfo de Fórmula I se disolvieron en sec-butanol para obtener una solución transparente, seguido de filtración, la solución se expuso a 40 °C para obtener la Forma cristalina A.

### Método 2 de preparación de la Forma cristalina A

20 Aproximadamente 10 mg del compuesto amorfo de Fórmula I se disolvieron en metanol para obtener una solución transparente, seguido de filtración, a lo que se añadió 1 mg de carboximetilcelulosa. La mezcla se expuso a temperatura ambiente para obtener la Forma cristalina A.

### Método 3 y 4 de preparación de la Forma cristalina A

25

A la temperatura correspondiente, se añadieron aproximadamente 10 mg de compuesto amorfo de Fórmula I al Disolvente 2, seguido de añadido al Disolvente 1 para obtener una solución transparente y después se filtró, se agitó a -20 °C para precipitar el sólido, El precipitado se recogió por filtración para obtener la Forma cristalina A.

N.º	Temperatura (°C)	Peso de la muestra (mg)	Disolvente 1	Disolvente 1 (volumen, ml)	Disolvente 2	Disolvente 2 (volumen, ml)
método 3 de preparación de la Forma cristalina A	55	10	Etanol	0,8	Metil <i>terc</i> -butil éter	1,0
método 4 de preparación de la Forma cristalina A	70	10	Etanol	0,8	N-heptano	0,8

30

### Método 5 de preparación de la Forma cristalina A

A temperatura ambiente, aproximadamente 10 mg del compuesto amorfo de Fórmula I se disolvieron en etanol para obtener una solución transparente, seguido de filtración, se añadió con cuentagotas n-heptano a la solución con agitación hasta que se observó una gran cantidad de sólido, se filtró y se recuperó la Forma cristalina A.

35

### Método 6 y 7 de preparación de la Forma cristalina A

Se colocaron aproximadamente 10 mg del compuesto amorfo de Fórmula I en un tubo de centrifuga de 2,0 ml y se expusieron a temperatura ambiente durante 6 días en la correspondiente atmósfera cerrada de disolvente. Se obtuvo la Forma cristalina A.

40

N.º	Peso de la muestra (mg)	Disolvente	Disolvente (Volumen, ml)
método 6 de preparación de la Forma cristalina A	10	Etanol	4,0
método 7 de preparación de la Forma cristalina A 7	10	Acetonitrilo	4,0

### Método 8 de preparación de la Forma cristalina A

45

Aproximadamente 15 mg del compuesto amorfo de Fórmula se añadieron I a 0,2 ml de etanol a 4 °C, la mezcla se agitó a la temperatura correspondiente durante 30 minutos y se filtró para obtener la Forma cristalina A.

**Ejemplo 3: Método de preparación de la Forma cristalina B****El primer método de experimento**

- 5 De aproximadamente 5 a 10 mg de la Forma cristalina A se disolvieron en el disolvente apropiado para obtener una solución transparente y después se filtró. La mezcla se expuso a la temperatura correspondiente para su volatilización para obtener la Forma cristalina B.

N.º	Temperatura (°C)	Peso de la Forma cristalina A (mg)	Disolvente	Disolvente (Volumen, ml)
Método 1 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	5	Metanol	0,4
Método 2 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	5	Etanol	1,0
Método 3 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	5	Agua	0,1
Método 4 de preparación de la Forma cristalina B	40	10	Etanol	1,5
Método 5 de preparación de la Forma cristalina B	40	10	Agua	0,4

**10 El segundo método de experimento**

Aproximadamente 10 mg de Forma cristalina A se añadieron al disolvente 1, seguido de añadirlo al disolvente 2 para obtener una solución transparente y filtrado, después se expuso a la temperatura correspondiente para su volatilización para obtener la Forma cristalina B.

15

N.º	Temperatura (°C)	Peso de la Forma cristalina A (mg)	Disolvente 1	Disolvente 1 (Volumen, ml)	Disolvente 2	Disolvente 2 (Volumen, ml)
Método 6 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Metanol	0,4	Agua	0,1
Método 7 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Metanol	0,4	Acetona	0,4
Método 8 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Metanol	0,6	Acetato de etilo	0,4
Método 9 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Metanol	1,0	Metil <i>terc</i> -butil éter	0,4
Método 10 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Metanol	0,6	Tetrahidrofurano	0,6
Método 11 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Metanol	0,4	Diclorometano	0,4
Método 12 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Etanol	1,2	Agua	0,2
Método 13 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Etanol	1,2	Butanona	0,4
Método 14 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Etanol	1,2	Acetato de isopropilo	0,4

(continuación)

N.º	Temperatura (°C)	Peso de la Forma cristalina A (mg)	Disolvente 1	Disolvente 1 (Volumen, ml)	Disolvente 2	Disolvente 2 (Volumen, ml)
Método 15 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Etanol	1,2	n-Heptano	0,4
Método 16 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Trifluoroetanol	0,2	Agua	0,2
Método 17 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Trifluoroetanol	0,2	Acetato de etilo	0,2
Método 18 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Trifluoroetanol	0,2	Tetrahidrofurano	0,4
Método 19 de preparación de la Forma cristalina B	40	10	Agua	0,2	Metanol	0,6
Método 20 de preparación de la Forma cristalina B	40	10	Agua	0,2	Etanol	0,6
Método 21 de preparación de la Forma cristalina B	40	10	Agua	0,2	Trifluoroetanol	0,4
Método 22 de preparación de la Forma cristalina B	40	10	Agua	0,2	Isopropanol	0,4
Método 23 de preparación de la Forma cristalina B	40	10	Agua	0,2	Acetona	1,0
Método 24 de preparación de la Forma cristalina B	40	10	Agua	0,2	Tetrahidrofurano	0,6
Método 25 de preparación de la Forma cristalina B	40	10	Agua	0,2	Acetonitrilo	0,4

**El tercer método de experimento**

- 5 De aproximadamente 15 a 30 mg de la Forma cristalina A se añadieron al disolvente correspondiente para formar una suspensión, se agitó a temperatura ambiente durante 5 días y se filtró para obtener la Forma cristalina B.

N.º	Temperatura (°C)	Peso de la Forma cristalina A (mg)	Disolvente	Disolvente (Volumen, ml)
Método 26 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	15	Etanol	1,0
Método 27 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	15	Isopropanol	2,0
Método 28 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	15	Propanol	1,0
Método 29 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	30	Agua	0,4
Método 30 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	15	Nitrometano	2,0

(continuación)

N.º	Temperatura (°C)	Peso de la Forma cristalina A (mg)	Disolvente	Disolvente (Volumen, ml)
Método 31 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	15	Butanona	2,0
Método 32 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	15	Éter	2,0

**El cuarto método de experimento**

- 5 De aproximadamente 15 a 20 mg de la Forma cristalina A se añadieron al disolvente correspondiente para formar una suspensión, se agitó durante 5 días a 40 °C y se filtró para obtener la Forma cristalina B.

N.º	Temperatura (°C)	Peso de la Forma cristalina A (mg)	Disolvente	Disolvente (Volumen, ml)
Método 33 de preparación de la Forma cristalina B	40	20	Etanol	1,0
Método 34 de preparación de la Forma cristalina B	40	15	Acetato de etilo	2,0
Método 35 de preparación de la Forma cristalina B	40	15	Tetrahidrofurano	2,0
Método 36 de preparación de la Forma cristalina B	40	15	Tolueno	2,0
Método 37 de preparación de la Forma cristalina B	40	15	n-Heptano	2,0

**El quinto método de experimento**

10

- De aproximadamente 15 a 40 mg de Forma cristalina A se añadieron al Disolvente 2 en primer lugar, después se añadió al Disolvente 1 para formar una suspensión, y se agitó a la temperatura correspondiente durante 4 días, se filtró para obtener la Forma cristalina B.

N.º	Temperatura (°C)	Peso de la Forma cristalina A (mg)	Disolvente 1	Disolvente 1 (Volumen, ml)	Disolvente 2	Disolvente 2 (Volumen, ml)
Método 38 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	20	Capa de acetato de etilo saturada de agua	2,0	No	No
Método 39 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	40	Capa de agua saturada de acetato de etilo	0,5	No	No
Método 40 de preparación de la Forma cristalina B	4	15	Éter	1,0	Etanol	1,0
Método 41 de preparación de la Forma cristalina B	40	15	Acetonitrilo	1,0	Tolueno	1,0
Método 42 de preparación de la Forma cristalina B	40	15	Etanol	0,5	Butanona	1,5
Método 43 de preparación de la Forma cristalina B	40	15	Éter isopropílico	1,0	Tolueno	1,0

15

**El sexto método de experimento**

Aproximadamente 10 mg de Forma cristalina A se añadieron al disolvente correspondiente en donde, Acetona: Agua = 3:1 (relación en volumen), Acetonitrilo: Agua = 3:2 (relación en volumen) para obtener una solución transparente mediante ultrasonidos, seguido de filtración, a lo que se añadió 1 mg de polímero. La mezcla se expuso a temperatura ambiente para su volatilización para obtener la Forma cristalina B.

5

N.º	Temperatura (°C)	Peso de la Forma cristalina A (mg)	Disolvente	Disolvente (Volumen, ml)	Polímero
Método 44 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Metanol	0,5	Hidroxipropilcelulosa
Método 45 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Metanol	0,5	Etilcelulosa
Método 46 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Acetona-Agua	0,4	Hidroxipropilcelulosa
Método 47 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Acetona-Agua	0,4	Etilcelulosa
Método 48 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Acetona-Agua	0,4	Povidona K30
Método 49 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Acetona-Agua	0,4	Clorhidrato de polialilamina
Método 50 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Acetona-Agua	0,4	Carboximetil celulosa
Método 51 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Acetona-Agua	0,4	Alcohol polivinílico
Método 52 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Acetonitrilo-agua	0,5	Hidroxipropilcelulosa
Método 53 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Acetonitrilo-agua	0,5	Etilcelulosa
Método 54 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Acetonitrilo-agua	0,5	Povidona K30
Método 55 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Acetonitrilo-agua	0,5	Clorhidrato de polialilamina
Método 56 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Acetonitrilo-agua	0,5	Carboximetil celulosa
Método 57 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Acetonitrilo-agua	0,5	Alcohol polivinílico

**El séptimo método de experimento**

De aproximadamente 15 a 50 mg de la Forma cristalina A se disolvieron en el disolvente correspondiente a la temperatura correspondiente para obtener una solución transparente, seguido de filtración, el filtrado se colocó a 4 °C manteniéndose en agitación hasta observar sólido y se filtró para obtener la Forma cristalina B. Entre ellos, no se observó la forma cristalina en isopropanol a 4 °C con agitación y después se expuso a temperatura ambiente para su volatilización para obtener la Forma cristalina B.

## ES 2 981 015 T3

N.º	Temperatura (°C)	El peso de la Forma cristalina A (mg)	Disolvente	Disolvente (Volumen, ml)
Método 58 de preparación de la Forma cristalina B	60	50	Metanol	1,0
Método 59 de preparación de la Forma cristalina B	70	15	Etanol	1,2
Método 60 de preparación de la Forma cristalina B	70	15	n-Propanol	1,4
Método 61 de preparación de la Forma cristalina B	70	10	n-Butanol	2,0
Método 62 de preparación de la Forma cristalina B	70	50	Agua	0,4
Método 63 de preparación de la Forma cristalina B	70	10	Isopropanol	2,0

### El octavo método de experimento

De aproximadamente 10 a 15 mg de Forma cristalina A se añadieron al Disolvente 2 en primer lugar, después se añadieron al Disolvente 1 para obtener una solución transparente a la temperatura correspondiente, seguido de filtración, después el filtrado se agitó a -20 °C hasta que se observó sólido, recuperando la Forma cristalina B. Entre ellos, no se observa forma cristalina con agitación usando el método de preparación 69 a 74 de la Forma cristalina B, el filtrado se expuso a temperatura ambiente para su volatilización y obtener la Forma cristalina B.

N.º	Temperatura (°C)	El peso de la Forma cristalina A (mg)	Disolvente 1	Disolvente 1 (Volumen, ml)	Disolvente 2	Disolvente 2 (Volumen, ml)
Método 64 de preparación de la Forma cristalina B	55	15	Trifluoroetanol	0,1	Acetona	0,3
Método 65 de preparación de la Forma cristalina B	55	15	Agua	0,2	Acetona	1,0
Método 66 de preparación de la Forma cristalina B	70	15	Agua	0,3	Dioxano	2,0
Método 67 de preparación de la Forma cristalina B	70	15	Agua	0,3	Acetonitrilo	3,0
Método 68 de preparación de la Forma cristalina B	55	10	n-Propanol	0,8	Metil <i>terc</i> -butil éter	0,7
Método 69 de preparación de la Forma cristalina B	60	15	Metanol	0,2	Nitrometano	1,0
Método 70 de preparación de la Forma cristalina B	60	15	Metanol	0,3	Acetonitrilo	0,5
Método 71 de preparación de la Forma cristalina B	70	10	Etanol	1,0	Butanona	0,5
Método 72 de preparación de la Forma cristalina B	70	10	Etanol	1,6	Acetato de etilo	0,5
Método 73 de preparación de la Forma cristalina B	70	10	Etanol	1,0	1,4-dioxano	0,5

(continuación)

N.º	Temperatura (°C)	El peso de la Forma cristalina A (mg)	Disolvente 1	Disolvente 1 (Volumen, ml)	Disolvente 2	Disolvente 2 (Volumen, ml)
Método 74 de preparación de la Forma cristalina B	70	15	Agua	0,3	Tetrahidrofurano	2,0

**El noveno método de experimento**

- 5 De aproximadamente 10 a 15 mg de la Forma cristalina A se añadieron al disolvente 1 para obtener una solución transparente mediante ultrasonidos a temperatura ambiente, después se filtró y se añadió al disolvente 2 gota a gota con agitación hasta observar una gran cantidad de sólido y se filtró para obtener la Forma cristalina B. Entre ellos, no se observa ningún sólido usando los métodos de preparación 89 y 90 de la Forma cristalina B, después la mezcla se expuso a temperatura ambiente para su volatilización y obtener la Forma cristalina B.

10

N.º	Peso de la muestra (mg)	Disolvente 1	Disolvente 1 (Volumen, ml)	Disolvente 2	Disolvente 2 (Volumen, ml)
Método 75 de preparación de la Forma cristalina B	15	Metanol	0,4	Acetona	5,0
Método 76 de preparación de la Forma cristalina B	15	Metanol	0,4	Acetato de etilo	3,6
Método 77 de preparación de la Forma cristalina B	15	Metanol	0,4	Metil <i>terc</i> -butil éter	1,6
Método 78 de preparación de la Forma cristalina B	10	Etanol	0,8	Éter isopropílico	3,0
Método 79 de preparación de la Forma cristalina B	10	Etanol	0,8	Acetato de isopropilo	5,0
Método 80 de preparación de la Forma cristalina B	15	Trifluoroetanol	0,2	Acetona	5,0
Método 81 de preparación de la Forma cristalina B	15	Agua	0,4	Acetona	13,0
Método 82 de preparación de la Forma cristalina B	15	Agua	0,4	Tetrahidrofurano	12,0
Método 83 de preparación de la Forma cristalina B	15	Agua	0,4	1,4-dioxano	13,0
Método 84 de preparación de la Forma cristalina B	15	Agua	0,4	Acetonitrilo	5,0
Método 85 de preparación de la Forma cristalina B	10	n-Propanol	0,8	Acetato de isopropilo	5,0
Método 86 de preparación de la Forma cristalina B	10	n-Propanol	0,8	n-Heptano	12,0
Método 87 de preparación de la Forma cristalina B	15	Dimetilsulfóxido	0,2	Diclorometano	5,0
Método 88 de preparación de la Forma cristalina B	15	Metanol	0,2	Cloroformo	5,0
Método 89 de preparación de la Forma cristalina B	15	Metanol	0,4	Diclorometano	5,0
Método 90 de preparación de la Forma cristalina B	10	Etanol	0,8	Tetrahidrofurano	5,0

**El décimo método de experimento**

- 15 Aproximadamente 10 mg de muestra amorfa del compuesto de fórmula I se colocaron en un tubo de centrifuga de 2,0 ml. El tubo de centrifuga se colocó después en atmósfera del disolvente correspondiente a temperatura ambiente durante 6 días para obtener la Forma cristalina B.

## ES 2 981 015 T3

N.º	Peso de la muestra (mg)	Disolvente	Disolvente (Volumen, ml)
Método 91 de preparación de la Forma cristalina B	10	n-Butanol	4,0
Método 92 de preparación de la Forma cristalina B	10	Agua	4,0
Método 93 de preparación de la Forma cristalina B	10	Nitrometano	4,0
Método 94 de preparación de la Forma cristalina B	10	Acetato de etilo	4,0
Método 95 de preparación de la Forma cristalina B	10	Metil <i>terc</i> -butil éter	4,0
Método 96 de preparación de la Forma cristalina B	10	Tetrahidrofurano	4,0
Método 97 de preparación de la Forma cristalina B	10	Diclorometano	4,0
Método 98 de preparación de la Forma cristalina B	10	Cloroformo	4,0
Método 99 de preparación de la Forma cristalina B	10	Tolueno	4,0

### El undécimo método de experimento

- 5 De aproximadamente 15 a 30 mg de una muestra amorfa del compuesto de fórmula I se añadieron al disolvente correspondiente a la temperatura correspondiente y se agitó durante 30 minutos, seguido de filtración para obtener la Forma cristalina B.

N.º	Temperatura (°C)	Peso de la muestra (mg)	Disolvente	Disolvente (Volumen, ml)
Método 100 de preparación de la Forma cristalina B	4	15	n-Propanol	0,2
Método 101 de preparación de la Forma cristalina B	4	30	Agua	0,1
Método 102 de preparación de la Forma cristalina B	4	10	Butanona	0,4
Método 103 de preparación de la Forma cristalina B	4	10	Acetato de etilo	0,4
Método 104 de preparación de la Forma cristalina B	4	10	Tetrahidrofurano	0,4
Método 105 de preparación de la Forma cristalina B	4	10	Diclorometano	0,4
Método 106 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	15	Etanol	0,2
Método 107 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	15	Isopropanol	0,2
Método 108 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	15	n-Butanol	0,2
Método 109 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	30	Agua	0,1
Método 110 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Acetona	0,4
Método 111 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Éter	0,4

(continuación)

N.º	Temperatura (°C)	Peso de la muestra (mg)	Disolvente	Disolvente (Volumen, ml)
Método 112 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Acetato de isopropilo	0,4
Método 113 de preparación de la Forma cristalina B8	Temperatura ambiente	10	1,4-dioxano	0,4
Método 114 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Acetonitrilo	0,4
Método 115 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Cloroformo	0,4
Método 116 de preparación de la Forma cristalina B	40	10	Secbutanol	0,4
Método 117 de preparación de la Forma cristalina B	40	10	Nitrometano	0,4
Método 118 de preparación de la Forma cristalina B	40	10	Acetato de etilo	0,4
Método 119 de preparación de la Forma cristalina B	40	10	Tetrahidrofurano	0,4
Método 120 de preparación de la Forma cristalina B	40	10	Acetonitrilo	0,4
Método 121 de preparación de la Forma cristalina B	40	10	Tolueno	0,4

**El duodécimo método de experimento**

- 5 De aproximadamente 15 a 30 mg de una muestra amorfa del compuesto de fórmula I se añadieron al disolvente 2 en primer lugar y después al disolvente 1 para obtener una suspensión, se agitó durante 30 minutos a la temperatura correspondiente y se filtró para obtener la Forma cristalina B.

N.º	Temperatura (°C)	Peso de la muestra (mg)	Disolvente 1	Disolvente 1 (Volumen, ml)	Disolvente 2	Disolvente 2 (Volumen, ml)
Método 122 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	15	Metanol	0,2	Éter isopropílico	0,6
Método 123 de preparación de la Forma cristalina B	40	15	Metanol	0,1	Acetato de etilo	0,6
Método 124 de preparación de la Forma cristalina B	4	15	Metanol	0,05	1,4-dioxano	1,0
Método 125 de preparación de la Forma cristalina B	4	10	Etanol	0,1	Butanona	1,0
Método 126 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Etanol	0,2	Acetonitrilo	3,0
Método 127 de preparación de la Forma cristalina B	40	10	Etanol	0,2	n-Heptano	0,8
Método 128 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	15	Trifluoroetanol	0,05	Nitrometano	0,6
Método 129 de preparación de la Forma cristalina B	4	15	Trifluoroetanol	0,1	Éter	0,8

(continuación)

N.º	Temperatura (°C)	Peso de la muestra (mg)	Disolvente 1	Disolvente 1 (Volumen, ml)	Disolvente 2	Disolvente 2 (Volumen, ml)
Método 130 de preparación de la Forma cristalina B	40	15	Trifluoroetanol	0,05	Tetrahidrofurano	0,8
Método 131 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	15	Agua	0,05	Acetona	1,0
Método 132 de preparación de la Forma cristalina B	4	15	Agua	0,05	Tetrahidrofurano	1,0
Método 133 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	15	Agua	0,05	Acetonitrilo	1,0
Método 134 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Isopropanol	0,2	Metil <i>terc</i> -butil éter	0,6
Método 135 de preparación de la Forma cristalina B	4	10	n-Propanol	0,2	Acetato de isopropilo	0,6
Método 136 de preparación de la Forma cristalina B	40	10	n-Butanol	0,2	Metil ciclohexano	0,8
Método 137 de preparación de la Forma cristalina B	4	15	Dimetilsulfóxido	0,1	Acetona	1,6
Método 138 de preparación de la Forma cristalina B	40	15	Dimetilsulfóxido	0,05	Acetato de etilo	1,0
Método 139 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	15	Dimetilsulfóxido	0,05	Acetonitrilo	1,0
Método 140 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Cloroformo	0,4	Metil <i>terc</i> -butil éter	0,4
Método 141 de preparación de la Forma cristalina B	Temperatura ambiente	10	Acetato de etilo	0,4	Tolueno	0,4

**El decimotercer método de experimento. Método 142 de preparación de la Forma cristalina B**

- 5 Aproximadamente 10 mg de muestra amorfa del compuesto de fórmula I se colocaron en una atmósfera con una humedad relativa del 85 % durante 10 días a temperatura ambiente para obtener la Forma cristalina B.

**El decimocuarto método de experimento**

- 10 Se añadió la cantidad adecuada de muestra al disolvente correspondiente, para obtener una solución transparente mediante ultrasonido, seguido de filtración, después el filtrado se secó por centrifugación rápidamente a la temperatura correspondiente del baño de agua para obtener la Forma cristalina B.

N.º	Temperatura (°C)	Peso de la muestra (mg)	Disolvente	Disolvente 1 (Volumen, ml)
Método 143 de preparación de la Forma cristalina B	60	15	Agua	0,4
Método 144 de preparación de la Forma cristalina B	40	1000	Metanol	40,0

**Ejemplo de Referencia 4: Método de preparación de la Forma cristalina C****Método 1 de preparación de la Forma cristalina C:**

5

Se añadieron 100 mg de la Forma cristalina A del compuesto de fórmula I a 2,8 ml de éter isopropílico, seguido de añadir a 2,8 ml de metanol para formar una suspensión. La mezcla se agitó durante 4 días a temperatura ambiente y se filtró al vacío para obtener 73 mg de la Forma cristalina C.

**10 Método 2 de preparación de la Forma cristalina C:**

Se añadieron 100 mg de la Forma cristalina A del compuesto de fórmula I a 1,0 ml de éter isopropílico, seguido de añadir a 3,0 ml de metanol para formar una suspensión. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días y se filtró al vacío para obtener 63 mg de la Forma cristalina C.

15

**Método 3 y 4 de preparación de la Forma cristalina C:**

Aproximadamente 15 mg de la Forma cristalina A del compuesto de fórmula I se disolvieron en el disolvente 2, seguido de disolución en el disolvente 1 para obtener una solución transparente, se filtró y se agitó a -20 °C hasta que se observó un sólido, recuperando la Forma Cristalina C.

20

N.º	Temperatura (°C)	Peso de la muestra (mg)	Disolvente 1	Disolvente 1 (ml)	Disolvente 2	Disolvente 2 (ml)
Método 3 de Preparación	60	15	Metanol	1,1	Éter isopropílico	0,5
Método 4 de Preparación	60	15	Metanol	0,6	Acetato de isopropilo	0,5

**Método 5 de preparación de la Forma cristalina C:**

25 Aproximadamente 10 mg de la Forma cristalina A del compuesto de fórmula I se colocaron en un tubo de centrifuga de 2,0 ml y se expusieron a 4 ml de una atmósfera de disolvente cerrada con metanol durante 6 días a temperatura ambiente para obtener la Forma cristalina C.

**Ejemplo de Referencia 5: Método de preparación de la Forma cristalina D**

30

**Método 1 de preparación de la Forma cristalina D:**

100 mg de la Forma cristalina A del compuesto de fórmula I se añadieron a 2,0 ml de acetato de etilo, después se añadió a 1,0 ml de dimetilsulfóxido para formar una suspensión. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 día para obtener la Forma cristalina D.

35

**Método 2 de preparación de la Forma cristalina D:**

Aproximadamente 5 mg de la Forma cristalina A del compuesto de fórmula I se disolvieron en 0,1 ml de dimetilsulfóxido para obtener una solución transparente, seguido de filtración, y se expuso a 40 °C para volatilización para obtener la Forma cristalina.

40

**Método 3 de preparación de la Forma cristalina D:**

45 Aproximadamente 20 mg de la Forma cristalina A del compuesto de fórmula I se añadieron al disolvente 2, después se añadió al disolvente 1 para formar una suspensión. La mezcla se agitó a la temperatura correspondiente durante 4 días para obtener la Forma cristalina D.

Temperatura (°C)	Peso de la muestra (mg)	Disolvente 1	Disolvente 1 (ml)	Disolvente 2	Disolvente 2 (ml)
40	20	Acetato de etilo	1,0	Dimetilsulfóxido	0,5

**Método 4 y 5 de preparación de la Forma cristalina D:**

Aproximadamente 15 mg de la Forma cristalina A del compuesto de fórmula I se añadieron al disolvente 1 para obtener una solución transparente mediante ultrasonidos a temperatura ambiente, seguido de filtración, y después se añadió gota a gota el disolvente 2 a la solución con agitación hasta que se observó una gran cantidad de sólido, recuperando la Forma cristalina D.

5

N.º	Peso de la muestra (mg)	Disolvente 1	Disolvente 1 (ml)	Disolvente 2	Disolvente 2 (ml)
método 4 de preparación	15	Dimetilsulfóxido	0,2	Acetona	3,0
método 5 de preparación	15	Dimetilsulfóxido	0,2	Acetato de etilo	5,0

**Ejemplo de Referencia 6: Método de preparación de la Forma cristalina E**

Aproximadamente 20 mg de la Forma cristalina A del compuesto de fórmula I se colocaron en un aparato de humedad con una HR del 85 % durante 26 días a temperatura ambiente para obtener la Forma cristalina E.

10

**Ejemplo 7: Método de preparación de amorfo****Método 1 de preparación de amorfo:**

15

200 mg del compuesto de fórmula I obtenido en el ejemplo 1 se añadieron a 0,6 ml de trifluoroetanol para obtener una solución transparente mediante ultrasonidos, seguido de filtración, y el filtrado se secó por centrifugación rápidamente al vacío a 40 °C para obtener el amorfo.

**Método 2 de preparación de amorfo:**

200 mg del compuesto de fórmula I obtenido en el ejemplo 1 se añadieron a 7,0 ml de metanol para obtener una solución transparente mediante ultrasonidos, seguido de filtración, y se secó por centrifugación rápidamente al vacío a 40 °C para obtener el amorfo.

20

**Método 3-5 de preparación de amorfo:**

De 5 a 10 mg de la Forma cristalina A del compuesto de fórmula I se disolvieron en el disolvente correspondiente para obtener una solución transparente, seguido de filtración, y se expuso a la temperatura correspondiente para su volatilización para obtener el amorfo.

25

N.º	Temperatura (°C)	Peso de la muestra (mg)	Disolvente	Disolvente (ml)
Método 3 de Preparación	Temperatura ambiente	5	Trifluoroetanol	0,4
Método 4 de Preparación	40	5	n-Propanol	1,0
Método 5 de Preparación	40	10	Trifluoroetanol	0,4

**Método 6-9 de preparación de amorfo:**

Aproximadamente 10 mg de la Forma cristalina A del compuesto de fórmula I se disolvieron en el disolvente correspondiente para obtener una solución transparente, seguido de filtración, y se expuso a la temperatura correspondiente para su volatilización para obtener el amorfo.

30

N.º	Temperatura (°C)	Peso de la muestra (mg)	Disolvente 1	Disolvente 1 (ml)	Disolvente 2	Disolvente 2 (ml)
Método 6 de Preparación	Temperatura ambiente	10	Trifluoroetanol	0,2	Acetonitrilo	0,2
Método 7 de Preparación	60	10	n-Propanol	1,0	Tolueno	0,4
Método 8 de Preparación	60	10	Sec-butanol	2,0	1,4-dioxano	0,4
Método 9 de Preparación	60	10	n-Butanol	2,0	n-Heptano	0,6

**Método 10 de preparación de amorfo:**

Aproximadamente 15 mg de la Forma cristalina A del compuesto de fórmula I se añadieron a 2,0 ml de n-heptano, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días para obtener el amorfo.

5

**Método 11-12 de preparación de amorfo:**

De aproximadamente 10 a 15 mg de la Forma cristalina A del compuesto de fórmula I se disolvieron en el disolvente correspondiente para obtener una solución transparente a la temperatura correspondiente, seguido de filtración, y se agitó a -20 °C hasta observar el sólido, recuperando el amorfo.

10

N.º	Temperatura (°C)	Peso de la muestra (mg)	Disolvente 1	Disolvente 1 (ml)	Disolvente 2	Disolvente 2 (ml)
Método 11 de Preparación	70	15	Trifluoroetanol	0,1	Acetonitrilo	2,0
Método 12 de Preparación	70	10	Sec-butanol	2,0	n-Heptano	0,8

**Método 13 de preparación de amorfo:**

15 Aproximadamente 15 mg de la Forma cristalina A del compuesto de fórmula I se añadieron a 0,2 ml de trifluoroetanol para obtener una solución transparente mediante ultrasonidos a temperatura ambiente, seguido de filtración, 1,0 ml de éter isopropílico a se añadió gota a gota la solución con agitación hasta que se observó una gran cantidad de sólido, recuperando el amorfo.

**Método 14-17 de preparación de amorfo:**

De aproximadamente 10 a 15 mg de la Forma cristalina A del compuesto de fórmula I se disolvieron en el disolvente correspondiente para obtener una solución transparente, seguido de filtración, y el filtrado se secó por centrifugación rápidamente a la temperatura correspondiente para obtener el amorfo.

25

N.º	Temperatura (°C)	Peso de la muestra (mg)	Disolvente 1	Disolvente 1 (ml)	Disolvente 2	Disolvente 2 (ml)
Método 14 de Preparación	40	10	Etanol	1,0	NA	NA
Método 15 de Preparación	40	15	Metanol	0,4	Diclorometano	0,4
Método 16 de Preparación	40	10	Etanol	1,5	Cloroformo	0,5
Método 17 de Preparación	40	15	Trifluoroetanol	0,2	Acetonitrilo	0,4

**Ejemplo 8: Estabilidad de la Forma cristalina**

Las muestras de la Forma cristalina A y B se colocaron a 80 °C durante 24 horas, 25 °C-60 % de HR durante 10 días y 40 °C-75 % de HR durante 10 días respectivamente, no hubo cambios en la forma cristalina.

30

La Forma cristalina C se convirtió casi por completo en la Forma cristalina A con la condición de secarse al vacío a temperatura ambiente durante la noche.

35 La mayor parte de la Forma cristalina D se transformó en la Forma cristalina B en condiciones de secado a temperatura ambiente o de secado al vacío a temperatura ambiente, que no puede existir de manera estable.

La mayor parte de la Forma cristalina E se transformó en la Forma cristalina A bajo la condición de colocarla en un desecador durante 2 días, que es inestable.

40

**Ejemplo 9: Ensayo de sorción dinámica de vapor (DVS)**

Forma cristalina A: Hubo un cambio de peso de aproximadamente el 2,3 % en el intervalo del 0 % al 80 % de HR. El hidrato de la Forma cristalina A eliminó aproximadamente el 1,5 % de la humedad en la fase de secado con 0 % de HR y absorbió aproximadamente el 2,3 % de la humedad en el intervalo del 0 % de HR-80 % de HR. En la fase de

45

desorción, pudo eliminarse el 1,5 % de la humedad en condiciones de 30 % de HR y el cambio de peso fue inferior al 2 % en el intervalo del 30-80 % de HR.

5 Forma cristalina B: Hubo un cambio de peso de aproximadamente el 2,3 % en el intervalo del 0 % al 80 % de HR. El hidrato de la Forma cristalina B pudo eliminar aproximadamente el 4 % de la humedad con una humedad relativa del 10 % y absorbió aproximadamente el 4 % de la humedad en condiciones de una humedad relativa del 10 % en la fase de adsorción y el cambio de peso fue inferior al 2 % en el intervalo del 10-80 % de HR.

10 Amorfo: Hubo un cambio de peso de aproximadamente el 15,7 % en el intervalo del 0-80 % de HR, extremadamente higroscópico.

**Ejemplo 10: Determinación de la solubilidad**

15 La solubilidad de la Forma cristalina A del compuesto como se muestra en la fórmula I en agua es de 20 a 100 mg/ml a temperatura ambiente, y la solubilidad de la base libre amorfa del compuesto como se muestra en la fórmula I en agua es menos de 1 mg/ml.

**Ejemplo 11. Formulación de cápsula**

20 Como una realización explícita de un medicamento oral, se formulan de aproximadamente 20 a 150 mg de los polimorfos descritos en el ejemplo 1 y/o el ejemplo 2 con celulosa microcristalina finamente dividida y/o ácido esteárico para obtener una cantidad total de aproximadamente 50 mg a 500 mg para llenar la cápsula tipo 0.

**Ejemplo 12. Formulación de comprimidos o cápsulas**

25 Como una realización explícita de un medicamento oral, de aproximadamente 20 a 150 mg de los polimorfos descritos en el ejemplo 1 y/o el ejemplo 2 se formulan con dos o más de los siguientes excipientes: celulosa microcristalina finamente dividida, manitol, crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, povidona, hidroxipropilcelulosa y/o ácido esteárico para asignar una cantidad total de aproximadamente 50 mg a 30 500 mg de comprimido o cápsula.

**Ejemplo 13: Datos farmacocinéticos**

35 Se dividieron 6 ratas SD hembra en dos grupos, tres ratas en cada grupo. Se administraron 50 mg/kg de la Forma cristalina A del compuesto de fórmula I y la base amorfa libre del compuesto de fórmula I mediante sonda intragástrica en dosis única a cada rata SD hembra, respectivamente; las muestras de sangre se recogieron a través de la vena yugular en el momento especificado, y el plasma de estas muestras se separó y almacenó en la nevera a -80 °C.

40 Para el plasma anterior de estas muestras, la proteína se precipitó usando acetonitrilo, el sobrenadante se diluyó 3 veces con agua, después se tomaron 5 µl de la solución para la prueba CL-Em/EM, y los datos se muestran en la Tabla 9:

Tabla 9

Compuesto	Métodos de administración	Dosis (mg/kg)	T <sub>máx</sub> (h)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	AUC <sub>último</sub> (h*ng/ml)
Base libre amorfa del compuesto como se muestra en la fórmula I	PO	50	4,67	890	8165
Forma cristalina A del compuesto como se muestra en la fórmula I	PO	50	2,67	1440	11551

45 50 mg/kg de la Forma cristalina A del compuesto como se muestra en la fórmula I y la base amorfa del compuesto como se muestra en la fórmula I se administraron por vía oral a las ratas, T<sub>máx</sub> fueron 2,67 y 4,67 h respectivamente, C<sub>máx</sub> fueron 1440 y 890 ng/ml respectivamente y AUC<sub>último</sub> fueron 11551 y 8165 h\*ng/ml, respectivamente.

50 A partir de los resultados anteriores, se sugiere que la Forma cristalina A del compuesto como se muestra en la fórmula I mostró una mayor absorción *in vivo* que la base amorfa del compuesto como se muestra en la fórmula I.

**Ejemplo 14: Actividad bioquímica quinasa del compuesto de fórmula I.**

55 La actividad bioquímica quinasa del compuesto que se muestra en la fórmula I fue probada por Reaction Biology Corp ubicada en Malvern, Pa., EE.UU. Las reglas de prueba se describen en Nat Biotechnol. 2011; 29(11):1039-45

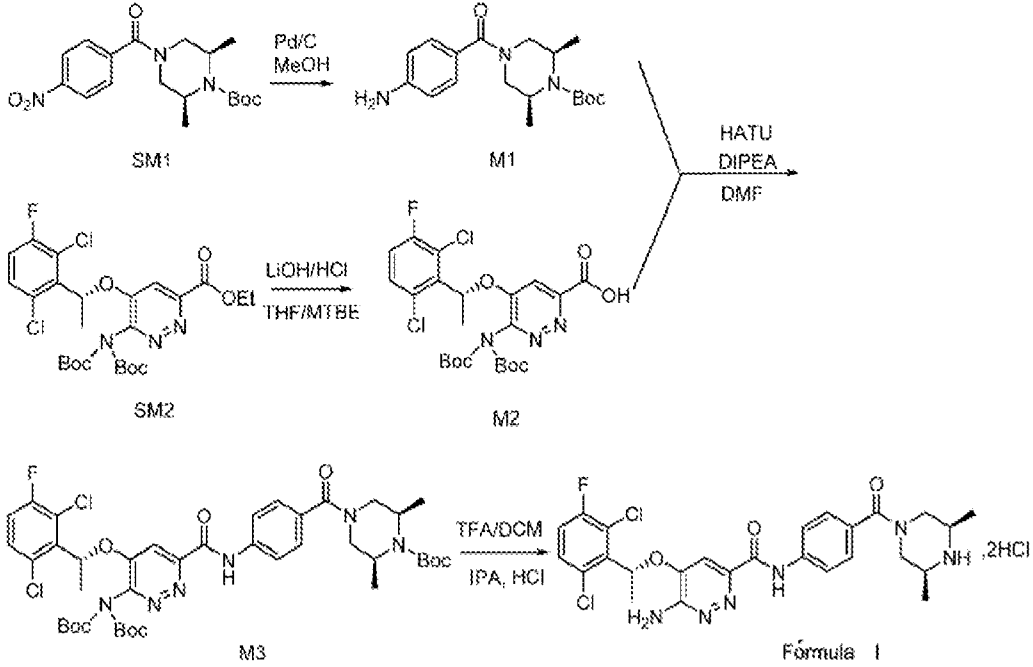
## ES 2 981 015 T3

por Anastassiadis *et al.* Se descubrió que el compuesto de Fórmula I podría inhibir potencialmente las siguientes quinasas:

Quinasa	Cl <sub>50</sub> (nM)	Quinasa	Cl <sub>50</sub> (nM)
ALK	0,16	c-MET	9,59
ALK (C1156Y)	0,28	EPHA1	6,22
ALK (F1174L)	0,16	EPHA2	1,14
ALK (F1174L)-EML4	0,53	EPHB1	8,59
ALK (F1174L)-NPM1	0,47	CSF1R ( FMS )	13,44
ALK (F1174S)	0,17	NEK1	6,08
ALK (G1202R)	3,83	ROS/ROS1	1,41
ALK (G1269A)	1,14	ROS1-GOPC	0,98
ALK (G1269S)	1,39	TRKA	8,00
ALK (L1152R)	0,58	TRKA-TFG (TRK-T3)	0,46
ALK (L 1196M)	0,32	TRKA-TPM3	0,62
ALK (R1275Q)	1,06	TRKA-TPR	1,22
ALK (S 1206R)	0,17	TRKB	3,39
ALK (T1151-L1152insT)	0,26	TRKC	0,46
ALK (T1151M)	0,13	ALK-TFG	0,73
ALK-NPM1	0,68	ALK-TPM3	0,21

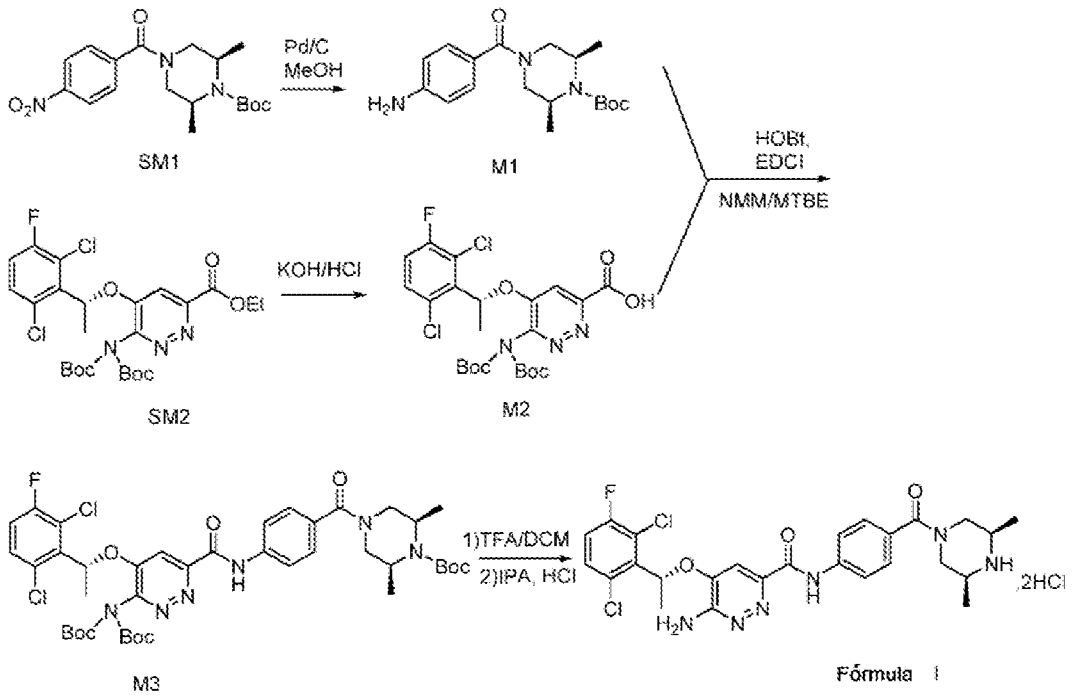
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende las siguientes etapas



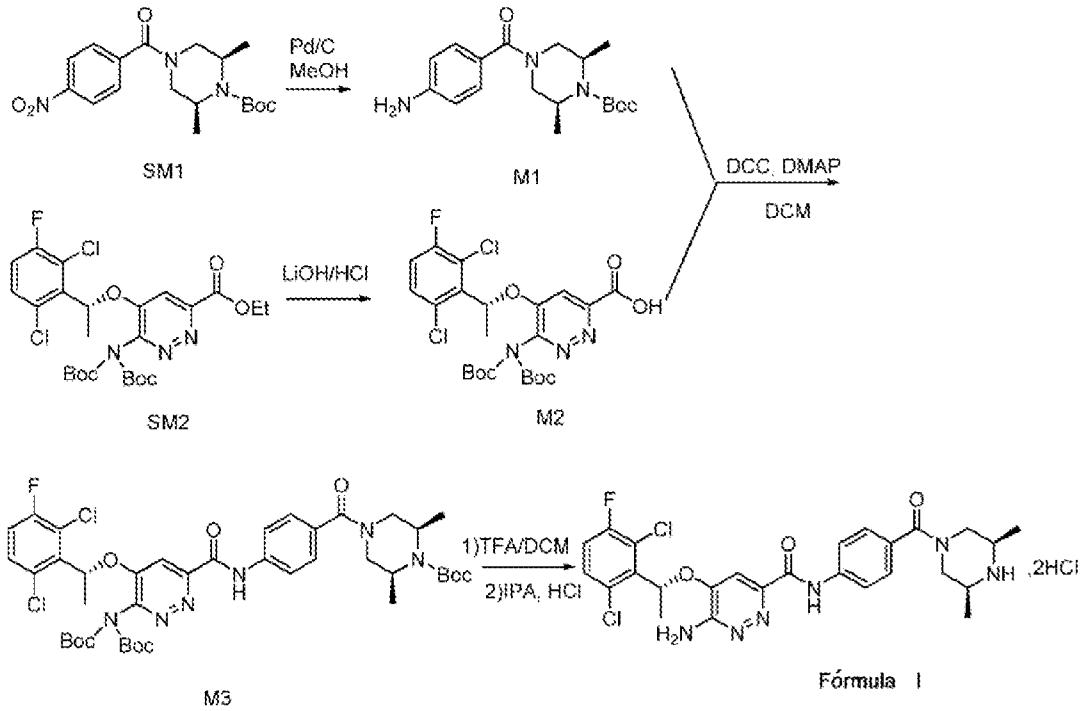
5

o que comprende las siguientes etapas



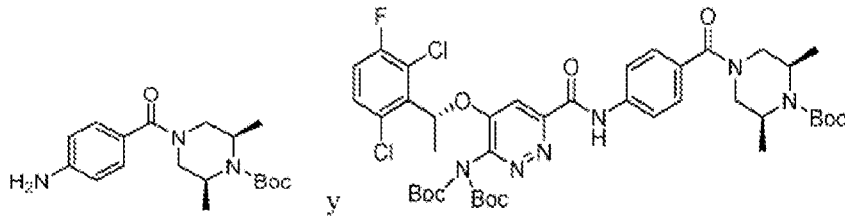
10

o que comprende las siguientes etapas

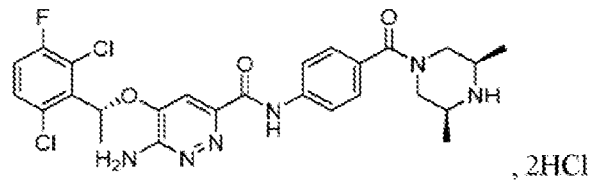


2. Compuestos intermedios:

5



3. Una forma cristalina de un compuesto de fórmula I, hidratos y/o solvatos del mismo,



Fórmula I.

10

4. La forma cristalina del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, donde un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma cristalina tiene picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $4,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $10,0 \pm 0,2^\circ$  y  $19,3 \pm 0,2^\circ$ ; particularmente, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $4,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $10,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $14,7 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $19,3 \pm 0,2^\circ$  y  $20,3 \pm 0,2^\circ$ ; más particularmente, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $4,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $10,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $14,7 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $19,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $20,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $25,5 \pm 0,2^\circ$  y  $30,7 \pm 0,2^\circ$ .

5. La forma cristalina del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, donde la forma cristalina tiene el patrón de difracción de rayos X en polvo aproximadamente como se muestra en la Figura 1.

6. La forma cristalina del compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-5, donde la forma cristalina es un dihidrato.
7. La forma cristalina del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, donde el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma cristalina tiene picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $10,5\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$  y  $21,1\pm 0,2^\circ$ ; particularmente, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $10,5\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $19,7\pm 0,2^\circ$ ,  $21,1\pm 0,2^\circ$ ,  $23,9\pm 0,2^\circ$  y  $25,5\pm 0,2^\circ$ ; más particularmente, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos característicos en ángulos de difracción  $2\theta$  de  $10,5\pm 0,2^\circ$ ,  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $19,7\pm 0,2^\circ$ ,  $21,1\pm 0,2^\circ$ ,  $21,5\pm 0,2^\circ$ ,  $23,9\pm 0,2^\circ$ ,  $25,2\pm 0,2^\circ$  y  $25,5\pm 0,2^\circ$ .
8. La forma cristalina del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3 o 7, donde el patrón de difracción de rayos X en polvo es aproximadamente como se muestra en la Figura 2.
9. La forma cristalina del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, 7 u 8, donde la forma cristalina es un trihidrato.
10. La forma cristalina del compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-9, donde la forma cristalina tiene una pureza de  $\geq 85\%$ ; preferentemente  $\geq 95\%$ ; más preferentemente  $\geq 99\%$ .
11. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-10 y excipientes, adyuvantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables y opcionalmente en combinación con al menos uno de otros principios activos.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, donde la composición farmacéutica está en forma de una preparación oral; particularmente, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido o una cápsula.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, donde de 20 mg a 150 mg de la forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-10 se formulan con al menos un excipiente, un adyuvante y/o un vehículo hasta una cantidad total de aproximadamente 50 mg a 500 mg.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-13, donde el excipiente, el adyuvante y/o el vehículo es celulosa microcristalina, manitol, crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, povidona, hidroxipropilcelulosa y/o ácido esteárico.
15. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-14, donde la composición farmacéutica comprende del 0,01 % al 99 %, preferentemente del 0,1 % al 70 %, más preferentemente del 1 % al 70 %, aún más preferentemente del 1 % al 50 %, lo más preferentemente del 1 % al 30 %, particularmente del 10 % al 30 % en peso de la forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3-10.
16. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-10, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-15 para su uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección en un paciente, donde la enfermedad, el trastorno o la afección están mediados por c-Met, RON, Axl, CSF1R, EphA2, ROS1 o proteína de fusión ROS1, TRKA o proteína de fusión TRKA, TRKB, TRKC, ALK, ALK<sup>ATI</sup> o proteína de fusión ALK.
17. La forma cristalina o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, donde la proteína de fusión ALK es EML4-ALK o NPM-ALK quinasa.
18. La forma cristalina o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, donde la enfermedad, el trastorno o la afección es cáncer y/o enfermedad proliferativa.
19. La forma cristalina o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, donde la enfermedad, el trastorno o la afección es cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer de piel, cáncer de hueso, glioma, linfoma, neuroblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma papilar de células renales y/o carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello;
- particularmente la enfermedad, el trastorno o la afección es cáncer de pulmón de células no pequeñas resistente a terapia con crizotinib; o la enfermedad, el trastorno o la afección es melanoma.

20. La forma cristalina o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 16 o 17,

donde la enfermedad, el trastorno o la afección es enfermedad neurológica, enfermedad psiquiátrica, obesidad, diabetes y/o enfermedad cardiovascular;

5 particularmente, la enfermedad psiquiátrica es esquizofrenia, depresión y/o adicción o abuso de sustancias; más particularmente, la adicción o el abuso de sustancias es adicción a o abuso de cocaína, tabaco o alcohol.

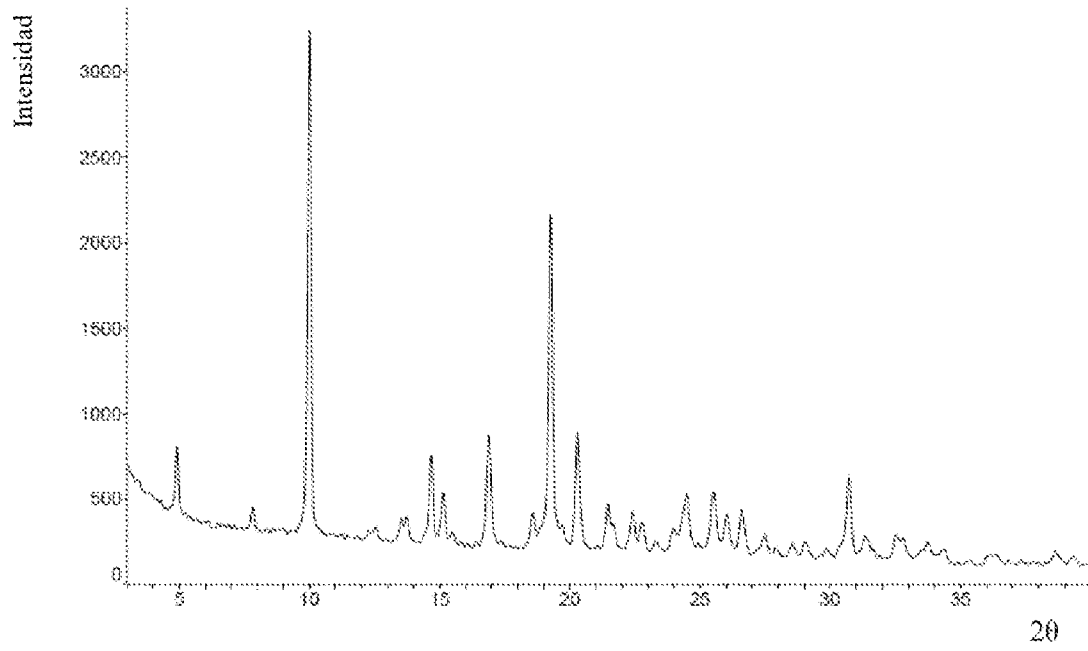


Figura 1

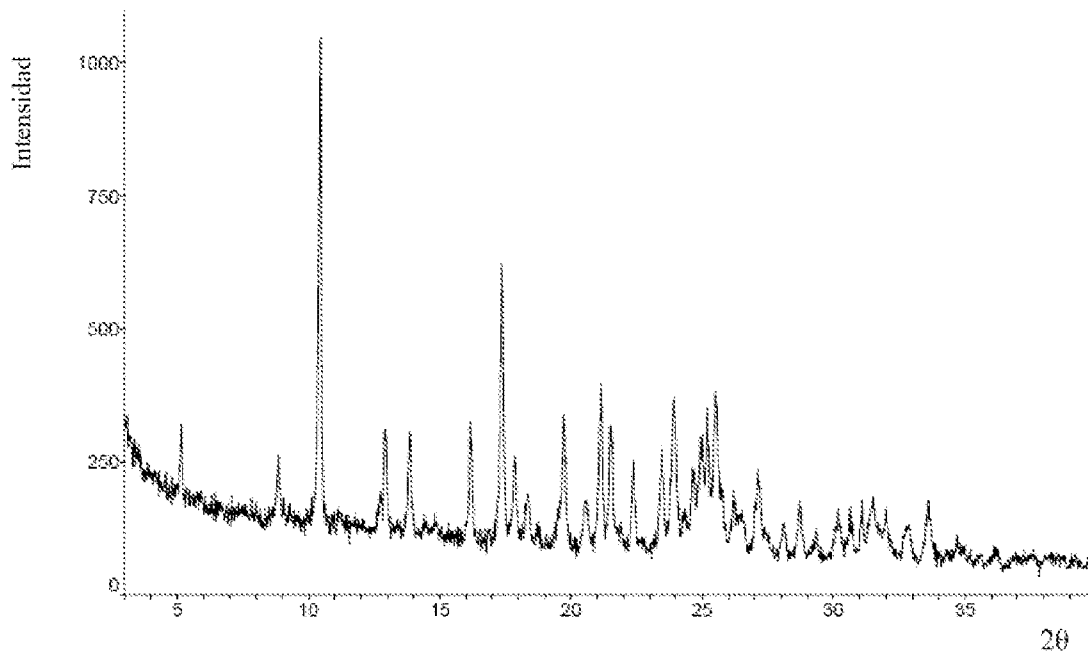
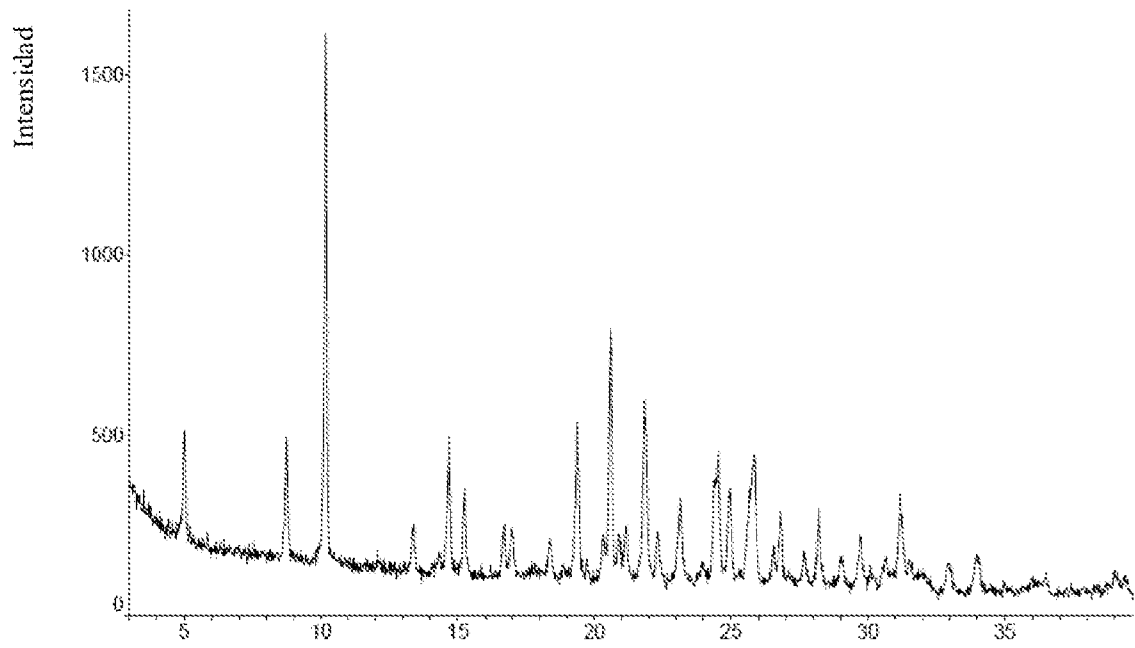
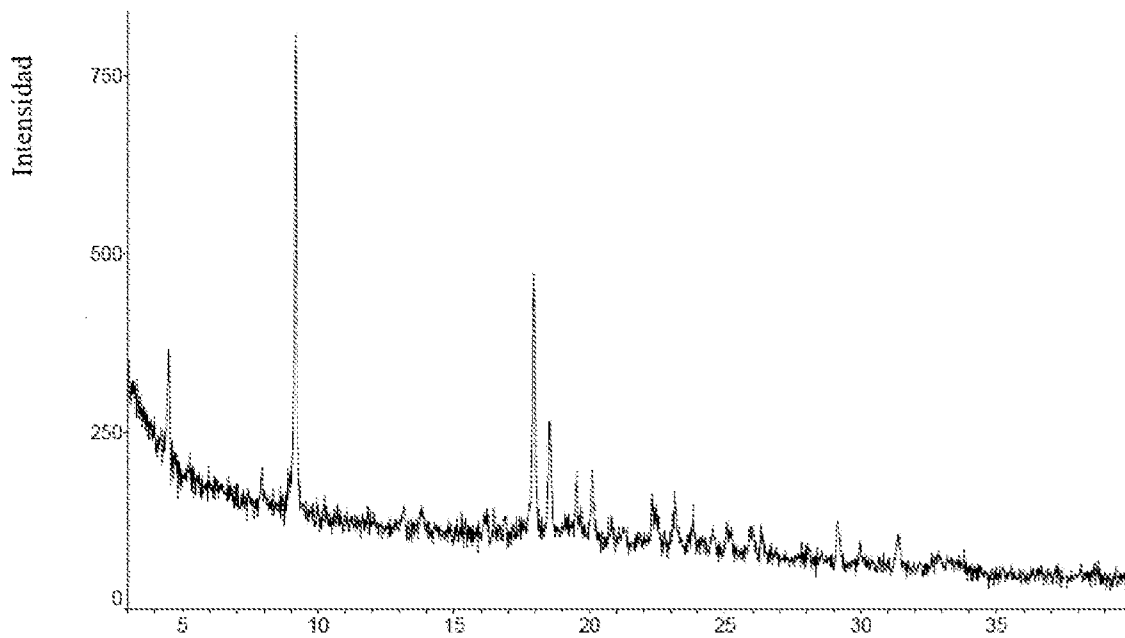


Figura 2



20

Figura 3



20

Figura 4

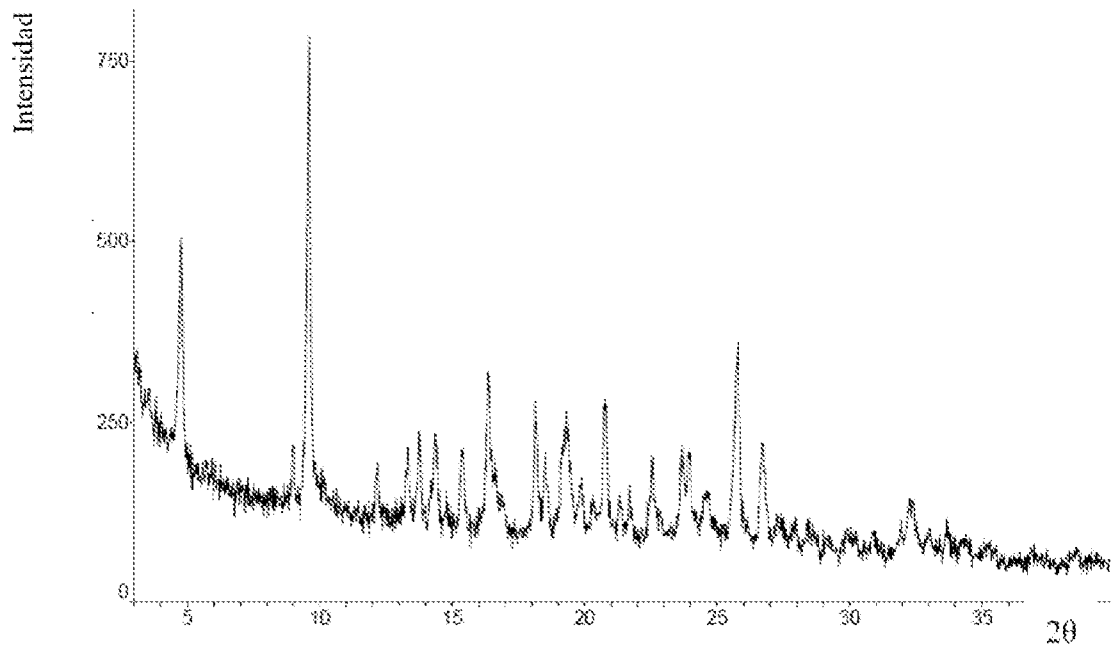


Figura 5

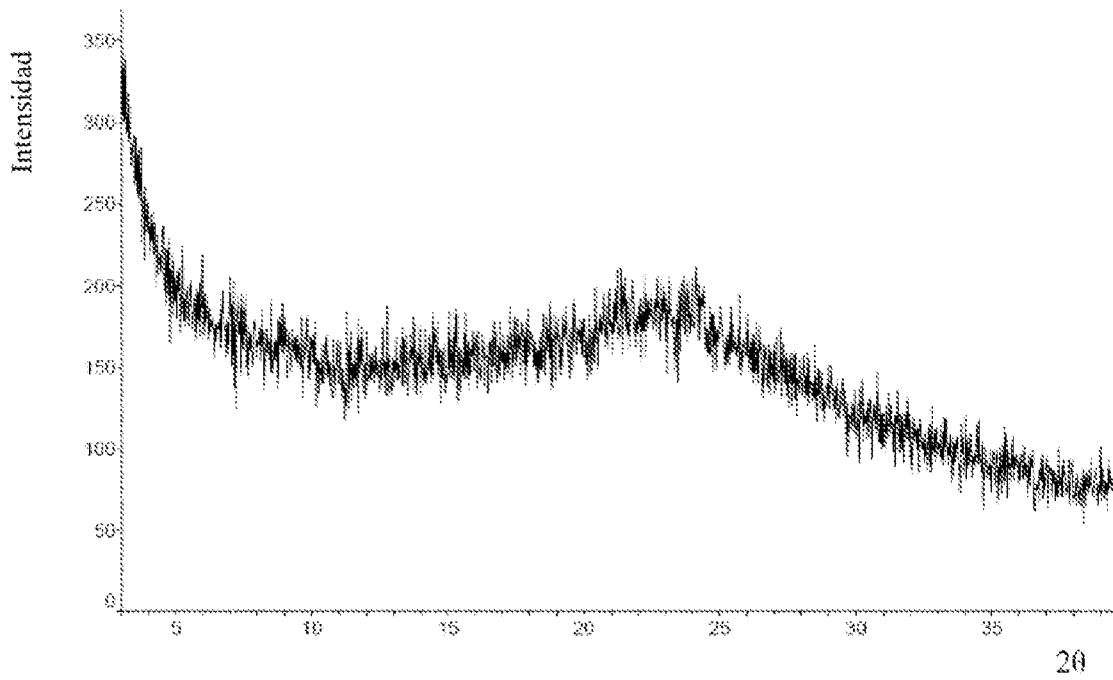


Figura 6

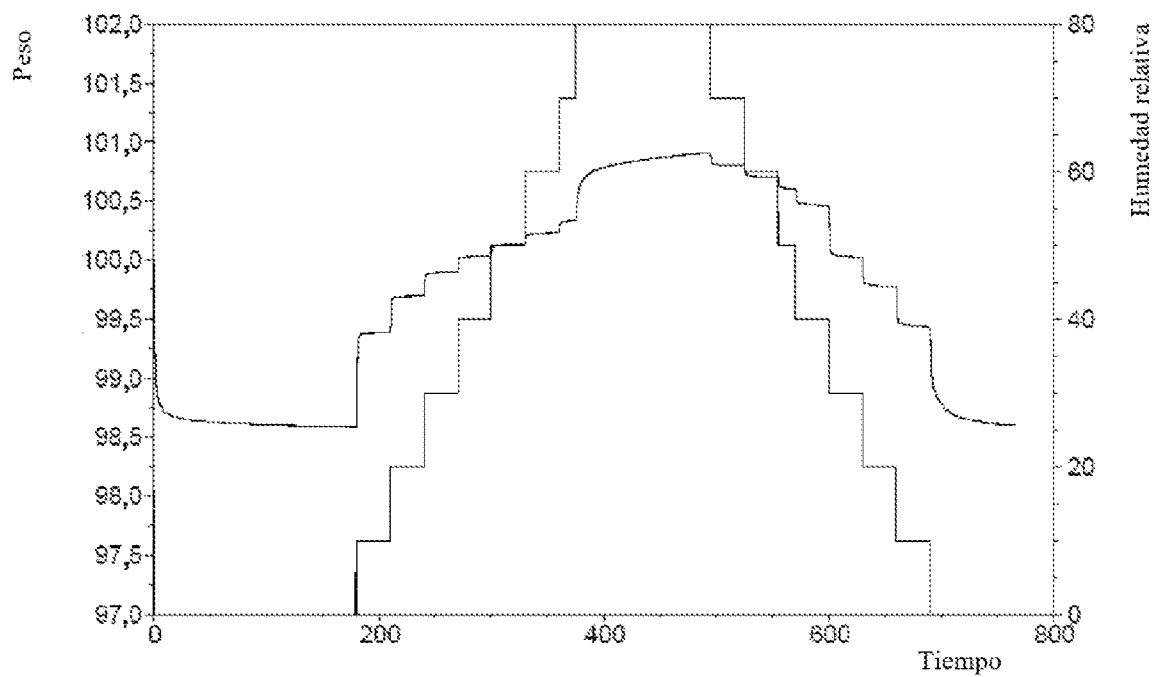


Figura 7

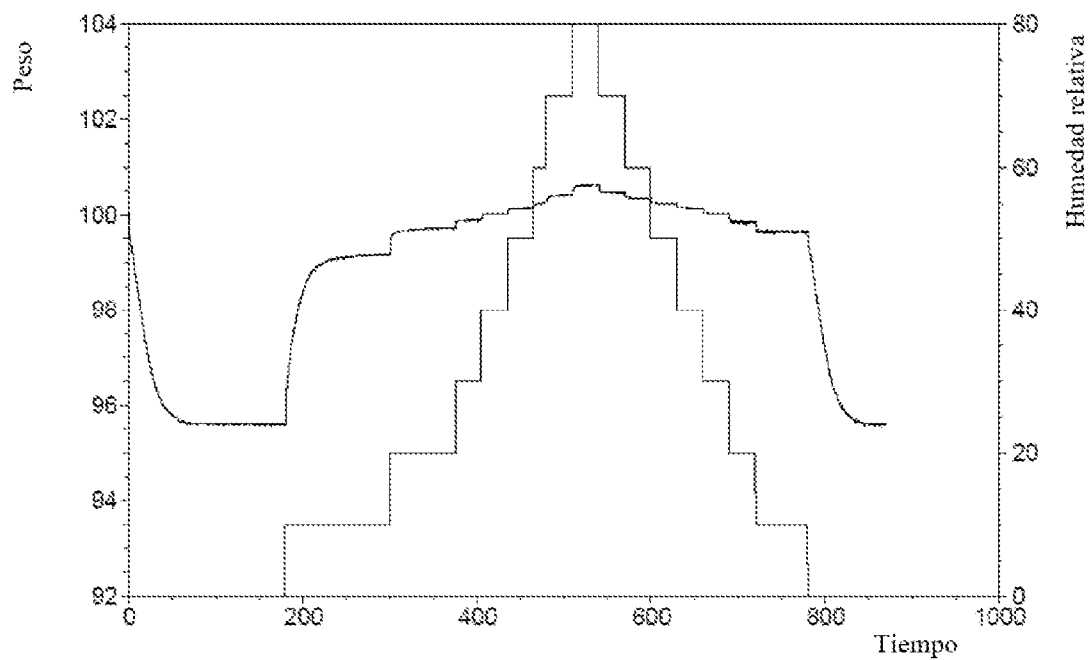


Figura 8

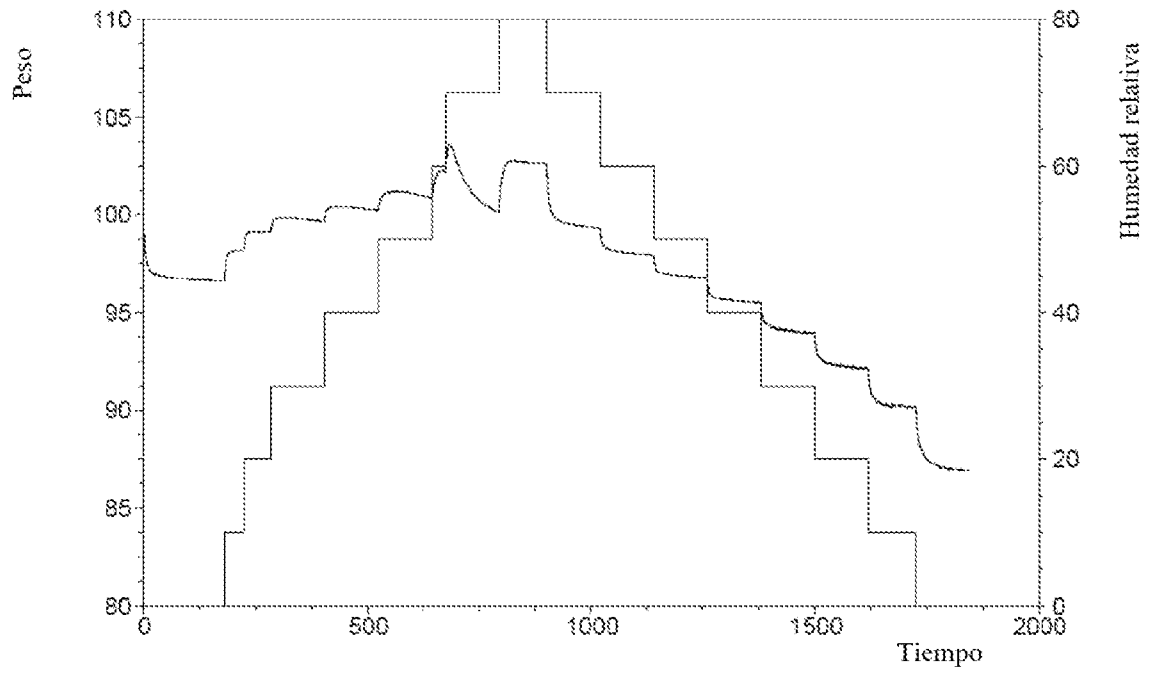


Figura 9

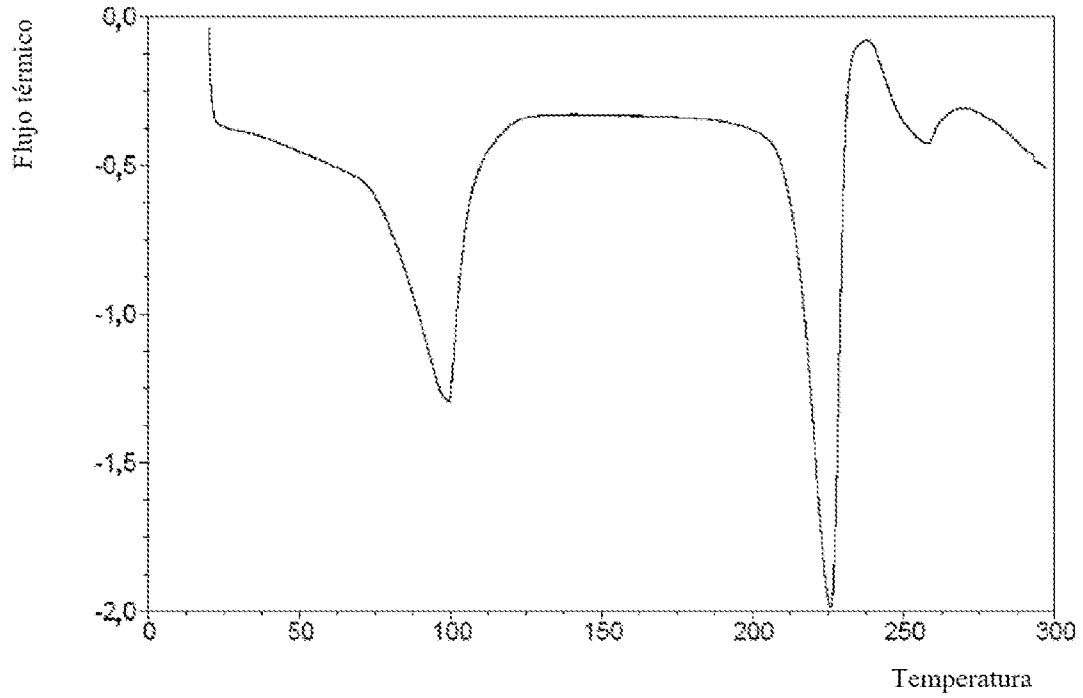


Figura 10

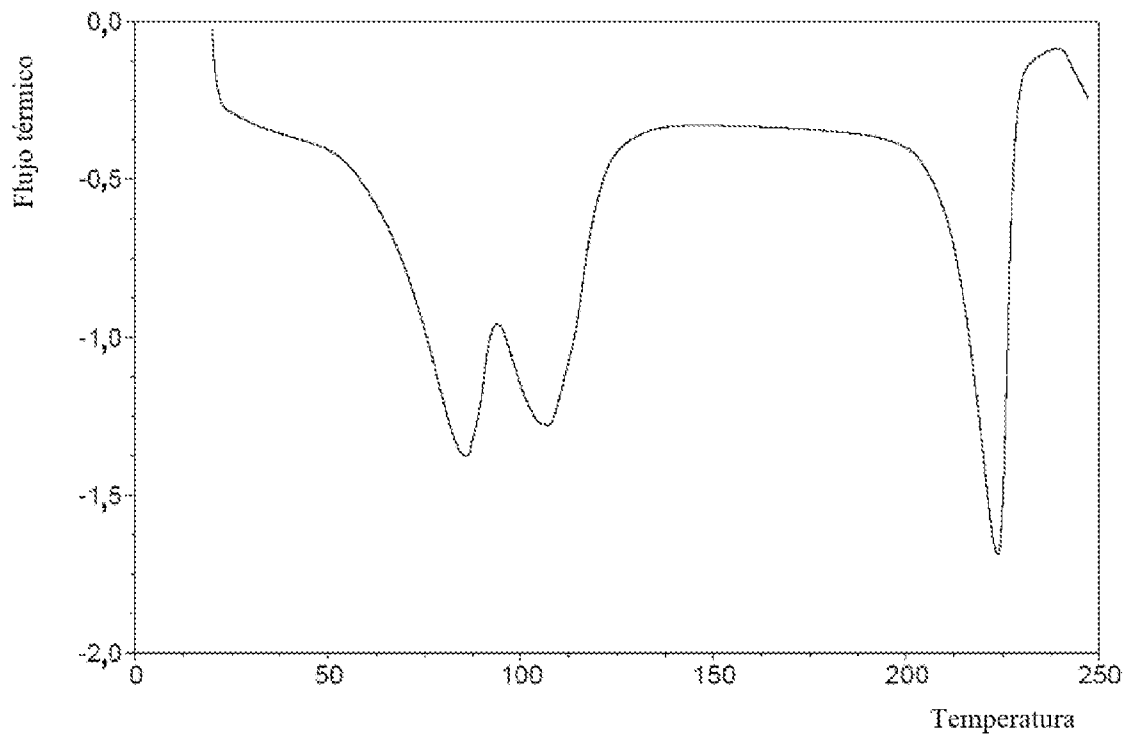


Figura 11

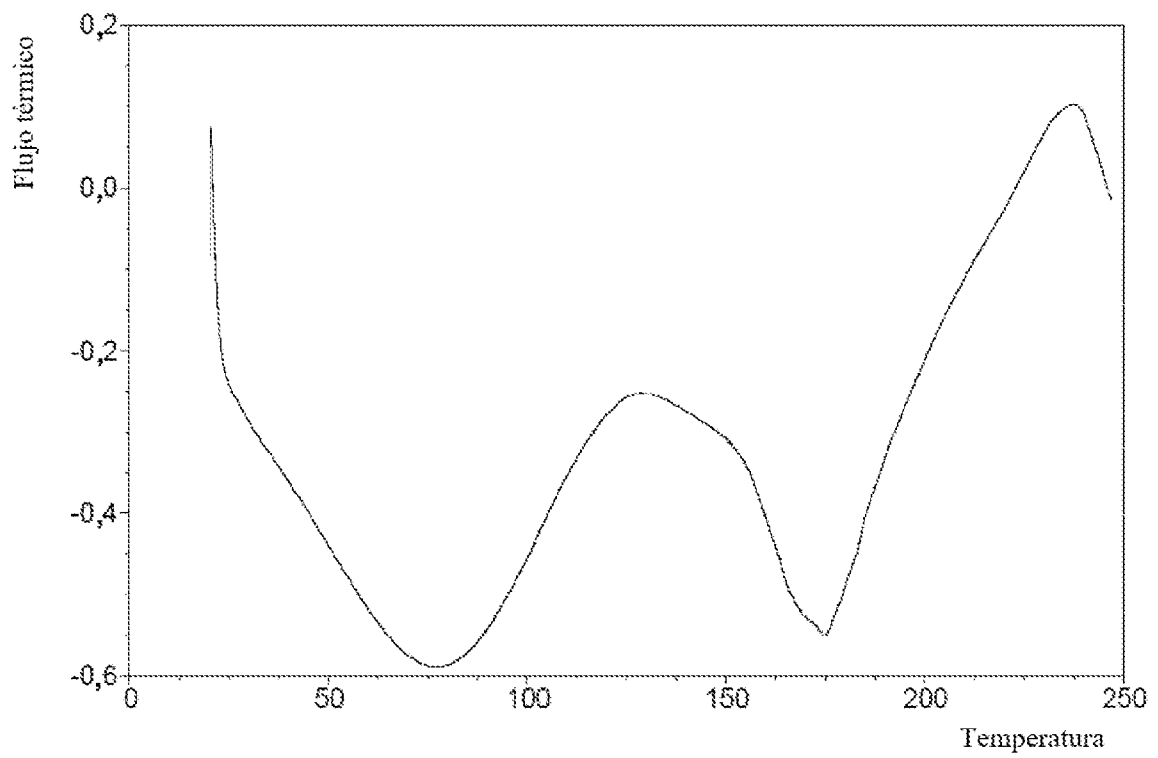


Figura 12

## REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

## Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 2004076412 A [0017]
- WO 2006021881 A [0017]
- WO 2006021886 A [0017]
- WO 2009154769 A1 [0019]
- WO2012048259 A2 [0019]
- CN 103298806 B [0019]

## Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- JEFFERSON, M. *et al.* *Oncogene*, 1996, vol. 13, 853-856 [0007]
- MICIELI, P. *et al.* *Oncogene*, 1999, vol. 18, 5221-5231 [0007]
- *International Journal of Pathology and Clinical Medic*, 2005, vol. 25, 5441-443 [0008]
- *Oncogene*, 2009, vol. 28, 3442 [0010]
- *Nat Rev Cancer*, 2010, vol. 10, 165-80 [0011]
- AMATO *et al.* *Cancer Res*, 2016, vol. 76, 2305-18 [0011]
- BERGETHON *et al.* *J. Clin. Oncol.*, 2012, vol. 30, 8863 [0012]
- VAISHNAVI *et al.* *Nature Medicine*, 2013, vol. 19, 111469 [0013]
- CHOI *et al.* *Cancer Res*, 2008, vol. 68, 13 [0014]
- WEBB *et al.* *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2009, vol. 9, 3331-356 [0014]
- WIESNER *et al.* *Nature*, 2015, vol. 526, 453 [0015]
- *J Clin Oncology*, 2010, vol. 28, 7 [0018]
- ANASTASSIADIS. *Nat Biotechnol.*, 2011, vol. 29, 111039-45 [0193]